

# **SUNDHEDSMÆSSIGE VIRKNINGER AF SALT**

**Lars Ovesen**

# INDHOLD

|   |           |
|---|-----------|
| FORORD .....  | 4         |
| <b>1 INDLEDNING .....</b>   | <b>5</b>  |
| <b>1.1 Historie .....</b>   | <b>6</b>  |
| <b>1.2 Fysiologi.....</b>   | <b>6</b>  |
| 1.2.1 Nyrernes rolle .....  | 7         |
| <b>1.3 Anbefalinger for indtaget af salt.....</b>                                 | <b>8</b>  |
| 1.3.1 Mindstebehovet .....  | 9         |
| <b>1.4 Indtaget af salt .....</b>   | <b>9</b>  |
| 1.4.1 Metoder til vurdering af indtag.....  | 10        |
| 1.4.2 Saltindtag estimeret ved kostundersøgelser .....                            | 10        |
| 1.4.3 Metoder baseret på vurdering af udskillelse .....                           | 11        |
| 1.4.4 Saltindtag estimeret ved 24-timers UNa.....                                 | 12        |
| 1.4.5 Sammenhængen mellem saltindtag og saltudskillelse.....                      | 12        |
| <b>1.5 Kilder til saltindtag.....</b>   | <b>12</b> |
| <b>2 SALT OG HJERTE-KAR-SYGDOM.....</b>   | <b>16</b> |
| <b>2.1 Blodtryk og hjerte-kar-sygdom .....</b>                                    | <b>18</b> |
| <b>2.2 Kostfaktors betydning for blodtrykket .....</b>                            | <b>20</b> |
| <b>2.3 Betydning af saltindtag for blodtrykket .....</b>                          | <b>21</b> |
| 2.3.1 Epidemiologiske undersøgelser.....  | 22        |
| 2.3.2 Randomiserede interventionsundersøgelser.....                               | 23        |
| 2.3.3 Saltreduktion på befolkningsniveau .....                                    | 26        |
| <b>2.4 Betydning af saltindtaget for hjerte-kar-sygdom .....</b>                  | <b>28</b> |
| 2.4.1 Prospektive undersøgelser .....   | 29        |
| 2.4.2 Andre effekter af højt saltindtag på hjerte-kar-systemet .....              | 30        |
| 2.4.3 Effekten af nedsat saltindtag .....   | 31        |
| <b>2.5 Dyreeksperimentelle undersøgelser.....</b>                                 | <b>32</b> |
| <b>2.6 Mekanisme .....</b>  | <b>33</b> |
| <b>2.7 Saltfølsomhed .....</b>  | <b>35</b> |
| <b>2.8 Hypertension ved fedme .....</b>   | <b>37</b> |
| <b>2.9 Tærskel-effekt .....</b>   | <b>37</b> |
| <b>2.10 Natrium:kalium ratio .....</b>  | <b>38</b> |
| <b>2.11 Smagstærskel for salt og blodtryk.....</b>                                | <b>38</b> |
| <b>2.12 Er anjonen vigtig? .....</b>  | <b>38</b> |
| <b>2.13 Gravide.....</b>  | <b>39</b> |
| <b>2.14 Børn og unge .....</b>  | <b>40</b> |
| <b>2.15 Risici ved nedsættelse af saltindtag .....</b>                            | <b>41</b> |
| 2.15.1 Livskvalitet .....   | 42        |
| <b>3 DIABETES MELLITUS .....</b>  | <b>43</b> |
| <b>3.1 Sammenhængen mellem forhøjet blodtryk, insulinresistens og diabetes ..</b> | <b>44</b> |
| 3.1.2 Prospektive kohorteundersøgelser.....                                       | 45        |
| <b>4 KRÆFT .....</b>  | <b>46</b> |
| <b>4.1 Kræft i næse og svælg .....</b>  | <b>47</b> |
| <b>4.2 Kræft i mavesækken.....</b>  | <b>48</b> |

|            |  |           |
|------------|--|-----------|
| 4.2.1      | Mekanismer .....   | 48        |
| 4.2.2      | Prospektive kohorteundersøgelser .....                             | 49        |
| <b>5</b>   | <b>OSTEOPOROSE OG FRAKTURER</b> .....                              | <b>51</b> |
| <b>5.1</b> | <b>Udviklingen i knoglemasse</b> .....                             | <b>52</b> |
| 5.1.1      | Saltindtag øger udskillelsen af calcium i urinen .....             | 52        |
| 5.1.2      | Betydning af anjon .....   | 53        |
| 5.1.3      | Betydning af saltindtag for markører for knogleomsætning .....     | 54        |
| 5.1.4      | Betydning af saltindtag for knoglemasse .....                      | 54        |
| 5.1.5      | Prospektive undersøgelser .....                                    | 55        |
| <b>5.2</b> | <b>Osteoporose, blodtryksforhøjelse og hjerte-kar-sygdom</b> ..... | <b>55</b> |
| <b>6</b>   | <b>ASTMA</b> .....   | <b>56</b> |
| <b>6.1</b> | <b>Salt som faktor for astma</b> .....                             | <b>57</b> |
| 6.1.1      | Mekanisme .....  | 57        |
| 6.1.2      | Sammenhængen mellem saltindtag og lungefunktion .....              | 57        |
| <b>7</b>   | <b>NYRESTEN</b> .....  | <b>59</b> |
| <b>7.1</b> | <b>Saltindtag hos stendannere</b> .....                            | <b>60</b> |
| 7.1.1      | Prospektive undersøgelser .....                                    | 60        |
| <b>8</b>   | <b>GRÅ STÆR (CATARACT)</b> .....                                   | <b>62</b> |
| <b>8.1</b> | <b>Dyreeksperimentelle og epidemiologiske studier</b> .....        | <b>63</b> |
| <b>9</b>   | <b>SAMLET KONKLUSION</b> .....                                     | <b>64</b> |
|            | <b>REFERENCER</b> .....  | <b>66</b> |

## FORORD

Denne rapport gennemgår den videnskabelige evidens for betydningen af indtaget af salt for risikoen for en række sygdomme. Der er tale om en systematisk gennemgang af den videnskabelige litteratur (publiceret videnskabelige tidsskrifter), hvor saltindtaget er sat i forbindelse med sygdomsrisiko. Derimod er saltindtagets betydning for forskellige risikofaktorer for sygdom (fx saltindtagets betydning for blodtryksniveau) ikke gennemgået systematisk, om end de vigtigste videnskabelige studier er medtaget i gennemgangen.

Salt har en række teknologiske betydninger, fx for holdbarhed og for tekstur af fødevarer. Disse forhold er ikke omtalt i rapporten, men vil selvfølgelig have betydning for i hvor høj grad saltindholdet i en given fødevarer kan nedsættes.

Gennemgangen er bestilt og betalt af Danish Meat Association og Dansk Industri. Organisationerne har ikke haft indflydelse på rapportens indhold. De konklusioner, der kommer til udtryk i nærværende rapport, er derfor forfatterens egne.

Litteratursøgningen er afsluttet den 31/12 2006 og redaktionen af gennemgangen den 1/5 2007.

Bagsværd den 8/5 2007

Lars Ovesen

## 1 INDLEDNING

---

**Resume.** Mennesket har gennem tusinder af generationer indtaget omkring 1 gram salt om dagen, som findes naturligt i kosten. I forbindelse med det større indtag af saltpræservede og industrielt tilvirkede fødevarer er det gennemsnitlige saltindtag i den industrialiserede del af verden blandt voksne omkring 10 gram/dag eller 10 gange større end i naturmenneskets kost. I de nordiske næringsstofanbefalinger anbefales en gradvis reduktion til 6 g/dag for kvinder og 7 g/dag for mænd, og det bemærkes i anbefalingerne at en yderligere sænkning kan have sundhedsmæssige fordele. Andre industrialiserede lande har tilsvarende anbefalinger om at begrænse indtaget. Saltindtaget kan måles gennem kostundersøgelser, men estimeres mere præcist ved at måle udskillelsen af natrium i døgnurin. Der er dog tale om store intra- og interindividuelle variationer ved begge undersøgelsesmetoder, hvorfor et individuelt habituel saltindtag kræver mange dages målinger (5-14 døgnuriner). Blandt de 3 kilder til saltindtaget udgør industriens tilsætning til fødevarer omkring 70 % af det samlede saltindtag, medens det naturlige indhold i fødevarerne udgør 15 % og salt tilsat i hjemmet de resterende 15 %. De fleste undersøgelser har vist, at kornprodukter, specielt brød, er den fødevarergruppe, der bidrager mest til saltindtaget (omkring 50 %), efterfulgt af kødprodukter og mejeriprodukter, hver med 15 – 20 %.

**Konklusion.** Det habituelle gennemsnitlige saltindtag er høj i Danmark – 10 gange højere end urtidskostens saltindhold og hos mange danskere mere end dobbelt så højt som det anbefalede. Man kan godt sammensætte en kost med et saltindhold svarende til (eller under) det anbefalede niveau, men det kræver, at man i større udstrækning udskifter industriforarbejdede med uforarbejdede fødevarer. Da mere end to tredjedele af gennemsnitsdanskertens saltindtag stammer fra industriforarbejdede fødevarer, kan en markant reduktion i saltindtaget i den danske befolkning bedst opnås ved en nedsættelse af saltindholdet i industriforarbejdede fødevarer, primært brød, morgenmadsprodukter, charcuterivarer og ost.

## 1. Historie

Vores forfædre har gennem millioner af år gennem naturlige, ikke-forarbejdede fødevarer, indtaget mindre end 1 g salt om dagen, og er således gennem generationer genetisk adapteret i et saltfattigt miljø. For mindre end 10.000 år siden, i forbindelse med indførelsen af landbruget, begyndte mennesket at salte maden og opnåede et saltindtag nogenlunde eller over det niveau, der karakteriserer det moderne menneskes indtag, i evolutionsmæssig sammenhæng en meget kort tidsperiode.

Salt har i flere tusinde år – helt op til første halvdel af det 19. århundrede – været brugt som stort set eneste kendte konserveringsmiddel. Salt har således en lang, interessant og vigtig kulturhistorie, som det vil før for vidt at komme ind på her. Eksempelvis var saltrigdommen i Det Døde Hav en vigtig grund til romernes interesse for og erobring af Palæstina, og hvis romerne ikke havde været til stede i Palæstina ville Jesus liv og dermed kristendommen formentligt have udviklet sig meget anderledes. I bogen "Une histoire du sel" (hvor der gives en fortræffelig gennemgang af saltets historie) skriver den schweiziske historiker Jean-Francois Bergier [1982]:

*"Salt var genstand for intensiv handel, årsag til spekulation fra producenter og ængstelse for forbrugere, som sjældent kunne være sikre på en tilstrækkelig forsyning. Salt har lagt grunden til strategier for handel og krigsførelse, har beriget nogle, og været årsag til fattigdom for andre. Kort sagt, havde salt i adskillige generationer samme position som olie har i dag".*

Saltets kulturhistorie bærer præg af forskellige holdninger til salt. Homer kaldte saltet for guddommeligt, og fra Mattæus stammer udtrykket "livets salt" for den mest beundringsværdige egenskab hos mennesket. Historien om Lots hustru, der blev omdannet til en saltstøtte, er velkendt, og romerne strøede salt på jorden i de byer, de erobrede, for at gøre grunden ufrugtbar – måske som udtryk for en erkendelse af at for meget salt kan være problematisk. Akkurat som saltets kulturhistorie har betydningen af salt for sygdomsrisiko hos mennesket, specielt dets betydning for blodtryksniveauet, længe været et kontroversielt emne [Mitka 2004].

## 1.2 Fysiologi

Natrium er et metal med en atomvægt på 23. Natrium findes vidt udbredt i naturen som en normal bestanddel af vores føde. Det tilsættes fødevarer oftest som natriumklorid (NaCl), også benævnt salt<sup>1</sup> (=køkkensalt, kogsalt), men også som

---

<sup>1</sup> 1 mmol natrium = 23 mg natrium = 58,5 mg natriumklorid  
mmol natrium omregnes til salt ved multiplikation med 58,5  
mg natrium omregnes til salt ved multiplikation med 2,5

andre natriumsalte, f.eks. natriumnitrat, natriumnitrit, natriumbikarbonat, natriumsulfat, natriumfosfat, natriumcaseinat, natriumlaktat eller natriumglutamat, men sædvanligvis i betydeligt mindre mængder (5-10 % af natriumindtaget) end natriumklorid.

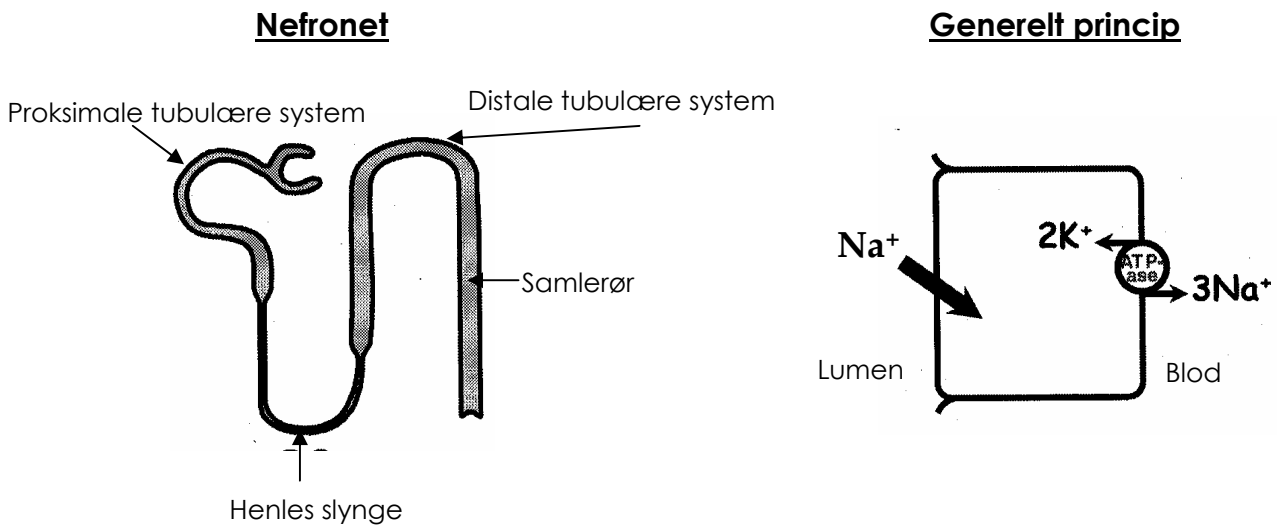
Natrium er et essentielt næringsstof. Den voksne krop indeholder fra 90 til 130 g natrium, hvoraf halvdelen findes i knoglerne (som udskifteligt natrium) og halvdelen i ekstracellulærvæsken. Koncentrationen i blodet reguleres indenfor snævre grænser (~140 mmol/L). En ændret natriumkoncentration har alvorlige konsekvenser for kroppen, idet koncentrationen medvirker til at opretholde normalt ekstracellulært (intra- og ekstravaskulært) tryk og volumen, for syre-/basereguleringen og for det elektriske potentiale over cellemembraner.

Selv ved høje indtag synes der ikke at være nogen tærskel for absorption af natrium. Reguleringen af indholdet af natrium i organismen er næsten helt overladt til nyrerne. En række hæmodynamiske, neurale og hormonelle reaktioner medvirker til at nyrerne kan reagere hensigtsmæssigt på en normal stor daglig variation i natriumindtaget.

### 1.2.1 Nyrenes rolle

Under normale forhold tabes 5-10 % af natriumindtaget dagligt i afføring og sved. Langt den største del af indtaget natrium udskilles i urinen [Holbrook et al. 1984]. Nyrerne filtrerer mere end 23 mol natrium om dagen, hvoraf omkring 99,5 % genoptages. 60 % af det filtrerede natrium genoptages i nyrenes proximale tubulære system ved udskiftning med protoner, 25 % genoptages i det tykke opadgående ben i Henles slynge gennem et  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$  transportsystem, og 10 % genoptages af  $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$  transport i det distale tubulære system, medens de sidste 2-3 % genoptages via  $\text{Na}^+$ -kanaler i samlørernes epithelceller. Medens det sidste trin kun tæller for en lille del af natriumgenoptagelsen er det stedet for reguleringen af natriumbalancen, da det er reguleret af renin-angiotensin-aldosteronsystemet [O'Shaughnessy og Karet 2006]. Aktiviteten af  $\text{Na}^+\text{K}^+\text{-ATPase}$  i alle dele af nefronet den drivende elektrogene kraft for natriumgenoptageligheden (se figur 1).

Figur 1. Tegning af nefron og generelle princip for genoptageligheden af natrium.



### 1.3 Anbefalinger for indtaget af salt

I de nordiske næringsstofanbefalinger [Nordic Nutrition Recommendations 2004] skrives:

*"en gradvis reduktion af indtaget af natrium i form af natriumklorid er ønskværdigt. Populationsmålet er 6 g/dag for kvinder og 7 g/dag for mænd, svarende til henholdsvis 2,4 og 2,8 g/dag af natrium. En yderligere sænkning til 5-6 g salt/dag kan have yderligere fordele. Saltindtaget blandt børn bør også begrænses, og for børn under 2 års alderen bør natriumtætheden, udtrykt som salt, ikke overstige 0,5 g/MJ, for at forebygge at børn vænnes til en kost med et højt saltindhold".*

Anbefalingerne fra WHO er at nedsætte saltindtaget til 5 gram/dag eller mindre [Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation 2003].

Det amerikanske Institute of Medicine of the National Academies publicerede i 2004 [Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes 2004] deres referenceindtag for natrium for den amerikanske og canadiske befolkning. Instituttets anbefalinger er, at det daglige tilstrækkelige indtag af salt for raske 19-50-årige voksne er 3,8 g. Der sættes også en maksimumgrænse (øvre tolerabelt indtag) på 5,8 g salt dagligt for voksne, medens andre personer, herunder sorte og personer med kroniske sygdomme, bl.a. forhøjet blodtryk, diabetes og nyresygdomme, som er særligt følsomme for salt, anbefales et mindre indtag. I de amerikanske Dietary Guidelines [Department of Health and Human Services and the Department of Agriculture 2005] er anbefalingerne at:

- indtage mindre end 2,300 mg natrium per dag (omkring 1 tsk. salt);
- vælge og tilberede fødevarer med små mængder salt (og spise kaliumrige fødevarer, som f.eks. frugt og grøntsager); og at

- personer med forhøjet blodtryk, afro-amerikanere, samt midaldrende og ældre bør begrænse indtaget af natrium til 1,500 mg om dagen.

Det engelske Food Standards Agency (FSA) bad i begyndelsen af år 2000 deres Scientific Advisory Committee on Nutrition (SACN) om at gennemgå den videnskabelige baggrund for en anbefaling af saltindtaget i den engelske befolkning [Scientific Advisory Committee on Nutrition 2003]. På basis af denne gennemgang anbefaler FSA, at saltindtaget gradvist reduceres til maksimalt 6 g/dag i år 2010 for alle  $\geq 11$  år. FSA opstiller også anbefalinger for det maksimale saltindtag for børn:

- 0-6 mdr.: <1 g/dag
- 7-12 mdr.: 1 g/dag
- 1-3 år: 2 g/dag
- 4-6 år: 3 g/dag
- 7-10 år: 5 g/dag

Mange andre lande i Nordeuropa har anbefalinger for en reduktion af saltindtaget. F.eks. anbefaler de franske myndigheder en gradvis sænkning til 7-8 g/dag [Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments 2002], medens man i Belgien anbefaler, at saltindtaget ikke overstiger 8,75 g/dag (Plan National Nutrition Santé, kan downloades fra: [www.health.fgov.be](http://www.health.fgov.be)). De tyske, østrigske og schweiziske anbefalinger er på højst 6 g salt/dag for voksne [Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Vereinigung für Ernährung 2000]. For nylig har Irland offentliggjort deres baggrund for at nedsætte saltindtaget til 6 g/dag eller mindre [Food Safety Authority of Ireland 2005]. Ovennævnte anbefalinger har i almindelighed haft sit udgangspunkt i hvad der er praktisk muligt at opnå i de respektive befolkninger og ikke i overvejelser over de begrænsninger i saltindtaget, der har den største effekt på sygelighed og dødeligheden, først og fremmest på blodtryksniveauet.

### 1.3.1 Mindstebehovet

Det ernæringsmæssige behov for natrium er lavt. Det nødvendige tab i urinen er omkring 1-2 mmol/døgn og tabene i afføringen er 1-5 mmol/døgn. Den samme mængde tabes i sved. Ved maksimal adaptation under neutrale temperaturforhold og i hvile vurderes mindstebehovet for natrium til at være på omkring 5-10 mmol/dag. Koncentrationen af natrium i sved er på omkring 25 mmol/L. Under særlige omstændigheder, f.eks. under hårdt fysisk arbejde ved høje temperaturer, er behovet derfor mærkbart højere.

## 1.4 Indtaget af salt

Saltindtaget kan estimeres på 2 måder: gennem indtaget af natrium i den spiste føde eller gennem udskillelsen af natrium urinen.

#### 1.4.1 Metoder til vurdering af indtag

Der findes forskellige metoder til at estimere indtaget af salt (24-timers recall, kosthistorisk interview og kostregistrering), hver med deres svagheder og styrker [Bentley 2006]. Kostundersøgelsesmetoder er underlagt mange fejlkilder, især usikker eller mangelfuld rapportering af indtaget, ikke mindst af salt brugt i hjemmet, og upræcise indholdsdata for salt i fødevarer. Som følge heraf og som følge af sande individuelle dag-til-dag variationer i indtaget af salt er indtagsdata meget upræcise. Det er karakteristisk, at den intra-individuelle variation i saltindtaget ofte er betydeligt større end den inter-individuelle variation<sup>2</sup>. Den individuelle dag-til dag variation i natriumindtaget er dog noget forskellig afhængig af den valgte kostundersøgelsesmetode, og synes at være lavest for registreringsmetoder (varierer med ~50 % omkring middelværdien) [Day et al. 2001]. Undersøgelser har vist, at mere end 2 måneders kostregistrering normalt er påkrævet for at få oplysninger om et individuelt sædvanligt saltindtag med en præcision, der ligger indenfor 10 % af det sande habituelle indtag [Basiotis et al. 1987; Mattes og Donnelly 1991]. Sådanne undersøgelser har også vist, at der skal 100 personer til for at estimere gruppens "sande" gennemsnitlige saltindtag ved oplysninger baseret på 1 dags indtag – og tilsvarende færre antal personer jo flere dage kostregistreringen foregår over (1-uges kostregistrering vil således kræve omkring 10 personer for at opnå et gennemsnitligt sandt populationsindtag). Kostundersøgelsesmetoder kan derfor med fordel bruges til at estimere et populationsgennemsnit for saltindtag.

#### 1.4.2 Saltindtag estimeret ved kostundersøgelser

Det absolutte gennemsnitlige daglige indtag af natrium i den danske kost blandt børn er voksne er viste i tabel 1 [Danmarks Fødevarerforskning 2005].

Tabel 1. Det gennemsnitlige (spredning) daglige indtag (g) af salt (salt tilsat ved bordet er ikke medregnet).

| Gruppe           | Antal | Gennemsnit (spredning) |
|------------------|-------|------------------------|
| Drenge 4-9 år    | 256   | 8,3 (2,4)              |
| Drenge 10-17 år  | 231   | 9,8 (2,8)              |
| Mænd 18-75 år    | 1467  | 10,5 (3,5)             |
| Piger 4-9 år     | 234   | 7,3 (1,9)              |
| Piger 10-17 år   | 248   | 8,0 (2,6)              |
| Kvinder 18-75 år | 1684  | 8,0 (2,4)              |
| Børn 4-9 år      | 490   | 7,8 (2,2)              |

<sup>2</sup> En kritisk parameter afgørende for muligheden for at karakterisere et individs sande natriumindtag er ratio mellem dag-til-dag variationen i natriumindtaget hos individet (intraindividuel variation) og variationen i det gennemsnitlige indtag for alle individer i populationen. Jo større den intraindividuelle variation er og jo mindre den interindividuelle variation er for natriumindtaget, desto mindre sandsynlighed er der for en korrekt karakterisering af natriumindtaget hos det enkelte individ i populationen.

|                 |      |           |
|-----------------|------|-----------|
| Børn 10-17 år   | 479  | 8,8 (2,8) |
| Voksne 18-75 år | 3151 | 9,3 (3,2) |

Den danske kostundersøgelse viste desuden et med alderen svagt stigende relativt indhold af natrium i kosten, og at mændenes kost var mere salt end kvindernes. Natriumindholdet var tilnærmelsesvis normalfordelt med en middelværdi på 4 gram/10 MJ. I kostundersøgelsen er der oplysninger om indtaget af natrium fra indtag af levnedsmidler som de købes (såvel naturligt som industrielt tilsat) samt natrium, der indgår i opskrifter – altså salt tilsat i køkkenet, medens den mængde salt, som tilsættes maden ved middagsbordet ikke kendes og derfor heller ikke er medregnet. Det reelle gennemsnitlige saltindtag er derfor noget højere.

Et relativt højt indtag af salt, især blandt mænd, er karakteristisk for mange lande i Europa [Elmadfa og Weichselbaum 2005].

#### 1.4.3 Metoder baseret på vurdering af udskillelse

Som følge af denne kvantitative sammenhæng mellem indtaget af natrium og udskillelsen af natrium i urinen, menes døgnudskillelsen af natrium at være et mere objektivi t mål for saltindtaget end indtagsmålinger. Hos en person med normal nyrefunktion er måling af 24-timers UNa et udtryk for personens saltindtag den foregående dag [Bates og Thurnham 1997].

Den store individuelle dag-til-dag variation i saltindtaget betyder imidlertid samme problemer med at få et sandt mål for det sædvanlige saltindtag for et individ eller en population gennem 24-timers målinger af natriumudskillelsen i urinen som omtalt under metoder til vurdering af indtag. En generelt større præcision ved 24-timers natriumudskillelsen sammenlignet med kostundersøgelsesmetoderne medfører end noget lavere intraindividuel dag-til-dag variation i døgnudskillelsen af natrium med en variation på ~30 % omkring middelværdien. Denne variation er ligesom for indtaget af natrium oftest større end den inter-individuelle variation [Liu et al. 1979; Shortt et al. 1988; Siani et al. 1989]. Den relativt store variation betyder, at der kræves mellem 5 og 14 døgnuriner til at bestemme en persons sande sædvanlige saltindtag med rimelig præcision [Liu og Stamler 1984; Liu et al. 1979; Luft et al. 1982; Siani et al. 1989]. Eksempelvis kunne Liu et al. [1979] beregne, at korrekt klassificering af en populations saltindtag i tertiler krævede 10 døgnuriner (med  $P < 0,01$  for misklassificering). Ud fra størrelsen af intra- og individuel variation [van Staveren et al. 1982] kan det beregnes, hvor mange personer der kræves for at estimere en populations gennemsnitlige saltindtag (med en SE  $< 5\%$ ) baseret på en enkelt 24-timers urin. Sådanne beregninger har vist, at der er behov for 30-50 personer [Shortt et al. 1988] – eller ca. halvt så mange personer, som er nødvendigt, hvis det gennemsnitlige saltindtag beregnes ud fra kostregistrering i 1 dag.

Det skal også bemærkes, at opsamling af komplette døgnuriner er ganske besværlig for forsøgspersonerne at gennemføre. Der er derfor forsøgt udviklet forskel-

lige algoritmer, som ud fra målinger af indholdet af natrium og kreatinin (sidstnævnte udskilles relativt konstant i urinen afhængig af muskelmasse – om end også med en vis dag-til-dag variation) i spoturiner eller naturiner kan anvendes til estimering 24-timers UNa [Kamata og Tochikubo 2002; Kawasaki et al. 1993; Tanaka et al. 2002].

#### *1.4.4 Saltindtag estimeret ved 24-timers UNa*

Der er ikke publiceret data for 24-timers UNa for en større population af danskere. I INTERSALT-undersøgelsen (omtales senere), som omfattede 10.079 mænd og kvinder i alderen 20-59 år i 32 lande, blev der gennemført standardiserede målinger af 24-timers UNa [Elliott 1989]. Blandt de 99 personer, der deltog fra Danmark var den gennemsnitlige natriumudskillelse 3.680 mg/dag (svarende til 160 mmol natrium/dag; eller til 9,2 g salt/dag). Senest har Danmarks Fødevareforskning rapporteret deres resultater fra en lille undersøgelse omfattende 87 mænd og kvinder mellem 18 og 55 år. I denne undersøgelse blev saltindtagelsen på basis af 4 døgnurinmålinger beregnet til 10,2 ( $\pm 3,0$ ) gram/dag hos mændene og 7,4 ( $\pm 3,4$ ) gram/dag hos kvinderne.

Natriumindtaget varierer meget globalt. I INTERSALT-undersøgelsen varierede natriumindtaget, fra under 20 mg/dag i visse isolerede samfund (Brasiliens regnskove, højlandsområder i Papua New Guinea, landbefolkningen i visse områder af Afrika) til mere end 650 mg/dag i visse områder af Kina (Tianjin). I Vesteuropa og Nordamerika varierede Na-indtaget fra 2.300 mg/dag til 4.300 mg/dag, medens det i mange områder af Øst- og Sydøstasien var betydeligt højere med gennemsnitlige indtag på over 5.000 mg/dag.

#### *1.4.5 Sammenhængen mellem saltindtag og saltudskillelse*

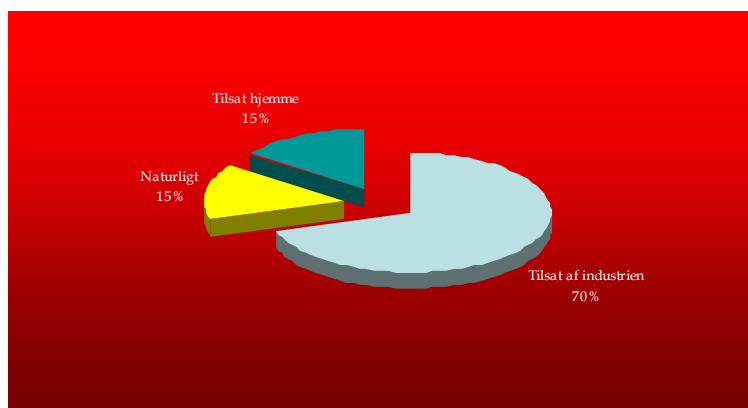
Saltindtaget bedømt ved omhyggeligt gennemførte kostundersøgelser giver oftest værdier, der er lavere end målinger af saltudskillelsen i urinen [Caggiula et al. 1985; Day et al. 2001; Espeland et al. 2001; Kesteloot og Joossens 1990; Pietinen 1982; Schachter et al. 1980] (derimod er der overensstemmelse mellem 24-timers UNa og natriumindtaget vurderet ved dobbelt-portions-teknikken). Der er generelt relativt svage til moderate sammenhænge mellem indtaget af natrium vurderet ved kostundersøgelser og 24-timers udskillelsen af natrium i urinen [Caggiula et al. 1985; Clark og Mossholder 1986; Day et al. 2001; Leiba et al. 2005; Sasaki et al. 1998; Shepherd et al. 1985]. Der findes spørgeskemaer (kostregistreringsmetoder), som er blevet udviklet og afprøvet til specielt at estimere saltindtaget, og ved brug af disse skemaer er der i almindelighed fundet en god sammenhæng med natriumudskillelsen [Pietinen et al. 1982].

## **1.5 Kilder til saltindtag**

Der er principielt 3 kilder til saltindtaget. Omhyggeligt udførte undersøgelser blandt vestlige industrialiserede befolkninger har vist, at tilsat salt i industrielt forarbejdede

fødevarer bidrager med langt størsteparten af saltindtaget, medens en mindre del kommer fra det naturlige indhold og fra salt tilsat i køkkenet eller ved bordet [Edwards et al. 1989; James et al. 1987; Mattes og Donnelly 1991]. Figur 2 viser de omtrentlige bidrag fra de forskellige saltkilder.

Figur 2. Bidragydere til saltindtaget.



En vis mængde salt findes fra naturens hånd i vore fødevarer, mest i æg, mælk, kød og fisk, mindre i korn og grøntsager og meget lidt i frugt. Saltindholdet i vand er som regel lavt og repræsenterer sandsynligvis mindre end 1 % af indtaget. Alt i alt beløber dette sig dog ikke til mere end et par gram salt dagligt, men det er tilstrækkeligt til at dække vores behov under normale forhold.

Så er der den mængde salt, vi sætter til i forbindelse med madens tilberedning, og det vi drysser på ved bordet. Hvis man ikke er speciel glad for salt, vil det sjældent blive til mere end 3 gram dagligt. Faktisk skal man drysse ret meget på, før det bliver til mere end 1 gram. Det er imidlertid vanskeligt at få præcise estimater for brug af bord- og køkkensalt gennem traditionelle indtagsmetoder [Melse-Boonstra et al. 1999], bl.a. fordi meget bord- og køkkensalt, i nogle undersøgelser omkring 75 %, kasseres (f.eks. salt tilsat kogevand). Ved at mærke natriumklorid med et en kendt mængde lithiumsalt (lithium behandles på samme måde som natrium i kroppen [Sanchez-Castillo et al. 1987a]) kan der opnås mere præcise mål for bidraget af brug af salt i hjemmet. Undersøgelser med lithiummærket bord- og køkkensalt har vist, at det udgør fra 15 % til 30 % af det samlede forbrug [Leclercq et al. 1990; Sanchez-Castillo et al. 1987b], men der er store inter-individuelle og intra-individuelle variationer. Danmarks Fødevarerforskning fandt, at i gennemsnit 11-12 % af den samlede saltmængde blev tilsat af forbrugeren selv, og at der var store interindividuelle variationer, fra 0,1 til 42 % af den totale saltindtagelse (upublicerede resultater).

Den største post vil som regel være den mængde salt, vi ikke direkte har indflydelse på, nemlig det salt, der tilsættes fødevarerne under deres forarbejdning. Betydelige mængder salt findes ikke alene i de fødevarer, vi umiddelbart opfatter som salt: spegepølse, hamburgerryg, saltkød osv., men også i en række vigtige næringsmidler, vi ikke plejer at tænke på som salt, f.eks. brød, smør, margarine, leverpostej, cornflakes osv. (se tabel 2).

Tabel 2. Typiske saltindhold (g/100 g) i nogle produkter (indholdsdata er fra Levnedsmiddeldatabasen og oplysninger fra Dansk Industri og Danish Meat Association).

#### Morgenmadsprodukter

|             |     |
|-------------|-----|
| Havregryn   | 0   |
| Havre Fras  | 1,3 |
| Corn Flakes | 1,8 |

#### Brødprodukter

|                  |     |
|------------------|-----|
| Krydderboller    | 0,8 |
| Toastbrød        | 1,2 |
| Fuldkornsrugbrød | 1,3 |
| Trekornsbrød     | 1,3 |
| Rugbrød          | 1,4 |
| Lyst rugbrød     | 1,4 |
| Landbrød         | 1,4 |
| Hotdog brød      | 1,7 |
| Kernebrød        | 1,9 |

#### Charcuterivarer

|              |     |
|--------------|-----|
| Leverpostej  | 2,0 |
| Bacon        | 2,8 |
| Hamburgerryg | 3,2 |
| Saltkød      | 3,3 |
| Skinke       | 3,3 |
| Røget filet  | 3,6 |
| Rullepølse   | 3,7 |
| Spegepølse   | 4,8 |

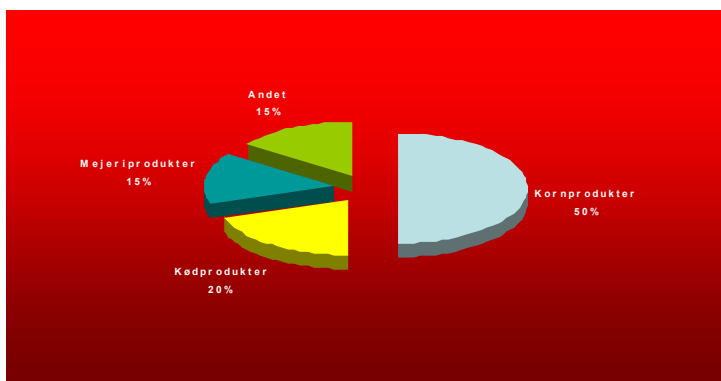
#### Ost

|                |     |
|----------------|-----|
| Hytteost       | 0,8 |
| Camembert, 50+ | 1,5 |
| Havarti, 45+   | 2,0 |
| Danbo, 20+     | 2,5 |
| Danablu, 50+   | 3,8 |
| Parmesan       | 4,8 |

Det forhold, at en så stor del af den samlede salttilførsel i den vestlige verden kommer fra industrielt forarbejdede fødevarer, kombineret med et meget stort udvalg af forskellige forarbejdede fødevarer, og hvor det desuden, bl.a. som følge af manglende næringsdeklaration, er meget vanskeligt at kende det faktiske indhold af salt (det vides ikke, i hvor stor udstrækning fødevarer solgt i Danmark er næringsdeklareret med oplysninger om saltindhold), er bl.a. forklaringen på, at man i befolkningssammenhæng (hos motiverede personer) sjældent opnår nedsættelser i saltindtaget på mere end 10 % [Kumanyika 1991].

De fleste undersøgelser har vist, at kornprodukter, specielt brød, er den fødevarergruppe, der bidrager mest til saltindtaget, efterfulgt af kødprodukter og mejeriprodukter i en vestlig kost [Charlton et al. 2005; Edwards et al. 1989; Scientific Advisory Committee on Nutrition 2003]. De enkelte fødevarergrupperes omtrentlige bidrag ses af figur 3. Der findes desværre ikke danske tal for fordelingen af saltindtaget mellem de forskellige fødevarergrupper.

Figur 3. Fødevarernes bidrag til saltindtaget.



## 2 SALT OG HJERTE-KAR-SYGDOM

---

**Resume.** Risikoen for hjerte-kar-sygdom (iskæmisk hjertesygdom og *stroke*) er tæt sammenhængende med blodtryksniveauet. Mange store undersøgelser har således dokumenteret, at blodtrykkets højde er en stærk, konsistent, kontinuerlig og uafhængig risikofaktor for hjerte-kar-sygdom og medikamentel blodtrykssænkning nedsætter sygelighed og dødelighed af hjerte-kar-sygdom. I Vesteuropa tilskrives et ikke-optimalt blodtryk (systolisk blodtryk >115 mm Hg) at være årsagen til at tab af over 100 mio. sygdomsjusterede leveår som følge af den øgede risiko for hjerte-kar-sygdom. En sammenhæng mellem saltindtaget og risikoen for hjerte-kar-sygdom forklares oftest ved saltindtagets effekt på blodtrykket, men det skal understreges, at mange andre kostfaktorer end salt har indflydelse på blodtrykket. Der er gennem årene publiceret adskillige randomiserede interventionsundersøgelser af salts effekt på blodtrykket hos voksne. De seneste meta-analyser af disse undersøgelser viser en nedsættelse af det systoliske blodtryk med omkring 5 mm Hg og det diastoliske blodtryk med omkring 2,5 mm Hg ved en halvering af saltindtaget, en effekt, der er større hos hypertensive end hos normotensive. For nylig har den omhyggeligt kontrollerede amerikanske undersøgelse, DASH-sodiumundersøgelsen, underbygget evidensen af en direkte dosis-afhængig sammenhæng mellem indtaget af salt og blodtryksniveauet. Effekten af intervention på populationsniveau er dårligt undersøgt, men enkelte studier har vist, at det er muligt at nedsætte saltindtag og blodtryk ved forskellige tiltag, bl.a. oplysning og involvering af fødevarerindustrien. Prospektive epidemiologiske undersøgelser har vist divergerende resultater med hensyn til en sammenhæng mellem indtaget af salt og cardio-vaskulær sygelighed og dødelighed, men alle undersøgelser er behæftet med store metodologiske problemer, især usikkerheden af indtaget af salt. Med udgangspunkt i sammenhængen mellem blodtryk og dødelighed af hjerte-kar-sygdom kan det beregnes at en beskeden nedsættelse af saltindtaget med 3 gram/dag blandt voksne danskere kan forebygge 600 dødsfald om året som følge af *stroke* og 810 dødsfald om året som følge af iskæmisk hjertesygdom. Yderligere reduktioner i saltindtaget med 6 og 9 gram/dag vil kunne forebygge omkring henholdsvis dobbelt så mange og tre gange så mange dødsfald af hjerte-kar-sygdom. Der er desuden holdepunkter for, at saltindtaget kan have en effekt på hjerte-karsygdomme uafhængig af effekten på blodtrykket, bl.a. gennem en direkte effekt på hjertets muskulatur og karrenes funktion. Nogle personer reagerer med blodtryksændring ved ændringer i saltindtaget (salthfølsomme), medens andre ikke gør det (saltresistente), men der er usikkerhed om hvor stabil dette reaktionsmønster er hos det enkelte individ. En øget hyppighed af salthfølsomhed synes at forekomme hos hypertensive, ældre og overvægtige. Der er ikke videnskabelige holdepunkter for, at indtaget af salt er forbundet med blodtryksniveau eller risiko for præeklampsi eller eklampsi under graviditeten. Effekten af saltbegrænsning blandt børn og unge er usikker. Moderat begrænsning af saltindtaget (svarende til anbefalingen) i den raske befolkning synes ikke at medføre uheldige virkninger.

**Konklusion.** Der er sikker evidens for at en nedsættelse af saltindtaget nedsætter såvel det systoliske som det diastoliske blodtryk. Som følge af en sikker sammenhæng mellem blodtryksniveau og risiko for hjerte-kar-sygdom, må det formodes at et nedsat saltindtag også vil nedsætte risikoen for iskæmisk hjertesygdom og *stroke*.

Hjerte-kar-sygdommene omfatter de iskæmisk hjertesygdomme og cerebrovaskulær sygdomme. Den hyppigste sygdom blandt de iskæmiske hjertesygdomme er den akutte blodprop i hjertet. Godt 33.000 personer i 2000 blev indlagt med iskæmisk hjertesygdom (2/3) eller døde af iskæmisk hjertesygdom (1/3) som primær årsag. Iskæmisk hjertesygdom er årsag til godt 20 % af samtlige dødsfald i Danmark. Sygdommen rammer især de ældre aldersgrupper, men for mænd sker godt en tredjedel af dødsfaldene før 75 års alderen, medens hver ottende kvinde er under 75 år. Det skønnes, at omkring en kvart million danskere har kroniske gener som følge af iskæmisk hjertesygdom. Hvert år rammes godt 10.000 danskere af cerebrovaskulær sygdom. Det er hyppigst ældre mennesker, men omkring 15 % er under 60 år. Op mod hver fjerde patient dør indenfor det første år, og mange overlevende har svære handicap. De hyppigste cerebrovaskulære sygdomme er iskæmisk cerebrovaskulær sygdom og hæmorrhagisk cerebrovaskulær sygdom. Hjerte-kar-sygdom er således den hyppigste dødsårsag i Danmark. Op imod en million danskere har forhøjet blodtryk (hypertension), men kun cirka halvdelen af befolkningen kender deres blodtryk. Blodtryksforhøjelse er en vigtig risikofaktor for hjerte-kar-sygdom.

## 2.1 Blodtryk og hjerte-kar-sygdom

En sammenhæng mellem saltindtaget og risikoen for hjerte-kar-sygdom forklares oftest ved saltindtagets effekt på blodtrykket. Derfor vil sammenhængen mellem blodtryk og risiko for hjerte-kar-sygdom indledningsvis beskrives kort.

Risikoen for hjerte-kar-sygdom er tæt sammenhængende med blodtryksniveauet, et forhold som også er gældende for blodtryksniveauer, man sædvanligvis betragter som normale. I Danmark har Dansk Hypertensionsselskab defineret et systolisk blodtryk på <140 mm Hg og et diastolisk blodtryk på <90 mm Hg som grænser for et normalt blodtryk (tabel 3) [Dansk Hypertensionsselskab 2004].

Tabel 3. Grænser for normalt og forhøjet blodtryk.

|                                 | Systolisk blod-tryk |       | Diastolisk blod-tryk |
|---------------------------------|---------------------|-------|----------------------|
| Normalt blodtryk                | <140                | og    | <90                  |
| Grad 1 (mild hypertension)      | 140-159             | eller | 90-99                |
| Grad 2 (moderat hypertension)   | 160-179             | eller | 100-109              |
| Grad 3 (svær hypertension)      | ≥180                | eller | ≥110                 |
| Isoleret systolisk hypertension | ≥140                | og    | <90                  |

Det er karakteristisk, at det systoliske blodtryk stiger med alderen gennem hele livet [Franklin et al. 1997; Staessen et al. 1992]. Således har undersøgelser fra hele verden vist, at det systoliske blodtryk hvert år stiger med omkring 0,5-1,0 mm Hg, lidt hurtigere hos kvinder end hos mænd (da udgangsniveau for systolisk blodtryk er højere hos mænd end hos kvinder, når kvinderne mændenes niveau i 70-80 års alderen) [Lawes et al. 2006a]. Det diastoliske blodtryk stiger også, men kun indtil 40-50 års alderen for derefter at holde sig stabilt eller falde [Franklin et al. 1997]. Pulsstrykket (forskellen mellem det systoliske og diastoliske blodtryk) øges således efter 50 års alderen. Det øgede pulstryk skyldes øget arteriel stivhed i de store kar som følge af atherosklerose. Middelblodtrykket, der beregnes som  $2/3$  diastolisk blodtryk +  $1/3$  systolisk blodtryk, øges indtil omkring 50 års alderen, hvorefter det holder sig nogenlunde stabilt [Franklin et al. 1997].

Mange store undersøgelser har dokumenteret, at blodtrykkets højde er en stærk, konsistent, kontinuerlig og uafhængig risikofaktor for hjerte-kar-sygdom og medicamentel blodtrykssænkning nedsætter sygelighed og dødelighed af hjerte-kar-sygdom [Staessen et al. 2005; Wang et al. 2005]. Der er tale om en log-lineær sammenhæng mellem både det diastoliske og det systoliske blodtryk og risiko for iskæmisk hjertesygdom og *stroke* med laveste målte risiko ved et diastolisk blodtryk på  $\leq 70$  mm Hg [Eastern Stroke and Coronary Heart Disease Collaborative Research Group 1998; MacMahon et al. 1990; Prospective Studies Collaboration 1995; Prospective Studies Collaboration 2002] og et systolisk blodtryk på  $\leq 115$  mm Hg [Asia Pacific Cohort Studies Collaboration 2003; Prospective Studies Collaboration 2002].

Især hos midaldrende og ældre personer ( $>50$ - $60$  år) synes det systoliske blodtryk at være en bedre prædikator (kan bedre forudsige) for risiko for hjerte-kar-sygdom end det diastoliske blodtryk [Rutan et al. 1988; Strandberg og Pitkala 2003], mens det diastoliske blodtryk er en bedre prædikator for risiko hos yngre [Blacher et al. 2000; Franklin et al. 2001; Lichtenstein et al. 1985; Tverdal 1987]. Fordelen ved at benytte pulstrykket som prædikator for risiko er usikker [Blacher et al. 2000; Gasowski et al. 2002; Prospective Studies Collaboration 2002]. Pulstrykket må umiddelbart anses for at være et bedre udtryk for stivheden (i.e. graden af atherosklerotiske forandringer) i arterievæggen end det systoliske blodtryk.

Beregninger på basis af sammenhængen mellem dødelighed og sygelighed af hjerte-kar-sygdom og blodtryksniveau viser, at selv et mindre fald i det systoliske blodtryk i en befolkning kan have betydelige en sundhedsmæssig gevinst [Stamler 1991]. Eksempelvis kunne Stamler [1991] beregne, at et fald i det systoliske blodtryk på 3 mm Hg nedsætte dødeligheden af *stroke* med 8 % og af koronar hjertesygdom med 5 %. Et andet studie viste, ved at kombinere data fra Framingham-undersøgelsen og NHANES II, at en lille nedsættelse af det diastoliske blodtryk på 2 mm Hg ville resultere i en 6 % nedsat risiko for koronar hjertesygdom og en 15 % nedsat risiko for *stroke* eller forbigående nedsat blodtilførsel til hjernen (forbigående iskæmisk attack; TIC = *transient ischemic attack*) [Cook et al. 1995]. I Vesteuropa

tilskrives et ikke-optimalt blodtryk (systolisk blodtryk >115 mm Hg) at være årsagen til at tab af over 100 mio. sygdomsjusterede leveår som følge af den øgede risiko for *stroke*, iskæmisk hjertesygdom og andre hypertensive karsygdomme [Lawes et al. 2006b].

## 2.2 Kostfaktorerens betydning for blodtrykket

Blodtryksniveauet er et resultat af både arvelige faktorer og miljømæssige faktorer. De miljømæssige faktorerens vigtighed ses af det forhold at forskelle i blodtryksniveauet indenfor den samme etniske gruppe, som lever i adskilte geografiske områder, er større end blandt personer i forskellige etniske grupper, der lever indenfor samme område [Ueshima et al. 2000]. Migrationsstudier har desuden vist, at blodtrykket blandt tilflytterne relativt hurtigt tilnærmer sig det tilflyttede områdes gennemsnitlige blodtryksniveau [Shaper 1972].

En af de vigtigste miljømæssige faktorer med indflydelse på blodtrykket er kosten, herunder kostens indhold af salt. Men adskillige populationsstudier og randomiserede interventionsstudier har vist, at mange andre kostfaktorer har indflydelse på blodtrykket (tabel 4), herunder alkoholindtaget [McFadden et al. 2005] og indtaget af calcium [van Mierlo et al. 2006], magnesium [Jee et al. 2002], kalium [Whelton et al. 1997a] og n-3 fedtsyrer [Morris et al. 1993] samt kropsvægt [Neter et al. 2003] og graden af fysisk aktivitet [Whelton et al. 2002]. For de enkelte kostfaktorer er effekten på blodtrykket mindre (reduktioner på 2-6 mm Hg) [Dickinson et al. 2006], sammenlignet med de blodtryksfald, der kan opnås med lægemidler, hvor der er fundet fald i systolisk blodtryk på omkring 9 mm Hg og i diastolisk blodtryk på 5,5 mm Hg [Law et al. 2003].

Tabel 4. Effekten af kostfaktorer på blodtrykket.

|                  | Effekt | Evidens |
|------------------|--------|---------|
| Vægt             | ↑      | ++      |
| Natrium          | ↑      | ++      |
| Kalium           | ↓      | ++      |
| Magnesium        | ↓      | +       |
| Calcium          | ↓      | +       |
| Alkohol          | ↑      | ++      |
| n-3 fedtsyrer    | ↓      | +       |
| Fysisk aktivitet | ↓      | ++      |

Kostsammensætningen betydning for blodtryksniveauet er dokumenteret gennem en lang række undersøgelser. Personer, der spiser en vegetarisk kost (f.eks. syvendende dags adventister eller makrobiotikere) har lavere blodtryk end personer, der

spiser en ikke-vegetarisk kost, og det er også fundet, at vegetarer har mindre stigning i blodtrykket med tiltagende alder [Sacks et al. 1974; Armstrong et al. 1977]. Interventionsundersøgelser har ligeledes vist blodtryksreduktion ved indtag af vegetarisk kost (som også indeholdt mejeriprodukter og æg) hos såvel normotensive [Rouse et al. 1983] som hypertensive personer [Margetts et al. 1986]. Personer, der spiser en lakto-vegetarisk kost er karakteriseret ved et højt indtag af umættet fedt samt kalium, calcium og magnesium, og ofte et lavt forbrug af alkohol, men har ikke nødvendigvis et lavt indtag af salt.

I det amerikanske DASH-studie (Dietary Approaches to Stop Hypertension), som omfattede 459 voksne med systolisk blodtryk på <160 mm Hg og diastolisk blodtryk på 80-95 mm Hg, blev personerne randomiseret til 1) en kombinationsdiæt, 2) en diæt, som alene fokuserede på et højt indhold af frugt og grønt, og 3) sædvanlig kost [Appel et al. 1997]. Kombinationsdiæten, også kaldet DASH-diæten, er rig på frugt og grønt, fuldkornsprodukter og magre mejeriprodukter og fattig på total fedt, mættet fedt, slik og sukkerrige læskedrikke. Efter 8 uger faldt blodtrykket 5,5/3,0 (systolisk/diastolisk) mm Hg på DASH-diæten og på frugt- og grøntdiæten faldt blodtrykket 2,8/1,1 mm Hg sammenlignet med kontroldiæten. Blodtryksfaldene skete allerede efter 2 uger på de respektive diæter, uanset køn, alder, kropsmasseindeks eller socioøkonomisk status og var større blandt hypertenikere end blandt normotonikere [Svetkey et al. 1999]. Alle fald var signifikante. Den klassiske DASH-diæt er rig på kalium, magnesium, calcium og kostfiber og har et lavt fedtindhold, især mættet fedt og kolesterol, medens saltindholdet er den samme i alle diæterne (omkring 5 g/dag), men mekanismen for den blodtrykssænkende effekt skyldes formentlig især en natriuretisk virkning af DASH-diæten [Akita et al. 2003]. Ud over at nedsætte blodtrykket, nedsatte DASH-diæten også total-kolesterol og LDL-kolesterol, men nedsatte også HDL-kolesterol, medens der ikke var nogen forskel i triglycerid eller kolesterolratio mellem diæterne [Obarzanek et al. 2001].

Et andet større amerikansk randomiseret studie, OmniHeart-studiet (Optimal Macronutrient Intake Trial to Prevent Heart Disease), sammenlignede effekten på blodtrykket af 3 forskellige diæter: 1) en diæt rig på kulhydrat (58 E %); 2) en proteinrig diæt og 3) en diæt med et højt indhold af umættet fedt, primært mono-umættet fedt, hos raske personer med normalt eller let forhøjet blodtryk [Appel et al. 2005]. OmniHeart-diæten har et lavt indhold af mættet fedt og kolesterol, men er rig på frugt og grøntsager samt kostfiber og kalium. Der var større blodtrykssænkende effekt af diæten rig på protein og på umættet fedt sammenlignet med den kulhydratrige (DASH-lignende) diæt. Den proteinrige diæt, men ikke diæten rig på umættet fedt, nedsatte LDL-kolesterol, medens den umættede fedtdiæt øgede HDL-kolesterol sammenlignet med kulhydratdiæten. Saltindtaget under de 3 diæter var det samme, omkring 4,5 g/dag.

### **2.3 Betydning af saltindtag for blodtrykket**

Eksistensen af en sammenhæng mellem indtaget af salt og blodtryksniveauet er ikke en ny observation. "Hård puls" som følge af et højt saltindtag, omtales af en kinesisk læge ved navn Huang Ti Nei Ching Su Wein i en klassisk tekst, dateret til første årtusinde før vor tidsregning. I nyere tid viste Ambard og Beaujard [1904] i begyndelsen af 1900-tallet, at nogle hypertensive patienter kunne opnå store akutte blodtryksfald, hvis de nedsatte deres indtag af salt markant. Disse resultater blev siden bekræftet i amerikanske undersøgelser fra 1920'erne [Allen og Sherrill 1922; Houghton 1922]. Til trods for de positive resultater var der ikke stor faglig interesse for sammenhængen mellem salt og blodtryk i første halvdel af 1900-tallet.

I slutningen af 1940'erne (længe før der fandtes effektive antihypertensive lægemidler) dokumenterede Kempner [1948] effektiviteten på blodtrykket af en diæt med et meget lavt saltindhold – og meget lavt proteinindhold (baseret på ris og frugt og med et saltindhold på under 0,5 g/dag) hos patienter med livstruende (malign) hypertension. I begyndelsen af 1960'erne viste Dahl [1960], at forekomsten af forhøjet blodtryk i 5 forskellige geografisk afgrænsede og adskilte populationer var direkte sammenhængende med deres gennemsnitlige daglige saltindtag.

### 2.3.1 Epidemiologiske undersøgelser

Populationsundersøgelser udført op gennem 1960'erne demonstrerede, at forhøjet blodtryk og den aldersafhængige blodtryksstigning, ikke fandtes blandt "primitive" befolkninger (modsat tilfældet i de moderne industrialiserede samfund) med et habituelt saltindtag på under 3 g/dag, som lever i så forskellige dele af verden som Sydamerika, Afrika, Stillehavsområdet og Arktis [Joossens 1980]. Den første dobbeltblinde randomiserede interventionsundersøgelse af effekten af moderat saltbegrænsning (til omkring 5 g/dag) blev gennemført i 1980'erne – og viste et fald i blodtrykket hos patienter med mild til moderat hypertension [MacGregor et al. 1982].

Tidlige populationsstudier var af en metodemæssig ringe kvalitet, først og fremmest fordi estimering af saltindtaget var usikkert og måling af blodtryk ikke var standardiseret, men også fordi, der ikke var korrigeret for andre faktorer, der kunne have indflydelse på blodtrykket og som havde sammenhæng med saltindtaget (*confoundere*), f.eks. indtaget af kalium, kropsmasse og alkoholkonsumtion.

En stor international tværnsnitsundersøgelse, som påbegyndtes i 1981, INTERSALT-studiet (International Study of Salt and Blood Pressure), tog bl.a. højde for ovennævnte forhold. INTERSALT-studiet, omfattede 10.079 mænd og kvinder i alderen 20-59 år i fra 52 centre i 32 lande. Undersøgelsen viste, at individuelle 24-timers UNa var direkte, men kun moderat, forbundet med det systoliske blodtryksniveau, men ikke med det diastoliske blodtryk [Intersalt Cooperative Research Group 1988]. Mellem de deltagende centre var 24-timers UNa direkte forbundet med den aldersrelaterede stigning af blodtryk, medens der ikke fandtes sammenhæng i den gennemsnitlige natriumudskillelse og det gennemsnitlige blodtryk. Når der blev kor-

rigeret for regressionsfortynding (se nedenfor) kunne man imidlertid påvise en direkte sammenhæng mellem døgnudskillelsen af natrium og blodtrykket mellem de enkelte centre, der deltog i INTERSALT [Elliott et al. 1996].

I en anden samlet analyse af 24 geografisk adskilte populationer omfattende i alt 47.000 personer (der ikke inkluderede INTERSALT-studiet) kunne vises en direkte sammenhæng mellem det gennemsnitlige saltindtag (i de fleste undersøgelser bedømt ud fra 24-timers UNa) og blodtryksniveauet, en sammenhæng, som især var udtalt ved stigende alder og stigende blodtryk [Law et al. 1991a].

Flere migrationsstudier (hvor personer flytter fra et område med lavt habituel saltindtag til et område med højt saltindtag eller fra højt til lavt saltindtag) tyder ligeledes på en sammenhæng mellem saltindtaget og blodtryksniveauet [He et al. 1991; Poulter et al. 1984].

Der er også publiceret mange intrapopulationsstudier [Beevers et al. 1980; Bulpitt et al. 1986; Ljungman et al. 1981; Miall 1959; Grim et al. 1980; Simpson et al. 1978], som imidlertid hyppigst ikke finder sammenhæng mellem saltindtaget og blodtrykkets højde. Mange af disse undersøgelser (inklusive INTERSALT-studiet) benytter sig af en enkelt måling af urinudskillelsen af natrium som udtryk for et sædvanligt natriumindtag. Hos den enkelte person er variationen i natriumindtaget fra dag til dag meget stor, og undertiden større end variation i indtaget mellem forskellige personer (og i gennemsnittet mellem forskellige populationer), hvorfor enkeltmålinger af 24-timers UNa (i modsætning til gennemsnittet af multiple 24-timers målinger) i stor udstrækning vil underestimere en mulig sammenhæng med blodtrykket. Med andre ord: store variationer fra dag til dag hos den enkelte person gør det vanskeligere at afsløre forskelle mellem personer. I undersøgelser, hvor man statistisk har korrigeret for denne fejlkilde, som også kaldes for regressionsfortynding, er der fundet en stærk sammenhæng mellem saltindtaget og blodtrykkets højde [Frost et al. 1991].

### *2.3.2 Randomiserede interventionsundersøgelser*

Der er gennem årene publiceret mange randomiserede interventionsundersøgelser af salts effekt på blodtrykket, som er blevet vurderet samlet i systematiske gennemgange og meta-analyser. Disse analyser vil blive omtalt nedenfor. Desuden har især den omhyggeligt kontrollerede dosis-respons-undersøgelse, DASH-sodiumundersøgelsen, underbygget evidensen af en direkte sammenhæng mellem indtaget af salt og blodtryksniveauet.

Den amerikanske DASH-sodium-undersøgelse afprøvede virkningen af 3 forskellige natriumindtag i 2 forskellige kostformer: den klassiske DASH-dicæt og en amerikansk gennemsnitskost [Sacks et al. 2001]. De 2 kostformer tilførte henholdsvis 65 mmol natrium/dag (indtagsmål =50 mmol/dag, svarende til det optimale og opnåelige indtag), 107 mmol/dag (mål =100 mmol/dag svarende til det anbefalede indtag) og 142 mmol/dag (mål =150 mmol/dag svarende til det typiske indtag (bedømt

ud fra 24-timers UNa), og blev indtaget randomiseret i 1 måned af ubehandlede personer med normalt eller let forhøjet blodtryk (systolisk blodtryk på 120-159 mm Hg og diastolisk blodtryk på 80-95 mm Hg). Et nedsat natrium-indtag reducerede blodtrykket trinvis (dosisafhængigt). En nedsættelse af natrium-indtaget i kontrolkosten fra intermedicært niveau (107 mmol/dag) til lavt niveau (65 mmol/dag) nedsatte det systoliske og diastoliske blodtryk mere end en tilsvarende reduktion i natrium-indtaget fra det høje niveau (142 mmol/dag). I gruppen, der indtog den klassiske DASH-kost, fandtes samme mønster i mindre udtalt grad, men i denne gruppe var blodtrykket lavere ved alle 3 niveauer for natrium-indtag sammenlignet med gruppen, der indtog kontrolkosten. Blodtryksfaldene fandtes hos såvel normo- som hypertensive, men blodtryksfaldene var mere udtalte hos hypertensive [Vollmer et al. 2001]. Undergruppeanalyser viste ligeledes et større blodtryksfald hos ældre personer sammenlignet med yngre, hos kvinder sammenlignet med mænd og hos overvægtige sammenlignet med normalvægtige [Bray et al. 2004].

En tidligere publiceret mindre engelsk undersøgelse omfattende 19 patienter med ubehandlet essentiel hypertension har også vist en dosis-respons virkning på blodtrykket ved indtag af 3 dosisniveauer af salt på henholdsvis 2,9 g/dag, 6,4 g/dag og 11,2 g/dag [MacGregor et al. 1989]. Denne undersøgelse fandt et blodtryksfald på 8/5 mm Hg (systolisk/diastolisk) ved en nedsættelse af saltindtaget fra 11,2 g/dag til 6,4 g/dag, og blodtrykket faldt yderligere med 8/4 mm Hg ved en nedsættelse af saltindtaget fra 6,4 g/dag til 2,9 g/dag.

Der er gennem årene foretaget mange meta-analyser af effekten af saltindtaget på blodtrykket hos hypertensive og normotensive personer. Den første meta-analyse af Grobbee og Hoffmann [1986] fandt en signifikant reduktion af det systoliske blodtryk på 3,6 mm Hg og en ikke-signifikant reduktion af det diastoliske blodtryk på 2,0 mm Hg i 13 randomiserede studier. Kun 5 af studierne var blinde, og i disse studier var den blodtryks-sænkende effekt mindre end i de ikke-blinde studier. Effekten af saltbegrænsning syntes at være større blandt ældre og blandt hypertensive.

Cutler et al. [1991] identificerede 23 randomiserede studier (heraf 9 placebo-kontrollerede), som inkluderede i alt 1.536 personer med normalt eller forhøjet blodtryk. Der fandtes en signifikant reduktion af det systoliske blodtryk på omkring 5 mm Hg og det diastoliske blodtryk på 3 mm Hg hos hypertensive personer og reduktion i det systoliske og diastoliske blodtryk på henholdsvis 2 og 1 mm Hg hos normotensive personer ved nedsættelser i natriumindtaget på 50-100 mmol/dag. Meta-analysen fandt desuden tegn på dosis-respons sammenhæng.

Midgley et al. [1996] inkluderede 56 randomiserede studier i deres meta-analyse, som sammenlignede effekten af en saltreduceret kost med en kost med normalt saltindhold. 28 studier omhandlede hypertensive personer (gennemsnitlig natriumreduktion: 95 mmol/dag) og 28 studier omhandlede normotensive personer (gennemsnitlig natriumreduktion: 125 mmol/dag). Meta-analysen viste, at en nedsæt-

telse af natriumindtaget med 100 mmol/dag nedsatte det systoliske blodtryk med gennemsnitligt 3,7 mm Hg ( $P < 0,001$ ) og det diastoliske blodtryk med 0,9 mm Hg ( $P = 0,09$ ) hos hypertensive. Hos normotensive personer var blodtryksreduktionerne henholdsvis 1,0 mm Hg ( $P < 0,001$ ) og 0,1 mm Hg ( $P = 0,64$ ). Der var imidlertid signifikant heterogeneitet mellem undersøgelserne, ligesom der også var tegn på publikations-bias.

Der indgik 11 randomiserede interventionsstudier i en meta-analyse af Alam og Johnson [1999], hvor effekten af ændringer i saltindtaget på blodtryk hos ældre personer med gennemsnitsalder på omkring 60 år og over 60 år var undersøgt, og hvor interventionen var af mindst 9 ugers varighed. Der kunne påvises en signifikant stigning (fra lavt til højt saltindtag) af det systoliske blodtryk på 5,58 mm Hg (95 % KI: 4,31-6,85 mm Hg) og det diastoliske blodtryk på 3,50 mm Hg (95 % KI: 2,62-4,38 mm Hg). Der var en signifikant sammenhæng mellem det systoliske blodtryk og saltindtaget, men ingen sammenhæng mellem det diastoliske blodtryk og saltindtaget. Undersøgte den yngre aldersgruppe (omkring 60 år;  $n = 5$  studier) og den ældre aldersgruppe ( $n = 6$  studier) separat fandtes, at længerevarende højt saltindtag medførte en større øgning i det systoliske blodtryk i den ældre aldersgruppe sammenlignet med den yngre aldersgruppe (5,46 mm Hg vs. 3,27 mm Hg), hvorimod der ikke var forskel i det diastoliske blodtryk (2,69 mm Hg vs. 2,63 mm Hg).

I 2002 publiceredes en meta-analyse af randomiserede interventionsundersøgelser, hvor effekten af længerevarende begrænsninger i saltindtaget (af mindst 6 måneders varighed; omfattende 3.491 deltagere) på blodtrykket hos normo- og hypertensive [Hooper et al. 2002; senere analyseret i Cochrane-sammenhæng, se Hooper et al. 2004]. Forfatterne kunne identificere 11 studier, som havde en varighed på mellem 6 måneder og 7 år. Tre af undersøgelserne inkluderede normotensive. Den gennemsnitlige natriumreduktion efter 6-12 måneder var på 48,9 mmol/døgn (95 % KI: 65,4-32,5 mmol/døgn) og efter 13-60 måneder 35,5 mmol/døgn (95 % KI: 47,2-23,9 mmol/døgn). Meta-analysen viste signifikante nedsættelser af det systoliske blodtryk på 2,5 mm Hg (95 % KI: 3,8-2,1 mm Hg) og 1,1 mm Hg (95 % KI: 1,8-0,4 mm Hg) og i det diastoliske blodtryk på 1,2 mm Hg (95 % KI: 1,8-0,7 mm Hg) og 0,6 mm Hg (95 % KI: 1,5- -1,3 mm Hg) efter henholdsvis maks. 12 mdr. intervention og maks. 60 måneders intervention. Der kunne ikke konstateres en dosis-respons-sammenhæng.

Graudal et al. [1998] og en senere Cochrane-gennemgang af samme gruppe [Jürgens og Graudal 2004] sammenlignede effekten på blodtrykket af nedsat saltindtag med et højt (habituelt eller højere) saltindtag (forskell i natriumudskillelsen i urinen: ~100-150 mmol/døgn) hos normotensive og hypertensive personer i randomiserede studier uanset længden af disse studier. I deres seneste Cochrane-gennemgang, kunne de identificere 57 studier hos personer med normalt blodtryk og 58 studier, hvor personerne havde forhøjet blodtryk. Hos de normotensive faldt det systoliske blodtryk med 1,27 mm Hg (95 % KI: 1,76-0,77 mm Hg;  $P < 0,0001$ ) og det diastoliske blodtryk med 0,54 mm Hg (95 % KI: 0,94-0,14 mm Hg;  $P 0,009$ ), me-

dens det systoliske og diastoliske blodtryk hos hypertensive faldt med henholdsvis 4,18 mm Hg (95 % KI: 5,08-3,27 mm Hg; P <0,001) og 1,98 mm Hg (95 % KI: 2,36-1,32 mm Hg; P <0,0001) ved en saltreduceret kost sammenlignet med en kontrolkost. Der fandtes ingen sammenhæng mellem størrelsen af forskellen i saltindtag og blodtryksændring. Den gennemsnitlige varighed af undersøgelserne var 8 dage (variation 4-1.100 dage) blandt normotensive og 28 dage (variation: 4-365 dage) blandt hypertensive. Der var en signifikant stigning i blodkoncentrationen af renin, aldosteron og catecholaminer ved en saltbegrænset kost sammenlignet med ikke-saltbegrænset kost. Analysen viste desuden signifikante stigninger i total-kolesterol, LDL-kolesterol og triglycerid i blodet, men ingen effekt på HDL-kolesterol ved indtag af en saltbegrænset kost (se nedenfor). Forfatterne kunne således konkludere, at et nedsat indtag af salt nedsatte blodtrykket hos normo- og hypertensive, men at blodtryksnedsænkningen ikke havde en størrelse, der berettigede en generel anbefaling om at nedsætte saltindtaget, som var yderligere understøttet af de uheldige virkninger på blodets lipidprofil.

En Cochrane-analyse af He og MacGregor [2004] af effekten af saltreduktion af mindst 4 ugers varighed på blodtrykket hos normotensive og hypertensive personer fandt 11 randomiserede interventionsstudier, hvor effekten var undersøgt hos normotensive (n =2.220) og 20 studier hos hypertensive (n =802). Blandt normotensive kunne påvises et gennemsnitligt faldt i systolisk blodtryk på 2,03 mm Hg (95 % KI: 2,56-1,50 mm Hg) og i diastolisk blodtryk på 0,99 mm Hg (95 % KI: 1,40-0,57 mm Hg) ved en gennemsnitlig reduktion i udskillelsen af natrium på 74 mmol/døgn. Hos hypertensive faldt det systoliske blodtryk med 5,06 mm Hg (95 KI: 5,81-4,31 mm Hg) og det diastoliske blodtryk med 2,70 mm Hg (95 % KI: 3,16-2,24 mm Hg) ved en gennemsnitlig reduktion i natriumudskillelsen på 78 mmol/døgn. Reduktion i saltindtaget var ledsaget af en mindre, men signifikant øget plasma-renin-aktivitet og plasma-aldosteron. Der fandtes ingen ændringer i plasma-catecholaminer eller plasma-lipider på en saltreducerede kost sammenlignet med en kost med et normalt saltindhold.

Der fandtes signifikant sammenhæng mellem reduktionen i natriumudskillelsen i urinen og reduktionen i blodtrykket. I en meta-analyse af He og MacGregor [2003], der baserede sig på samme undersøgelser som i deres Cochrane-gennemgang, kunne det beregnes, at et nedsat saltindtag blandt hypertensive på 3 g/dag ville nedsætte blodtrykket med 3,6/1,9 mm Hg, et nedsat indtag på 6 g/dag ville nedsætte blodtrykket med 7,1/3,9 mm Hg og et nedsat indtag på 9 g/dag ville nedsætte blodtrykket med 10,7/5,8 mm Hg. Tilsvarende blodtryksnedsættelser blandt normotensive personer var henholdsvis 1,8/0,8, 3,6/1,7 og 5,4/2,5 mm Hg.

### 2.3.3 Saltreduktion på befolkningsniveau

Det er en sag at nedsætte saltindtaget og måle effekten af et nedsat saltindtag hos personer i kliniske undersøgelser, en anden sag er hvor stor effekten af råd om saltbegrænsning har på saltindtag og blodtryk på befolkningsniveau. Desværre er saltreduktion på befolkningsniveau meget dårligt undersøgt.

I to byer i Belgien blev effekten af en relativ simpel oplysningsindsats med henblik på at nedsætte saltindtaget undersøgt over en 5 års periode [Staessen et al. 1988]. I den ene by modtog borgerne, primært kvinderne, oplysninger (gennem postere, stickere og brochurer) om brug af fødevarer med et reduceret saltindhold og fik desuden råd om nedsat saltanvendelse ved bordet og i køkkenet. I den anden by, kontrolbyen, blev der ikke givet rådgivning. Der fandtes et nedsat saltindtag (bedømt ved 24-timers UNa) på 1,5 g/dag blandt kvinderne i interventionsbyen sammenlignet med kontrolbyen, men ingen forskel i systolisk eller diastolisk blodtryk, som faldt ligeligt i de 2 byer. Blandt mændene fandtes ingen forskel i saltindtaget eller i blodtrykket.

Et andet og noget mere succesfuldt eksempel på effekten af et sundhedsprogram med henblik på at reducere saltindtaget i lokalsamfundet kommer fra Portugal [Forte et al. 1989]. To småbyer, hver med 800 voksne indbyggere i samme distrikt, deltog i undersøgelsen, som varede i 2 år. I begge byer var saltindtaget initialt høj (21 g/dag) og hyppigheden af hypertension høj (30 %). Indbyggerne i den ene by fik intensiv rådgivning med henblik på at reducere saltindtaget (mindre brug af salt i husholdning og i bagværk og mindre indtag af stærkt saltede fødevarer), mens indbyggerne i den anden by bibeholdt deres saltvaner. Saltindtaget blev reduceret med 42 % og blodtrykket med 10,2/7,2 mm Hg efter 1 år og med henholdsvis 10 % og 13,3/6,1 mm Hg efter 2 år blandt indbyggerne i interventionsbyen sammenlignet med kontrolbyen. Blodtryksfaldet fandtes hos såvel mænd som kvinder og unge som ældre.

En undersøgelse blev gennemført i 2 områder i Tianjin i henholdsvis 1989 og 1992 i det nordlige Kina med højt habituelt saltindtag [Tian et al. 1995]. Samlet deltog 1.719 voksne i 1989 og 2.304 voksne i 1992. I den ene område informerede lokale sundhedsarbejdere, efter intensiv optræning, lokalbefolkningen i, hvordan de i praksis bedst kunne nedsætte deres saltindtag, ligesom der blev fremstillet forskellige former for informationsmateriale til udlevering i butikker og i hjemmet med praktiske saltreduktionsråd. Det andet område fungerede som kontrolområde. I 1992 var indtaget af salt, bedømt ved 3 dages kostregistrering, 13,8 % lavere hos mænd og 6,0 % lavere hos kvinder i interventionsområdet sammenlignet med kontrolområdet. Til trods for faldet var saltindtaget dog fortsat højt, 14-15 g/dag, i interventionsområdet. Der fandtes ligeledes et signifikant fald i systolisk blodtryk på 5 mm Hg hos mænd og 6 mm Hg hos kvinder. Det diastoliske blodtryk faldt også, men kun signifikant hos kvinderne.

I Japan har myndighederne arbejdet målrettet på at nedsætte saltindtaget, og det har medført et fald i saltindtaget fra 13,5 g/dag til 12,1 g/dag fra 1955 til 1989. I de områder af Japan, hvor saltindtaget var højest, som f.eks. i Akita-provinsen i det nordlige Japan, faldt saltindtaget fra 18 til 14 g/dag. Det faldende saltindtag var ledsaget af et gradvist fald i blodtrykket og et markant faldt i dødeligheden af *stroke* [Sasaki 1979].

I Finland er der fundet et fald i natriumudskillelsen i urinen på omkring 50 mmol/døgn mellem 1979 og 2002 [Laatikainen et al. 2006]. Et vigtigt element i den finske indsats for at reducere den høje forekomst af hjerte-kar-sygdom har bl.a. været at nedsætte saltindholdet i fødevarer i samarbejde med fødevarerindustrien og oplysning og vejledning til befolkningen om et reduceret saltindtag. Nedsættelsen af saltindtaget i Finland er sket samtidigt med at der er observeret en gradvis nedsættelse af blodtrykket (til trods for en øget andel af overvægtige og et øget alkoholforbrug i Finland i samme tidsperiode) [Kastarinen et al. 1998]. Det reducerede saltindtag kan imidlertid ikke forklare hele blodtryksfaldet, som menes også at skyldes bedre opsporing og behandling.

I mange områder af Afrika sker der alene en saltning af hjemmeforarbejdede fødevarer, medens tilgængeligheden af industriforarbejdede fødevarer er meget lav. Senest har et randomiseret studie blandt indbyggere i Ashanti-regionen i Ghana undersøgt effekten på blodtrykket af et oplysningsprogram med henblik på at nedsætte saltindtaget [Cappuccio et al. 2006]. Forsøget omfattede 1.896 45-75-årige fra 12 mindre by- og landsamfund. Deres natriumudskillelse i urinen var før studiestart lav (sammenlignet med vestlige indtag), omkring 100 mmol/dag. Der fandtes en signifikant større blodtryksfald i interventionsgruppen sammenlignet med kontrolgruppen, men ingen forskel i natriumudskillelsen, som faldt i begge grupper efter 3 og 6 måneder. Faldet i natriumudskillelsen i såvel interventions- som kontrolpopulation skyldes måske, at sundhedsarbejderne uforvarende også havde givet information om saltreduktion til kontrolpopulationen. I hele populationen var der sammenhæng mellem ændringer i saltindtaget og ændringer i blodtrykket.

## 2.4 Betydning af saltindtaget for hjerte-kar-sygdom

I slutningen af 1950'erne kunne man i Japan konstatere en forekomst i befolkningen af blødning fra hjernens kar (intracerebral hæmorrhagi), der var større end noget andet sted i verden, medens forekomsten af trombose i hjernens kar var lav (modsat tilfældet i vesteuropæiske lande) [Insull et al. 1968; Sasaki 1962]. Man kunne desuden demonstrere en direkte sammenhæng mellem saltindtaget i forskellige områder af Japan og risiko, fra et gennemsnitsindtag på 27 g/dag (mere end 2/3 af midaldrende med dette saltindtag havde forhøjet blodtryk) i nord til 14 g/dag i syd (10 % havde forhøjet blodtryk), og forekomsten af hjerneblødning. Disse tal tydede således på, at saltindtagets størrelse havde noget at gøre med risiko for hjerneblødning.

Studier, hvor man har sammenlignet (etnisk homogene) populationer med meget forskellige natriumindtag, har generelt fundet direkte sammenhænge mellem middeltindtaget eller -udskillelsen i urinen af natrium og dødeligheden af hjerte-kar-sygdom, iskæmisk hjertesygdom og *stroke* [Ikeda et al. 1986; Sasaki et al. 1995], en sammenhæng, der i flere studier har været stærkere end den forventelige sam-

menhæng mellem saltindtaget og blodtrykkets højde [Perry og Beevers 1992], tydende på en selvstændig effekt på risiko for hjerte-kar-sygdom af salt, delvis uafhængig af effekten på blodtrykket.

I INTERSALT-studiet kunne der påvises en direkte sammenhæng mellem døgnudskillelsen af natrium i urinen og risikoen for karsygdom i hjernen (og en omvendt sammenhæng med udskillelsen af kalium) [Xie et al. 1992]. En anden større tværsnitsundersøgelse, WHO CARDIAC-studiet (Cardiovascular Diseases and Alimentary Comparison Study), med deltagelse af 19 centre i 14 lande, påvistes en direkte sammenhæng mellem centrenes gennemsnitlige blodtryksniveauer, aldersstandardiserede dødelighedsrater for *stroke* og 24-timers urin-natrium [Yamori et al. 1994]. En senere analyse af CARDIAC-studiet, omfattende mænd fra 25 populationer i 16 lande, bekræftede den direkte sammenhæng mellem *stroke* og saltindtag, medens der ikke fandtes sammenhæng med risikoen for iskæmisk hjertesygdom [Yamori et al. 2006].

#### 2.4.1 Prospektive undersøgelser

Der er publiceret 6 prospektive kohorteundersøgelser, som har oplysninger om sammenhængen mellem indtaget af salt og risikoen for hjerte-kar-sygdom (tabel 5; bilag 1).

Tabel 5. Prospektive kohorteundersøgelser af sammenhængen mellem indtag af salt og risiko for cardio-vaskulær sygdom.

| Undersøgelse  | Vigtigste fund   |
|---|--|
| New York Worksite Study<br>Alderman<br>1995           | Omvendt sammenhæng med forekomsten af koronar hjertesygdom.  |
| Scottish Heart Health Study<br>Tunstall-Pedoe<br>1997 | Direkte sammenhæng med forekomsten af koronar hjertesygdom hos kvinder. Ingen sammenhæng hos mænd eller med total-dødelighed eller dødelighed af koronar hjertesygdom hos mænd og kvinder.   |
| NHANES I Follow-up Study<br>He<br>1999                | Hos overvægtige: direkte sammenhæng med forekomsten af <i>stroke</i> og med dødelighed af koronar hjertesygdom samt dødelighed af hjerte-kar-sygdom og total-dødelighed; ingen sammenhæng med forekomst af koronar hjertesygdom. Ingen sammenhæng hos normalvægtige. |
| Tuomilehto<br>2001                                    | Direkte sammenhæng med dødelighed og forekomst af koronar hjertesygdom og med total dødelighed og dødelighed af hjerte-kar-sygdom. Ingen sammenhæng med forekomsten af <i>stroke</i> .   |
| Takayama Study<br>Nagata<br>2004                      | Direkte sammenhæng med dødeligheden af <i>stroke</i> og dødeligheden af intracerebral og iskæmisk <i>stroke</i> blandt mænd. Ingen sammenhæng blandt kvinder.  |

|  |  |
|--|--|
| NHANES II Fol-<br>low-up Study<br>Cohen 2006 | Omvendt sammenhæng med dødelighed af hjerte-kar-sygdom.<br>Ingen sammenhæng med total dødelighed eller med dødelig-<br>heden af koronar hjertesygdom eller <i>stroke</i> . |
|--|--|

Tre undersøgelser er gennemført i USA og de resterende 3 i henholdsvis England, Finland og USA. Tre undersøgelser har brugt en enkelt 24-timers UNa til estimering af saltindtaget og i tre undersøgelser er indtaget baseret på kostregistrering. Fem studier har beskrevet sammenhæng mellem saltindtag og koronar hjertesygdom, 4 studier sammenhængen med cerebro-vaskulær sygdom og 2 studier med total hjerte-kar-sygdom. Det er ikke muligt at drage sikre konklusioner fra resultaterne af de beskrevne studier (som alle er relativt små med meget usikre oplysninger om det habituelle saltindtag), idet såvel ingen som en direkte sammenhæng og end-og en omvendt sammenhæng mellem sygdomsrisiko og saltindtaget er fundet.

Desuden findes publiceret resultaterne fra en kohorte bestående af 7.895 japanske mænd bosiddende i Hawaii, hvor der efter en observationstid på 10 år ikke kunne dokumenteres sammenhæng mellem saltindtaget (bedømt ved 24-timers UNa) og risikoen for total *stroke* samt iskæmisk cerebro-vaskulær sygdom [Kagan et al. 1998]. En tidligere opgørelse af resultater fra det amerikanske NHANES I Follow-up Study viste en omvendt sammenhæng mellem indtaget af salt og den totale dødelighed og dødelighed af hjerte-kar-sygdom, men en direkte sammenhæng med natrium:energi ratio i kosten [Alderman et al. 1998].

Kun få randomiserede interventionsundersøgelser med et begrænset antal sygdomsevents har vurderet effekten af saltbegrænsning på risiko for hjerte-kar-sygdom, hvor resultaterne ikke tydede på en ændret risiko ved en længerevarende saltbegrænsning [Whelton et al. 1998].

#### 2.4.2 Andre effekter af højt saltindtag på hjerte-kar-systemet

Sammenhængen mellem saltindtaget og risikoen for hjerte-kar-sygdom menes som anført først og fremmest at være forårsaget af saltets blodtryksøgende effekt. Der er imidlertid holdepunkter for, at saltindtaget kan have en direkte effekt på karsygdomme uafhængig af effekten på blodtrykket. Som omtalt tidligere viste et større finsk prospektivt studie, at højt habituel saltindtag kunne forudsige risiko for hjerte-kar-sygdom uafhængig af blodtryksniveauet [Tuomilehto et al. 2001].

Saltindtaget synes også at øge risikoen for hypertrofi af hjertemuskulaturen [de Cailar et al. 2002; Kupari et al. 1994; Liebson et al. 1993; Messerli et al. 1997] (som er en uafhængig risikofaktor for hjerte-kar-sygdom [Schmieder og Messerli 2000]) og dermed for udviklingen af hjerteinsufficiens. Mekanismen bag sammenhængen er usikker, men kan skyldes utilstrækkelig suppression af renin-angiotensin-aldosteron-systemet, idet specielt angiotensin II synes at have cardiotrofiske effekter. I NHANES I-undersøgelsen (First National Health and Nutrition Examination Survey) kunne man efter en observationsperiode på 19 år demonstrere øget risiko for udvikling af hjer-

teinsufficiens (korrigeret for blodtryksforhøjelse) ved højere saltindtag blandt overvægtige (men ikke blandt normalvægtige) [He et al. 2002].

Randomiserede undersøgelser har vist at saltreduktion (og vægttab) kan nedsætte venstre ventrikelmasse [Jula og Karanko 1994; Liebson et al. 1995]. I den største randomiserede undersøgelse, som inkluderede 844 personer med let forhøjet blodtryk, kunne påvises et fald i massen af venstre hjertekammer efter 3 måneders intervention med en saltreduceret diæt (i kombination med livsstilsændringer, herunder vægttab, nedsat alkoholindtag samt øget fysisk aktivitet) som holdt sig i hele undersøgelsesperioden på 4 år, og som ikke yderligere nedsattes i de grupper, der fik behandling med saltreduceret diæt plus blodtryks-sænkende medicin, til trods for et større fald i blodtrykket ved den antihypertensive behandling [Liebson et al. 1995].

Et højere saltindtag nedsætter (og et lavere saltindtag øger) eftergivelsen af kroppens store elastiske og muskulære arterier [Avolio et al. 1985; Avolio 1986; Benetos et al. 1992; Gates et al. 2004; Safar et al. 2000; Zelis og Mason 1970] og fortykker og forsnævrer modstandskarrene [Simon og Illyes 2001] uafhængigt af blodtrykket, og øger tilbøjelighed til sammenklumpning af blodpladerne [Gow et al. 1987; Gow et al. 1992], som alle må formodes at øge risikoen for hjerte-kar-sygdom.

Der er fundet direkte sammenhæng mellem indtaget af salt og forekomsten af albuminuri, ligeledes uafhængigt af blodtryksniveauet [du Cailar et al. 2002; Jones-Burton et al. 2006; Verhave et al. 2004] (gennem en saltinduceret overproduktion af en vækstfaktor, den såkaldte transformerende vækstfaktor eller TGF- $\beta$ 1, i karendothelet samt en øget kvælstofoxydproduktion [Sanders 2006]). Albuminuri er en uafhængig risikofaktor for hjerte-kar-sygdom og menes at være et tidligt udtryk for (systemisk) skade på karrene. Denne effekt har givet anledning til en hypotese om, at højt saltindtag kan fremskynde en forværring af kronisk nyresygdom. Der er imidlertid kun usikker evidens for en sådan sammenhæng fra relativt få humaneksperimentelle undersøgelser [Jones-Burton et al. 2006; Mishra et al. 2005].

#### *2.4.3 Effekten af nedsat saltindtag*

Der findes flere beregninger af effekten af et nedsat saltindtag på dødelighed af hjerte-kar-sygdom. Senest er sådanne beregninger foretaget af He og MacGregor [2003], som, på basis af den fundne sammenhæng mellem blodtryksnedsættelse og dødelighed af hjerte-kar-sygdom fra en meta-analyse af prospektive studier [Prospective Studies collaboration 2002], har beregnet den forventede effekt af blodtryksnedsættelse som følge af en reduktion af saltindtaget ved at benytte data fra deres egen meta-analyse af randomiserede kliniske saltinterventionsstudier. De forventede effekter ses af tabel 6.

Tabel 6. Virkning af nedsat saltindtag på dødeligheden af iskæmisk hjertesygdom og stroke (modificeret efter [He og MacGregor 2003]).

|  | Saltreduktion |            |            |
|--|---------------|------------|------------|
|  | 3 gram/dag    | 6 gram/dag | 9 gram/dag |
| Fald i systoliske blodtryk                       | 2,5 mm Hg     | 5 mm Hg    | 7,5 mm Hg  |
| Fald i dødeligheden af <i>stroke</i> (%)         | 12            | 23         | 32         |
| Antal dødsfald forhindret i DK per år            | 600           | 1.150      | 1.600      |
| Fald i dødeligheden af iskæmisk hjertesygdom (%) | 9             | 16         | 23         |
| Antal dødsfald forhindret i DK per år            | 810           | 1.440      | 2.070      |

I Danmark dør der omkring 9.000 personer af iskæmisk hjertesygdom og omkring 5.000 personer af *stroke*. Af tabellen ses, at en beskeden nedsættelse af saltindtaget med 3 gram/dag kan forebygge 600 dødsfald om året som følge af *stroke* og 810 dødsfald om året som følge af iskæmisk hjertesygdom. Yderligere reduktioner i saltindtaget med 6 og 9 gram/dag vil kunne forebygge omkring henholdsvis dobbelt så mange og tre gange så mange dødsfald af hjerte-kar-sygdom.

En analyse har vurderet hvor omkostningseffektiv forskellige former for initiativer med hensyn til at nedsætte blodtrykket ville være i forskellige områder af verden, herunder en gradvis saltreduktion i fødevarer gennem lovgivning eller gennem frivillige aftaler med fødevarerindustri [Murray et al. 2003]. Denne type initiativer viser sig at være meget omkostningseffektive i vesteuropa (WHO: EurA) med en effektivitet (omkostninger i USD/vundne sygdomsjusterede leveår) på henholdsvis 44 (frivillige aftaler: omkostninger: 297 mio. USD; vundne sygdomsjusterede leveår: 7 mio.) og 23 (lovgivning: omkostninger: 297 mio. USD; vundne leveår: 13 mio.), og langt mere effektive end opsporing og medicinsk behandling af forhøjet blodtryk.

## 2.5 Dyreeksperimentelle undersøgelser

Der er publiceret ganske mange dyreforsøg af betydningen af saltindtaget for blodtrykket. Kun enkelte af disse forsøg skal omtales her (andre er omtalt i de enkelte sektioner i denne rapport), men de har almindeligvis vist stigende blodtryk ved stigende indhold af salt i foder eller drikkevand. Dette er vist for genetisk ikke-selektede rotter [Ball og Meneely 1957; Meneely et al. 1953] og for selektede saltfølsomme rottestammer [Dahl et al. 1968], men i regelen for noget højere saltkoncentrationer (3-6 %) end de koncentrationer, der findes i en sædvanlig menneskekost (1-3 %). Rotteundersøgelser har desuden vist, at selv en kortere varende høj salttilførsel kan fremkalde en permanent blodtryksstigning, og at høj salttilførsel hos yngre rotter medfører en større og hurtigere blodtryksstigning end introduktion af saltrig kost senere i rotternes liv [Dahl et al. 1968; Meneely og Dahl 1961].

Også blandt mange andre dyrearter er der fundet højere blodtryk ved større saltindtag (sædvanligvis  $\geq 3\%$ ), bl.a. hunde [Vogel 1966], grise [Corbett et al. 1979] og aber [Srinivasan et al. 1980; Srinivasan et al. 1984]. Et omhyggeligt gennemført studie blandt chimpanser (mennesket og chimpansen er fælles om 98,5 % af genomet) viste et stigende systolisk og diastolisk blodtryk ved stigende saltindtag fra 0,5 g/dag til 5, 10 og 15 g/dag over en periode på 20 mdr. sammenlignet med en kontrolgruppe af chimpanser, som fortsatte med en saltfattig frugtkost [Denton et al. 1995]. Efter ophør af saltindtaget faldt blodtrykket til kontrolgruppens niveau.

I dyreforsøg har et højt saltindtag øget forekomsten af cerebrale skader uden at påvirke blodtrykket [Tobian og Hanlon 1990], og et højt saltindtag er fundet at være en uafhængig risikofaktor for hypertrofi af hjertets muskulatur [Frohlich et al. 1993; Partovian et al. 1998; Sugimoto et al. 1998] og af arterievæggen i de større kar [Partovian et al. 1998; Tobian 1991].

## 2.6 Mekanisme

Blodtryksniveauet hos et menneske er resultatet af en kompliceret og i stor udstrækning ukendt samspil mellem mange miljøfaktorer, herunder de ovenfor beskrevne kostfaktorer, og arv (man regner med at lidt under halvdelen af variabiliteten i blodtryk er genetisk bestemt).

Kroppen benytter mange fysiologiske systemer, som på integreret vis arbejder sammen, for at regulere blodtrykket, og som alle er under påvirkning af saltindtaget. Det drejer sig om neurale receptorer, f.eks. baroreceptorer og kemoreceptorer, der opfatter akutte forandringer i det intravaskulære tryk; natriuretiske peptider produceret i hjerne og hjerte som svar på trykændringer i disse organer; renin-angiotensin-aldosteron-systemet, som medvirker til at regulere ekstracellulærvolumen og kardonus; kinin-kallikrein-systemet, som virker ind på kardonus og nyrens håndtering af salt; det adrenerge receptor-system, som påvirker hjerterytme, hjerterkontraktion og kardonus; og lokale faktorer dannet i endothellaget i karvæggen, som nitrogenoxid, der nedsætter kardonus, og endothelin, der øger kardonus.

Det har længe været klart, at nyren spillede en central rolle i reguleringen af blodtrykket. Allerede i 1970'erne kunne det vises, at transplantation af nyre fra genetisk normotensive rotter til genetisk hypertensive rotter kunne forhindre blodtryksstigning [Dahl og Heine 1975]. På basis af disse og en lang række andre dyreeksperimentelle og humaneksperimentelle undersøgelser formulerede Guyton i begyndelsen af 1990'erne "tryk-natriurese-sammenhængen" [Guyton 1991], som i dag er basis for forklaringen af nyrenes rolle i reguleringen af plasmavolumen og blodtryk.

Øget saltindtag øger koncentrationen af natrium i ekstracellulærvæsken (plasma og interstiell væske). Den øgede natriumkoncentration medfører en højere osmola-

litet i ekstracellulærvæsken, hvorved væske trækkes fra cellerne til det ekstracellulære rum. Tørstcentret stimuleres og indtaget af vand øges, hvorved plasmavolumen øges. Det øgede plasmavolumen øger hjertets minutvolumen og dermed blodtrykket, og udskillelsen salt og vand gennem nyrene øges, hvorved blodtrykket reduceres. Der er tale om meget små, og ofte ikke-målelige ændringer i kroppens reaktioner på et højt saltindtag (for en mere uddybende forklaring, se [de Wardener et al. 2004; Meneton et al. 2005]).

Hos personer, hvis nyrer har nedsat kapacitet til at udskille det overskydende salt og vand, vil et givet (højt) saltindtag kræve et højere blodtryk for at udskille det overskydende volumen [de Wardener et al. 2004; Johnson et al. 2002]. Den bagved liggende mekanisme for denne defekt i nyrene er imidlertid ikke nærmere klarlagt, men kan involvere vaso-aktive mediatorer og/eller membran-transportssystemer for natrium (de vigtigste beskrevet nedenfor).

Det har været foreslået, at et større ekstracellulærvolumen som følge af et højt saltindtag, blev imødegået ved øget produktion af en forbindelse – en cirkulerende natriumpumpe-hæmmer – der bl.a. kan hæmme  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase-aktiviteten i nyrene [Castaneda-Hernandez og Godfraind 1984; de Wardener et al. 1981; Poston et al. 1981; Swann 1985], som vil medføre øget natriumudskillelse i urinen ved at nedsætte reabsorptionen af natrium i nyrene. Det er imidlertid ikke lykkedes at karakterisere natriumpumpe-hæmmeren nærmere, og dens eventuelle fysiologiske betydning er fortsat uvis.

Et højt indtag af salt kan også øge blodtrykket via en direkte effekt på blodkarrene. Flere cellulære jontransportdefekter er beskrevet i forskellige celledsystemer hos patienter med essentiel hypertension. Stor opmærksomhed har der været på interaktionen mellem  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase-aktivitet og  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ -udskiftningen over cellemembranen i glatte muskelceller. Hypotesen er, at et højt indtag af salt hæmmer  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase (muligvis gennem øget endogen produktion af den ovenfor omtalte natriumpumpe-hæmmer [Haddy et al. 1982; Iwamoto et al. 2005]). Nedsat aktivitet af natriumpumpen medfører øget intracellulær koncentration af natrium. Det øger den intracellulære calciumkoncentration som følge af en øget  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ -udskiftning over cellemembranen. En højere intracellulær calciumkoncentration øger kontraktionen af karrenes glatte muskulatur og blodtrykket stiger.

Der er også fundet sammenhæng mellem aktiviteten af andre natrium-transportssystemer i cellemembraner og blodtryksniveau, bl.a.  $\text{Na}^+/\text{proton}$ -udskiftning [Canessa et al. 1993; Romero et al. 2002; Siffert og Düsing 1996], og  $\text{Na}^+/\text{Li}^+$ -udskiftning [Canessa et al. 1980; van Norren et al. 1998; Weder et al. 1984; Zerbini et al. 2004]. Deres rolle for udviklingen af saltinduceret blodtryksforhøjelse er imidlertid uafklaret.

Der er i dag identificeret 17 gener, der vides at bidrage til blodtryksniveauet (mutationer i 8 af disse gener forårsager hypertension og i 9 hypotension) [Lifton et al.

2001]. Defekter i et eller flere af disse specifikke blodtryksgener medfører normalt markante ændringer i blodtrykket. De genetiske årsager til næsten alle disse relativt sjældne former for hyper- og hypotension er i dag klarlagt, og de peger alle på en fælles underliggende mekanisme: regulering af natrium-reabsorptionen i nyretubuli gennem renin-angiotensin-aldesteron [O'Shaughnessy og Karet 2006].

Blandt langt de fleste af de mange personer, der udvikler essentiel hypertension i løbet af livet, er der ikke tale om isolerede defekter i de gener, der vides at have indflydelse på blodtrykket. Flere epidemiologiske undersøgelser har forsøgt at identificere særlige områder i genomet af betydning for blodtryksniveauet eller om der er forskel i den genetiske opsætning mellem hypertensive og normotensive, men endnu uden sikre resultater [Harrap 2003; Province et al. 2003]. Interessen har især været rettet mod 3 genloci, der koder for henholdsvis angiotensinogen, epitheliale natriumkanaler og  $\alpha$ -adducin (sidstnævnte påvirker aktiviteten af  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase, som spiller en vigtig rolle i den elektrogene bevægelse af salt gennem cellerne i nefronet).

Et øget oxidativt stress i karvæggen ved et højt saltindtag kan også spille en rolle for udvikling af saltinduceret hypertension. Eksperimentelle studier på dyr har vist forhøjet superoxidproduktion ved saltbelastning af dyrene [Zhu et al. 2006]. Et øget oxidativt stress øger nedbrydningen af kvælstofoxid i karvæggen [Scuteri et al. 2003; Zhu et al. 2004], og det medfører at øget karstivhed og blodtryk.

Endelig skal det nævnes, at dyreforsøg har vist, at øget natriumkoncentration i cerebrospinalvæsken (som regel efter direkte indgift af salt i hjernens ventrikelsystem) øger blodtrykket hos forsøgsdyrene [Bunag og Miyajima 1984; Mathai et al. 1998], muligvis som følge af en direkte effekt på hjernens blodtryksregulerende center. Det vides dog ikke, om der er nogen sammenhæng mellem saltindtaget og cerebrospinalvæskens koncentration af natrium.

## 2.7 Sulfølsomhed

Blodtrykket på et givet saltindtag vil variere fra en person til en anden. Nogle vil få et stigende blodtryk ved saltbelastning og faldende blodtryk ved saltrestriktion (sulfølsomhed) and vil ikke vise ændringer i blodtrykket – eller undertiden med et stigende blodtryk ved saltrestriktion og faldende blodtryk ved saltbelastning (saltresistens) [Franco og Oparil 2006]. Spørgsmålet om det er muligt på forhånd at kunne adskille grupper i befolkningen, der reagerer med en blodtryksstigning på et øget saltindtag, fra grupper, der ikke reagerer med en blodtryksstigning har stor interesse. Er det tilfældet, er det bl.a. muligt i højere grad at kunne målrette råd om et nedsat saltindtag.

Sulfølsomhed er beskrevet at forekomme særligt hyppigt hos patienter med forhøjet blodtryk [He et al. 2001] og hos ældre [Weinberger et al. 1986], samt hos perso-

ner med overvægt, glukoseintolerans, insulinresistens og type 2 DM [Tuck 1991]. Nogle undersøgelser har fundet sammenhæng mellem forekomsten af saltfølsomhed, blodtryksforhøjelse og insulinresistens – også hos normalvægtige [Bigazzi et al. 1996; Fuenmayor et al. 1998; Giner et al. 2001; Sharma et al. 1991; Weir 1996], om end sammenhængen ikke har været konsistent [Galletti et al. 1997; Gruska et al. 1997; Lind et al. 1992]. Sammenhængen mellem hyperinsulinisme (ved insulinresistens og ved fedme samt diabetes) og blodtryksforhøjelse forklares først og fremmest ved en insulinbetinget øget renal natriumreabsorption [DeFronzo et al. 1975] med natriumretention, volumenekspansion og blodtryksforhøjelse til følge. Andre fund taler ligeledes for en sammenhæng mellem forhøjet insulin, forhøjet blodtryk og forekomst af saltfølsomhed, bl.a. at vægttab hos overvægtige personer er ledsaget af blodtryksfald, lavere insulinniveauer og nedsat saltfølsomhed [Rocchini et al. 1989a]. Endelig skal det nævnes, at nogle undersøgelser har fundet højere kolesterolniveau og højere albuminudskillelse i urinen [de la Sierra et al. 1996; Bigazzi et al. 1996], samt øget karstivhed [de la Sierra et al. 2003], som alle er risikofaktorer for hjerte-kar-sygdom, hos saltsensitive personer sammenlignet med saltresistente personer

Enkelte præliminære undersøgelser har fundet større blodtryksstigning med alderen hos saltfølsomme personer end hos saltresistente personer, også hos personer med normalt blodtryk ved studiestart [Weinberger og Fineberg 1991]. Der er ikke dog ikke offentliggjort longitudinelle undersøgelser, der overbevisende har dokumenteret, at saltfølsomme normotensive personer har større sandsynlighed for senere i livet at udvikle hypertension end saltresistente. Endelig er saltfølsomhed i nogle undersøgelser fundet at være en uafhængig risikofaktor for hypertrofi af venstre hjertekammer [Bihorac et al. 2000; de la Sierra et al. 1996; Heimann et al. 1991; Morimoto et al. 1997] samt for sygelighed og dødelighed af hjerte-kar-sygdom [Morimoto et al. 1997; Weinberger et al. 2001].

Generelt rapporterer de mest "optimistiske" undersøgelser om saltfølsomhed hos mere end halvdelen af personer med forhøjet blodtryk og hos mere end 25 % med normalt blodtryk [Weinberger et al. 1986], men disse hyppigheder (som ofte er beregnet ud fra enkeltbestemmelser af både blodtryk og 24-timers UNa) er naturligt nok meget afhængig af de blodtryksændringer, man lægger til grund for karakterisering af saltfølsomhed og saltresistens og må under alle omstændigheder omfatte mange fejlklassificerede personer (falsk positive og falsk negative; se nedenfor).

Der er imidlertid flere problemer knyttet til diagnosen "saltfølsomhed", der knytter sig til en uklar definition af saltfølsomhed og -resistens (da blodtryksændringen ved et ændret saltindtag er normalfordelt og ikke en bimodal variabel), ligesom diagnosens prædiktive værdi og dens reproducerbarhed (test-retest reliabilitet) samt sensitivitet (evnen til at finde sandt-positive cases) og specificitet (evnen til at finde sandt-negative cases) er usikker.

Saltfølsomhed og saltresistens i de fleste undersøgelser baseret på en enkelt eksperimentel protokol, hvor man har sammenlignet blodtrykkeffekten efter ekstreme variationer i saltindtaget (hyppigt variationer fra 20 mmol/dag til >200 mmol/dag igennem nogle dage til 1 uge). Det er imidlertid meget usikkert, hvor stabil en variabel blodtryksændringen efter et vist saltindtag er, dvs. hvor konstant enkelte individer kan grupperes (enten som saltresistente eller saltfølsomme) ved målinger på forskellige tidspunkter. Flere studier [Gerds et al. 1999; Mattes og Falkner 1999; Zoccali et al. 1996], men ikke alle [Draaijer et al. 1995; Sharma et al. 1981; Weinberger og Fineberg 1991], har således fundet en ringe reproducerbarhed. Det mest overbevisende eksperiment, det amerikanske DASH-sodium-studie viste, at kun 29 % kunne grupperes som stabilt saltsensitive, og det var kun en lidt større andel, end den man kunne forvente ud fra en tilfældig fordeling (25 %) [Obarzanek et al. 2003].

Den tilgrundliggende forklaring på hvorfor nogle responderer på ændringer i saltindtaget (saltfølsomme) medens andre ikke gør det (saltresistente) er usikker [Weinberger 2006]. Der synes dog at være enighed om, at saltfølsomhed er et multifaktorielt fænomen, som omfatter hormonelle (afdæmpet renin-angiotensinrespons og/eller nedsat sekretion af atrial natriuretisk polypeptid ved højt saltindtag) og neurogene (øget sympatikusaktivitet) faktorer, der virker ind på og vekselvirker med renale hæmodynamiske (nedsat blod-gennemstrømning) og tubulære absorptive (øget natriumreabsorption) mekanismer på en baggrund af genetiske faktorer [Chioloro et al. 2001].

## **2.8 Hypertension ved fedme**

Epidemiologiske og kliniske undersøgelser har vist en tæt sammenhæng mellem øget fedtmasse og blodtryksniveau, og, som ovenfor beskrevet, synes overvægtige at være mere følsomme for en blodtryksøgende virkning af salt [Rocchini et al. 1989a]. I slutningen af 1950'erne foreslog Dahl og medarbejdere [1958], at forhøjet blodtryk hos overvægtige alene skyldtes det høje saltindtag. De baserede deres antagelse på en undersøgelse af saltbegrænsning hos 8 overvægtige personer, alene eller i forbindelse med energibegrænsning normaliserede blodtrykket, men at indtag af en energibegrænset kost uden saltbegrænsning ikke havde effekt på blodtrykket. Senere undersøgelser [De Simone et al. 1992; Reisin et al 1978; Singh et al. 1995; Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group 1997; Tuck et al. 1981] har, med få undtagelser [Fagerberg et al. 1984], imidlertid vist, at blodtrykket hos overvægtige hypertensive og normotensive personer kan reduceres markant ved vægtreduktion alene, uden restriktion i saltindtaget.

## **2.9 Tærskel-effekt**

Det er uvist, om der findes en tærskel for effekten af salt på blodtrykket. En tærskel-effekt kunne forklare observationen i INTERSALT-studiet af en positiv sammenhæng mellem saltindtaget og blodtrykket, når de 4 centre med meget lave saltindtag blev medtaget i beregningerne og den manglende sammenhæng, når analysen var begrænset til 48 centre i de industrialiserede lande [Intersalt Cooperative Research Group 1988]. Støtte for en tærskel-effekt kommer også fra DASH-natrium-studiet, som kunne demonstrere mere end dobbelt så stor effekt på det systoliske blodtryk, når saltindtaget blev reduceret fra et intermediært niveau (omkring 105 mmol natrium/dag) til et lavt indtag (65 mmol/dag) sammenlignet med en reduktion i saltindtaget fra højt niveau til et intermediært niveau [Sacks et al. 2001].

## **2.10 Natrium:kalium ratio**

Der er flere holdepunkter for, at et større indtag af kalium gennem en vegetabilierig kost eller kaliumtilskud – i forbindelse med et nedsat saltindtag - kan afbøde mange af saltets negative virkninger i kroppen, ikke mindst virkningen på blodtrykket. Med andre ord er der større sundhedsmæssige gevinster ved at stræbe efter en lav natrium:kalium ratio i kosten, end isoleret at fokusere på saltindtaget. Det vil føre for vidt her at gennemgå den bagvedliggende videnskabelige litteratur (for en oversigt, se [Morris et al. 2006; Tobian 1997]). Eksempelvis har mange eksperimentelle studier vist afdæmpet eller ophævet blodtryksøgende effekt af salt ved kaliumtilskud. Kaliumtilskud øger desuden natriumudskillelsen i urinen.

## **2.11 Smagstærskel for salt og blodtryk**

Der har været en vis forskningsmæssig interesse for om den sammenhæng, der eksisterer mellem saltindtag og blodtryksniveauet, skyldes forskelle i smagspræferencer eller smagsfølsomheden for salt i maden. Resultaterne har imidlertid været forskellige, idet nogle undersøgelser har fundet en omvendt sammenhæng mellem salttærskel og blodtryksniveau (dvs. lavere tærskel eller højere smagsfølsomhed for salt er ledsaget af højere blodtryk) [Malaga et al. 2003; Zumkley et al. 1987], medens andre ikke har fundet sammenhæng [Lauer et al. 1976].

## **2.12 Er anjonen vigtig?**

Berghoff og Geraci rapporterede i slutningen af 1920'erne, at natriumbikarbonat i store doser medførte mindre blodtryksstigning hos hypertensive personer sammenlignet med samme dosis natriumklorid [Berghoff og Geraci 1929]. Dyreeksperimentelle studier tyder ligeledes på højere blodtryksstigning ved berigelse af foderet med salt sammenlignet med andre natriumforbindelser [Passmore et al. 1985; Whitescarver et al. 1984].

Disse resultater er siden bekræftet i (relativt få) randomiserede undersøgelser, hvor man har sammenlignet effekten på blodtrykket efter korterevarende belastning med natriumklorid sammenlignet med andre natriumforbindelser (fosfat, citrat, bikarbonat) [Kurtz et al. 1987; Luft et al. 1990; Shore et al. 1988]. Disse undersøgelser har desuden vist, at højt indtag af natriumsalte medfører samme grad af natriumretention, vægtøgning og hæmning af renin og aldosteron i blodet, men kun natriumklorid synes at øge plasmavolumen og blodtryk. Hvorfor kloridforbindelsen synes at have en særlig rolle sammenlignet med andre anjoner er uvis, men har mindre praktisk betydning, da det natrium vi spiser overvejende findes som natriumklorid.

### 2.13 Gravide

Gestationel hypertension med komplicerende proteinuri (præeklampsi) er en almindelig komplikation til graviditet og en væsentlig årsag til perinatal morbiditet og mortalitet [Ananth et al. 1995; Ray et al. 2001]. Udviklingen af gestationel hypertension og præeklampsi er bl.a. ledsaget af øget retention af natrium og væske [Brown et al. 1988]. Saltbegrænsning har derfor været praktiseret – og debatteret – i forebyggelsen og behandlingen af hypertension under graviditet. Der er imidlertid ikke sikre videnskabelige holdepunkter at indtaget af salt er forbundet med blodtrykket under graviditeten [Steegers et al. 1991a].

Det studie, der oftest refereres til i debatten om saltrestriktion under graviditet publiceredes af Robinson i slutningen af 1950'erne [Robinson 1958]. Studiet fandt overraskende, at forekomsten af "toksæmi" var højest blandt gravide, som fik ordineret en saltbegrænset kost. Studiet er imidlertid blevet kritiseret, først og fremmest, fordi det ikke blev sandsynliggjort, at de gravide overholdte den ordinerede kost, og at "toksæmi" inkluderede gravide med ødem og proteinuri uden hypertension.

Flere undersøgelser har siden undersøgt sammenhængen mellem saltindtag og blodtryk under graviditet. McEniery et al. [1985] fandt ingen korttids-effekt på blodtrykket blandt 22 normotensive gravide i 18. uge efter 1 uge mellem en lavsaldiæt (10 mmol natrium/dag) og en høj-saldiæt (300 mmol natrium/dag). Andre undersøgelser har heller ikke fundet effekt på blodtrykket hos gravide med eller uden gestationel hypertension ved saltrestriktion i sidste halvdel af graviditeten [Knuist et al. 1998; Steegers et al. 1991b; van der Maten et al. 1997]. Nævnte randomiserede undersøgelser viste heller ikke forskel i risikoen for at udvikle præeklampsi eller eklampsi, eller i risikoen for fødselskomplikationer grupperne imellem. Endelig har en større longitudinel undersøgelse ikke vist sammenhæng mellem ændringer i gentagne 24-timers UNa og ændringer i blodtrykket i sidste halvdel af graviditeten [Franx et al. 1999].

## 2.14 Børn og unge

Dyreforsøg taler for, at ungeres saltindtag tidligt efter fødselen har stor betydning for blodtryksniveauet som voksen. Hos saltfølsomme rotter har en høj saltkoncentration i foderet tidligt i rotternes liv (omkring afvænningstidspunktet) en hurtigere og kraftigere blodtryksøgende effekt end introduktion af saltrigt foder senere i livet, og blodtrykket har en tendens til vedblivende at være forhøjet, selv om det høje saltindholdet kun gives i en kortere periode, og det herefter nedsættes [Dahl 1954]. Det er sandsynligt, at kostfaktorer hos spædbarnet kan have indflydelse på blodtrykket senere i livet [Singhal et al. 2001], men saltindtagets rolle for senere blodtryksniveau (programmeringsteorien) er usikker.

Et større hollandsk studie undersøgte effekten af et nedsat saltindtag hos 476 nyfødte randomiseret til 2 grupper, med henholdsvis normalt saltindtag og med 3 gange lavere saltindtag gennem 6 måneder [Geleijnse et al. 1997]. Der fandtes en gradvis tiltagende forskel i blodtrykket mellem de to grupper, som efter 6 måneder var signifikant højere i gruppen med normalt saltindtag (forskell i systolisk blodtryk: 2,1 mm Hg). Efter 6 måneder genoptog lavindtagsgruppen et normalt saltindtag. Et antal børn blev genundersøgt, da de var 15 år gamle, og det kunne konstateres, at blodtryksforskellen stadig var til stede, idet det var 3,6/2,2 mm Hg lavere i den tidligere lavindtagsgruppe sammenlignet med normalindtagsgruppen, skønt begge grupper havde haft det samme saltindtag i de mellemliggende 14,5 år.

En anden hollandsk undersøgelse viste, at nyfødte randomiseret til lavt saltindtag havde lavere stigning i det systoliske blodtryk end nyfødte randomiseret til et normalt saltindtag; efter 6 måneder var forskellen i blodtrykket 2,1 mm Hg mellem de 2 grupper [Hofman et al. 1983]. En efterundersøgelse da børnene var 4 år gamle, viste imidlertid ingen forskel mellem grupperne [Grobbee og Bak 1989]. I et andet mindre randomiseret studie, omfattende i alt 23 børn, fik børnene mad med henholdsvis lavt og højt saltindhold gennem 5 måneder fra de var 3 mdr. gamle til de var 8 mdr. [Whitten og Stewart 1980]. Til trods for en forskel i natriumindtaget på 7,3 mmol/100 kcal (1,93 mmol/100 kcal vs. 9,25 mmol Na /100 kcal) kunne der ikke demonstreres forskel i blodtryk i 8 mdr. alderen, eller da børnene blev efterundersøgt i 8 års alderen. Der var heller ingen forskel i saltpræference eller i saltindtag mellem de 2 grupper i 8 års alderen.

Nyfødte blev randomiseret til mælkeblandinger med højt saltindhold (16,6 mmol/l) eller med lavt saltindhold (9,5 mmol/l; i ammemælk 4-8 mmol/l) [Pomeranz et al. 2002]. Ved blodtryksmålinger under søvn kunne der efter 6-8 uger påvises signifikant højere systolisk og diastolisk blodtryk blandt spædbørnene med det høje saltindtag. Endelig fandt Lucas et al. [1988] fandt ingen forskel i blodtrykket ved 18 mdr. alderen blandt omkring 350 præmature børn, som fik saltfattig eller saltrig kost igennem en kortere periode (under deres indlæggelse eller indtil de vejede 2000 g) eller ved en efterundersøgelse som 8-årige [Lucas og Morley 1994].

En eventuel sammenhæng mellem indtaget af salt og blodtryksniveau er også undersøgt hos større børn og unge. Intrapopulationsstudier (tværsnitsstudier og få longitudinelle studier) har i almindelighed ikke vist sammenhæng mellem saltindtag og blodtryksniveau [Geleijnse et al. 1990; Knuiman et al. 1988; Maldonado-Martin et al. 2002; Zwiauer et al. 1991]. Der er heller ikke fundet sammenhæng mellem natriumindholdet i drikkevand og blodtryksniveau hos børn [Folsom og Prineas 1982]. Cooper et al. [1980] viste en svag, men signifikant lineær sammenhæng mellem det systoliske blodtryk og gennemsnittet af 7-dages 24-timers udskillelsen af natrium i urinen blandt 11-14-årige amerikanske børn.

De fleste randomiserede interventionsundersøgelser blandt børn og unge har ikke vist effekt – eller i bedste fald en meget begrænset effekt – på blodtrykket af en saltreduceret kost, men i flere af undersøgelserne har antallet af inkluderede unge været begrænset [Cooper et al. 1984; Gillum et al. 1981; Howe et al. 1991; Miller et al. 1988; Sinaiko et al. 1993]. I den største undersøgelse (Exeter-Andover projektet) af 750 unge (gennemsnit 15 år) medførte en reduktion af saltindtaget på 15-20 %, svarende til en reduktion på omkring 2 gram/dag, over 6 måneder (ved at servere saltreducerede snacks og måltider til eleverne i 2 skoler i USA), et signifikant faldt i blodtrykket på 1,7/1,5 mm Hg [Ellison et al. 1989].

## **2.15 Risici ved nedsættelse af saltindtag**

I en Cochrane-analyse af randomiserede interventionsundersøgelser kunne man vise, at en reduktion af saltindtaget øgede totalcholesterol med 10,1 mg/dL (95 % KI: 6,7-13,6; n = 19 studier), LDL-cholesterol med 6,4 mg/dL (95 % KI: 2,1-10,6; n = 15 studier) og triglycerid med 5,5 mg/dL (95 % KI: 0,6-10,4; n = 15 studier), medens HDL-cholesterol forblev uændret (n = 15 studier) [Jürgens og Graudal 2004]. Andre forfattere har argumenteret for, at det overvejende er i de (korttids-) studier, hvor der er store forskelle i natriumindtaget, at der ses ændringer i blodlipider [Chobanian og Hill 2000; Kumanyika og Cutler 1997]. Dette understøttes af DASH-sodium-studiet (forskel i natriumindtag: 77 mmol/dag), der ikke kunne demonstrere effekt af saltindtaget på total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol og triglycerid [Harsha et al. 2004]. Forhøjede blodlipider skyldes formentlig hæmokoncentrering som følge af markante nedsættelser af saltindtaget (i Cochrane-analysen kunne konstateres et vægttab på 1 kg under den saltfattige diæt). En hæmokoncentrering ligger sandsynligvis også til grund for en stigning i blodets urinsyrekoncentration under kortvarig markant saltbegrænsning [Masugi et al. 1988].

Som anført har nogle prospektive kohortestudier fundet en omvendt sammenhæng mellem indtaget af salt og risiko for hjerte-kar-sygdom [Alderman et al. 1998; Cohen et al. 2006]. I NHANES I-studiet [Alderman et al. 2008] kunne der således efter en observationsperiode på 20 år konstateres større total og cardio-vaskulær dødelighed hos de personer, som ved starten af studiet havde det laveste saltindtag. Det er imidlertid ikke muligt at drage sikre konklusioner om eventuelle sam-

menhænge på basis af undersøgelser, hvor et sædvanligt saltindtag er baseret på en enkelt 24-timers *recall*. Det skal også bemærkes, at der i NHANES I-studiet fandtes en direkte sammenhæng med dødeligheden, når saltindtaget blev korrigeret for energiindtaget.

Som forklaring på den fundne omvendte sammenhæng har det har været fremført, at saltrestriktion hos nogle personer kan fremkalde et højt reninrespons [Longworth et al. 1980] og/eller stimulere sympatikus [He og MacGregor 2004; Jürgens og Graudal 2004; Grassi et al. 2002; Volpe et al. 1985], som begge synes at kunne øge risikoen for koronar hjertesygdom [Alderman et al. 1991; Brunner et al. 1972; Hozawa et al. 2004]. Hos nogle personer har en betydelig saltreduktion medført øget IR og nedsat glukosetolerance [Feldman og Schmidt 1999; Iwaoka et al. 1988], formentlig gennem aktivering af renin-angiotensin-aldosteron-systemet [Petrie et al. 1998] og/eller en øget sympatikustonus [Gomi et al. 1998; McCarty 2004].

Ovennævnte resultater har givet anledning til overvejelser om saltbegrænsning hos nogle personer kan medføre hormonelle og metaboliske ændringer, som kunne tænkes at resultere i uhensigtsmæssige effekter [Egan og Stepniakowski 1997]. Resultaterne stammer alle fra undersøgelser, hvor der er foretaget kortvarige betydelige ændringer i saltindtaget, og en systematisk gennemgang af alle saltrestriktionsstudier indtil slutningen af 1995 fandt ingen holdepunkter for at moderat begrænsning af saltindtaget (svarende til anbefalingen) i den raske befolkning kunne medføre uheldige virkninger [Kumanyika og Cutler 1997].

#### 2.15.1 Livskvalitet

I kliniske undersøgelser blandt personer med let hypertension er der ikke fundet nogen negativ effekt på livskvalitet ved længere varende indtag af en moderat saltreduceret kost. Tværtimod fandtes i TOMHS-studiet (Treatment of Mild Hypertension) en bedre livskvalitet hos personerne, medens de var på en saltfattig kost [Grimm et al. 1997], og i TOHP-studiet (Trials of Hypertension Prevention) kunne demonstreres en bedre livskvalitetsscore blandt personer randomiseret til saltreduktion end blandt kontrolpersonerne på deres habituelle kost [Whelton et al. 1997b].

### 3 DIABETES MELLITUS

---

**Resume.** Forhøjet blodtryk forekommer dobbelt så hyppigt hos personer med type 2 diabetes mellitus, og personer med forhøjet blodtryk har større risiko for at udvikle diabetes. Hypertension er desuden en komponent i insulinresistenssyndromet. Disse sammenhænge har givet anledning til at salt har været mistænkt for den fælles patogenetiske faktor for diabetes. Undersøgelser (de fleste korttidundersøgelser med markante ændringer i saltindtag) har imidlertid ikke givet entydige resultater for betydningen af saltindtaget på insulinresistens, hyperinsulinisme og diabetes. Der er kun publiceret 1 prospektive undersøgelse om sammenhængen mellem saltindtag og risiko for diabetes og i denne undersøgelse fandtes en direkte sammenhæng.

**Konklusion.** Der er utilstrækkelig evidens for at et højt saltindtag øger risikoen for diabetes mellitus.

I Danmark findes der 100.000-150.000 personer med type 2 diabetes mellitus (T2DM) og yderligere 100.000-150.000, der har T2DM uden at vide det. Hvert år kommer der ca. 500 nye T1DM og 10-20.000 nye T2DM til. Diabetes medfører især øget risiko for skader på blodkarrene (herunder atherosklerose), som kan medføre sendiabetiske følgesygdomme. Over halvdelen af patienterne med T2DM har senkomplikationer på det tidspunkt, de får konstateret diabetes.

T2DM er en metabolisk sygdom, der som regel manifesterer sig blandt midaldrende eller ældre, og som skyldes en kombination af utilstrækkelig insulinproduktion i bugspytkirtlens  $\beta$ -celler og nedsat følsomhed i cellerne for insulin. Der er en stærk genetisk disposition for T2DM, og blandt de eksterne faktorer er overvægt og fedme samt fysisk inaktivitet langt de vigtigste. T1DM derimod skyldes en fremadskridende immunbetinget ødelæggelse af de insulinproducerende  $\beta$ -celler i bugspytkirtlens Langerhanske øer. Det er kun T2DM, der er sat i forbindelse med saltindtaget.

Personer med det metaboliske syndrom (MS), også kaldet insulinresistenssyndromet (IR) har en særlig høj risiko for at få T2DM og hjerte-kar-sygdom. MS omfatter forhøjet taljemål, forhøjede serumtriglycerider, nedsat HDL-cholesterol, blodtryksforhøjelse og forhøjet blodglukose, alle faktorer med baggrund i IR. Man har MS, når mindst 3 af disse faktorer er til stede. Omkring 15 % af alle voksne i Danmark har MS.

### **3.1 Sammenhængen mellem forhøjet blodtryk, insulinresistens og diabetes**

Der er sammenhæng mellem forhøjet blodtryk og T2DM. Forhøjet blodtryk forekommer dobbelt så hyppigt hos personer med T2DM (også ved normal nyrefunktion) [National High Blood Pressure Education Program Working Group 1994], og personer med essentiel hypertension har større risiko for at udvikle diabetes [Feskens og Kromhout 1989; Meisinger et al. 2002; Ohlson et al. 1988; Perry et al. 1995]. Risikoen for forhøjet blodtryk og T2DM øges med stigende alder og med stigende grad af abdominal overvægt, sammenhænge, der peger på, at der kan være tale om fælles årsagsfaktorer. En af de fælles faktorer for disse sammenhænge, der har været i forskningsmæssig fokus, er indtaget af salt.

Forhøjet blodtryk er ofte ledsaget af IR [Canessa et al. 1993; Capaldo et al. 1991; DeFronzo og Ferrannini 1991; Ferrannini et al. 1987], og tilstedeværelsen af IR øger risikoen for T2DM. IR menes at kunne øge risikoen for hypertension gennem en insulin-betinget øget renal natrium-reabsorption, aktivering af det sympatiske nervesystem og/eller gennem en direkte effekt på blodkarrene [Canessa et al. 1993; DeFronzo og Ferrannini 1991; DeFronzo et al. 1975; Grunfeld et al. 1994; Rocchini et al. 1989b; Trevisan et al. 1990].

Der er fundet såvel øget som uændret og nedsat IR ved kortere varende saltrestriktion blandt raske frivillige [Dengel et al. 1997; Donovan et al. 1993; Fliser et al. 1995; Foo et al. 1998; Grey et al. 1996; Iwaoka et al. 1988; ]. Det har været fremført, at saltfølsomhed kan spille en rolle, idet flere undersøgelser, men ikke alle [se f.eks. Gruska et al. 1997; Lind et al. 1992], har fundet, at hyperinsulinæmi og IR er hyppigere hos saltfølsomme personer sammenlignet med saltresistente personer uanset om blodtrykket er normalt [Sharma et al. 1991; Sharma et al. 1993] eller forhøjet [Bigazzi et al. 1996; Fuenmayor et al. 1998; Giner et al. 2001], tydende på at IR kan være til stede allerede inden en blodtryksstigning. Ændringer i IR ved kortere varende ændringer i saltindtaget hos saltfølsomme personer har imidlertid givet forskellige resultater, såvel nedsat [Melander et al. 2000], som uændret [Egan et al. 1994; Gruska et al. 1997; Raji et al. 2001] og øget IR [Fuenmayor et al. 1998; Sharma et al. 1993].

De omtalte undersøgelser er imidlertid svært sammenlignelige, idet ændringer i saltindtaget (som regel meget store) samt undersøgelsesperiodernes længde (som regel 1 uge) har varieret, den undersøgte population har været lille og forskellig med hensyn til alder, køn, habituel blodtryksniveau, fedtmasse og grad af IR. Desuden har metoderne til vurdering af IR været forskellige, og kun få af undersøgelserne har benyttet den mest præcise teknik til vurdering af IR – den såkaldte euglykæmiske *clamp*-teknik. Under alle omstændigheder synes patienter med DM at have større saltfølsomhed end ikke-diabetikere (se ovenfor), især patienter med mikro-albuminuri [Trevisan et al. 1998], hos hvem et højt saltindtag øger såvel blodtrykket som proteinudskillelsen i urinen [Vedovato et al. 2004]. Aktiviteten af forskellige natrium-transport-systemer i cellemembraner ( $\text{Na}^+/\text{Li}^+$  og  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ ) er højere hos patienter med DM, og en højere aktivitet er især tillagt betydning for øget risiko for diabetisk nefropati [Siffert og Düsing 1996; van Norren et al. 1998].

### 3.1.2 Prospektive kohorteundersøgelser

Der er kun publiceret 1 undersøgelse af sammenhængen mellem risiko for DM og saltindtaget (tabel 7 og bilag 1). Undersøgelsen, en finsk undersøgelse baseret på døgnudskillelsen af natrium i urinen, fandt en direkte sammenhæng med risiko.

Tabel 7. Prospektive kohorteundersøgelser af sammenhængen mellem indtag af salt og T2DM

| Undersøgelse | Vigtigste fund   |
|--------------|--|
| Hu 2005      | Direkte sammenhæng med indtaget af salt (når gennemsnittet i laveste kvartiler blev sammenlignet med højeste kvartil). |

## 4 KRÆFT

---

**Resume.** Et højt indtag af saltrige levnedsmidler er sat i forbindelse med øget risiko for kræftsygdomme i kræft i næse, svælg, mundhule, spiserør og luftrør og med kræft i mavesækken. Sammenhængen mellem kræft i den øverste del af mave-tarm-kanalen hviler alene på case-kontrol-undersøgelser, hvor der er fundet direkte sammenhæng med indtaget af stærkt saltede fødevarer. Eksperimentelle undersøgelser har vist, at et højt saltindtag nedsætter ventrikelslimhindens beskyttelse overfor nitrosaminer og andre kræftfremkaldende stoffer, at en høj saltkoncentration i mavesækken er direkte toksisk for mavesækkens slimhinde, og at en saltrig kost kan muligvis fremme koloniseringen med *Helicobacter pylori* i mavesækkens slimhinde, mekanismer, der alle kan øge risikoen for udvikling af kræft. Prospektive undersøgelser har imidlertid ikke vist en konsistent sammenhæng mellem indtaget af salt eller saltrige fødevarer og risiko for kræft i mavesækken hos mennesker.

**Konklusion.** Der er ikke sikre videnskabelige holdepunkter for at et højt saltindtag eller indtag af saltrige fødevarer øger risikoen for kræft i mavesæk eller øvre mave-tarm-kanal.

Et højt indtag af saltrige levnedsmidler er sat i forbindelse med øget risiko for kræft i næse, svælg, mundhule [De Stefani et al. 1994; Zheng et al. 1992a], spiserør [Cheng et al. 1992] og luftrør [Zheng et al. 1992b] og med kræft i mavesækken. Her skal kun sammenhængen med risiko for kræft i næse og svælg og i mavesæk omtales, da langt de fleste videnskabelige undersøgelser har omhandlet disse sygdomme.

Kræft i næse og svælg (naso-pharyngeal cancer) er en meget sjælden kræftform i Danmark, hvor der diagnosticeres omkring 150 tilfælde om året, eller svarende til under 1 % af samtlige kræfttilfælde. I andre områder af verden, bl.a. i det sydlige Kina, Sydøstasien, Arktis, Nordafrika og Mellemøsten [Chang og Adami 2006] er kræftformen derimod særdeles hyppig.

Kræft i mavesækken (ventrikelcancer) er noget hyppigere end kræft i næse og svælg. Der diagnosticeres årligt mere end 500 danskere med denne kræftsygdom. Det svarer til omkring 2 % af samtlige kræfttilfælde. Kræft i mavesækken findes lokaliseret til den øverste del (cardia) eller den nederste del (non-cardia) af mavesækken. Forekomsten af kræft i mavesækken er faldet betydeligt i Danmark – og i de fleste vesteuropæiske lande – siden midten af 1940'erne. Kræft i mavesækken er fortsat hyppig i mange asiatiske lande (især Japan og Korea), men også her har man observeret en faldende forekomst [Inoue og Tsugane 2005]. Årsagerne til den faldende hyppighed er ikke kendt, men er bl.a. tilskrevet bedre sociale og økonomiske forhold, øget indtag af frugt og grønt og ikke mindst nedsat indtag af salt (se nedenfor) og nitrit, muligvis som følge af et nedsat behov for hjemmesaltning og rygning efter introduktionen af køleskabe [Hirayama 1984; Tominaga 1987].

#### **4.1 Kræft i næse og svælg**

Flede case-kontrol-studier, især omfattende populationer fra Sydøstasien, har vist øget risiko for naso-pharyngeal cancer ved højt indtag af stærkt saltede fiskeprodukter og undertiden også andre saltkonserverede fødevarer [Anderson et al. 1978; Armstrong et al. 1983; Armstrong et al. 1998; Yu et al. 1986; Yuan et al. 2000; Yang et al. 2005; Zheng et al. 1992c; Zheng et al. 1993; Zheng et al. 1994]. I gennemgangen fra World Cancer Research Fund [1997] fandtes en statistisk øget risiko for kræft i næse og svælg ved højt indtag af saltrige fødevarer, med risici varierende fra 2,1-31,7, og hvor resultaterne tydede på, at indtaget af saltet fisk i barndommen, måske især i overgangskosten, var ledsaget af øget risiko for senere udvikling af kræft.

Saltindtaget *per se* synes imidlertid ikke at være involveret i kræftudviklingen, men muligvis indtaget af nitrosaminer (eller andre indholdsstoffer) fra saltrige fødevarer i barndommen [Ward et al. 2000]. Geografisk adskilte områder, hvor dødeligheden af kræft i mundhule og svælg er særlig høj (Tunis, Kina og Grønland), er karakteri-

seret ved et højt indhold af nitrosaminer i hyppigt spiste saltkonserverede fødevarer [Poirier et al. 1987]. Aktivering af latent Epstein-Barr virusinfektion (som menes at kunne medvirke til kræftudvikling i næse og svælg), forårsaget af andre indholdsstoffer i konserverede fødevarer er mulig [Ho et al. 1976; Shao et al. 1988].

## 4.2 Kræft i mavesækken

Den betydelige geografiske variation, der er konstateret, for forekomsten af kræft i mavesækken [Haenszel og Kurihara 1968; Parkin et al. 1992], tyder på, at miljøfaktorer har en særlig betydning for sygdomsrisiko [Crew og Neugut 2006]. Dette underbygges af at kræftisiko ændres blandt personer, der flytter fra områder med højere risiko til områder med lavere risiko og *vice versa*, der i løbet af få generationer tilnærmer sig værtslandets risiko [Haenszel og Kurihara 1968; McMichael et al. 1980]. Flere miljøfaktorer har betydning for risiko for kræft i mavesækken, men forskningen har især beskæftiget sig med faktorer, der medvirker til udviklingen af kronisk inflammation af slimhinden, bl.a. et højt saltindtag og kolonisering af mavesækkens slimhinde med den Gram-negative bakterie *Helicobacter pylori* [Nomura et al. 1991; Uemura et al. 2001]. Her skal kun sammenhængen med saltindtaget beskrives.

Betydningen af indtaget af salt og saltrige fødevarer for risiko har som anført haft en forskningsmæssig særlig bevågenhed [Tsugane 2005]. Observationelle epidemiologiske studier [Joossens et al. 1996; Tsugane et al. 1991] og case-kontrol-studier [Buiatti et al. 1989; Lee et al. 1995; Strumylaitis et al. 2006] har vist en direkte sammenhæng mellem indtaget af salt i kosten, hyppigheden af saltning af maden eller indtag af saltede fødevarer og forekomst af kræft i mavesækken. Et andet holdepunkt for en sammenhæng med saltindtaget har været den samvariation, der er fundet med forekomsten af kræft i mavesækken i Japan og cerebrovaskulær sygdom.

En sammenhæng er desuden understøttet af flere dyreeksperimentelle studier, som har vist en dosisafhængig øget forekomst kræft ved stigende koncentration af salt [Furuhata et al. 1999; Takahashi et al. 1994; Tatematsu et al. 1975]. Der skal dog meget høje koncentrationer til, > 40 gange gennemsnitsindtaget hos mennesket, før der i dyreforsøg kan påvises cellulære forandringer i mavesækkens slimhinde.

### 4.2.1 Mekanismer

Flere mekanismer er lagt til grund som forklaring på sammenhængen mellem saltindtag og kræftisiko (til trods for at salt i sig selv ikke er et carcinogen):

1. Et højt saltindtag nedsætter ventrikelslimhindens beskyttelse overfor nitrosaminer og andre kræftfremkaldende stoffer i føden, muligvis ved at nedsætte beskyttelsen af ventrikelslimhindens slimlag (nedsættelse af viskositeten og

dermed barrierefunktionen?) eller ved at fremkalde slimhindeerosion [Capoferro og Torgerson 1974; Tatematsu et al. 1975].

2. En høj saltkoncentration i mavesækken er direkte toksisk for mavesækkens slimhinde (cytotoksisk) og giver anledning til en kronisk betændelsestilstand i slimhinden (gastritis), der medfører et regenerativt respons med celleproliferation og dermed større sandsynlighed for mutation [Furihata et al. 1996; Charnley og Tannenbaum 1985; Sørbye et al. 1988; Takahashi og Hasegawa 1985].
3. En saltrig kost kan muligvis fremme koloniseringen med *Helicobacter pylori* i mavesækkens slimhinde [Beevers et al. 2004], og det kan resultere i en synergistisk effekt med henblik på udviklingen af atrofisk gastrit [Fox et al. 1999]. Proliferation af celler i mavesækken er direkte relateret til saltindtaget i *Helicobacter pylori* positive personer [De Koster et al. 1999], og en kohorteundersøgelse har vist en stærk sammenhæng med risiko for mavesækkkræft hos personer, der er inficeret med *Helicobacter pylori* [Shikata et al. 2006].

#### 4.2.2 Prospektive kohorteundersøgelser

Der er gennemført 3 større prospektive kohorteundersøgelser af sammenhængen mellem indtaget af salt og risiko for kræft i mavesækken (tabel 8 og bilag 1). To af disse undersøgelser er fra Japan og 1 undersøgelse omfatter en hollandsk population. I begge de japanske undersøgelser findes in direkte sammenhæng mellem indtaget af salt og risiko, i den hollandske undersøgelse findes derimod ingen sammenhæng. I alle 3 undersøgelser er saltindtaget vurderet ud fra indtagsestimeringer.

Tabel 8. Prospektive kohorteundersøgelser af sammenhængen mellem indtag af salt og kræft i mavesæk.

| Undersøgelse                                  | Vigtigste fund   |
|---|--|
| Netherland's Cohort Study van den Brandt 2003 | Ingen sammenhæng med indtaget af salt. Omvendt sammenhæng med brug af salt under tilberedning af det varme måltid.               |
| Japan Public Health Center Study Tsugane 2004 | Direkte sammenhæng med indtaget af salt hos mænd. Direkte sammenhæng med indtaget af salte fødevarer hos såvel mænd som kvinder. |
| Hisayama Study Shikata 2006                   | Direkte sammenhæng ved saltindtag over 10 g om dagen, forstærket ved <i>Helicobakter pylori</i> -infektion og atrofisk gastrit   |

Der er desuden gennemført prospektive undersøgelser, hvor sammenhængen mellem indtaget af stærkt saltede fødevarer og kræftrisiko er analyseret. I studier

omfattende japanske emigranter bosiddende på Hawaii kunne ikke påvises sammenhæng mellem indtaget af saltede fødevarer (pickles, saltede fisk, miso) og risiko for kræft i mavesækken (>100 cases) efter en observationsperiode på >15 år [Chyou et al. 1990; Galanis et al. 1998; Nomura et al. 1990]. Ligeledes fandtes i det store Japan Collaborative Cohort Study, som omfattede mere end 110.000 mænd og kvinder med 859 dødsfald som følge af kræft i mavesækken over en 10-årig periode, ingen sammenhæng mellem indtaget af saltrige levnedsmidler (pickles, tørret fisk, miso suppe) eller oplysning om forkærlighed for salt og risiko [Tokui et al. 2005]. Mindre kohorteundersøgelser (<100 cases) har heller ikke vist signifikante sammenhænge mellem indtaget af saltrige fødevarer og risikoen for kræft i mavesækken [Ikeda et al. 1983; Kneller et al. 1991; Kato et al. 1992].

En meta-analyse, som inkluderede kohorteundersøgelser og case-kontrolundersøgelser, fandt en direkte sammenhæng mellem indtaget af forarbejdede kødprodukter (bacon, pølse, salami, hot dogs og skinke) og risiko for kræft i mavesækken. I 7 kohorteundersøgelser fandtes en relativ risiko (RR) på 1,24 (95 % KI: 0,98-1,56) og i 12 case-kontrolundersøgelser var RR 1,63 (95 % KI: 1,31-2,01). I dosis-respons-analysen fandtes, at et dagligt øget indtag på 50 g forarbejdet kødprodukt var ledsaget af en øget kræftrisiko på 15 % (95 % KI: 1,04-1,27; n =6) i kohorteundersøgelserne og på 38 % (95 % KI: 1,19-1,60; n =9) i case-kontrolundersøgelserne [Larsson et al. 2006]. Forarbejdede kødprodukter omfatter fødevarer, som er konserveret ved saltning, rygning og/eller tilsætning af nitrat/nitrit. Mange stærkt saltede fødevarer indeholder derfor ofte polycykliske aromatiske kulbrinter og nitrosaminer, som der sjældent er kontrolleret for, og som derfor kan forstærke eventuelle sammenhænge.

## 5 OSTEOPOROSE OG FRAKTURER

---

**Resume.** Et højt saltindtag øger calciumudskillelsen i urinen hos børn og voksne. Den større calciumudskillelse øger sekretionen af parathyroideahormon, som er af betydning for knogleomsætningen og en øget knogleomsætning øger risikoen for knogleskørhed og fraktur. Ved et tilstrækkeligt calciumindtag (som i den danske befolkning) indtræder imidlertid kompensatoriske mekanismer (en vitamin D-betinget øget calciumabsorption fra tarmen), der afbøder knogletabet, men om denne kompensatoriske mekanisme er fuldt effektiv hos ældre er uvis. Undersøgelser af sammenhængen mellem saltindtag og markører for knoglenedbrydning og -opbygning hos ældre har imidlertid givet inkonsistente resultater, og saltindtagets betydning for knoglemasse er ligeledes usikker. Der er ingen prospektive studier, der har undersøgt sammenhængen mellem saltindtaget og forekomsten af osteoporose eller risiko for knoglebrud.

**Konklusion.** Der er ingen sikker videnskabelig evidens for at et højt saltindtag øger risikoen for osteoporose og fraktur i Danmark med et relativt højt habituel calciumindtag.

Osteoporose er en tilstand, hvor knoglemasse og knoglestyrke er nedsat i en sådan grad, at der kan opstå brud ved relativt beskedne belastninger. De hyppigste brud findes i underarmsknoglen lige over håndledet (Colle's fraktur), i ryghvirvlerne og hoften. I Danmark opstår der årligt omkring 10.000 nye hoftefrakturer og 9.000 underarmsfrakturer. Forekomsten af brud på ryghvirvlerne – hvirvelsammenfald – er dårligt belyst, fordi kun de færreste med hvirvelsammenfald kommer i kontakt med sundhedsvæsenet. Omkring 300.000 personer i Danmark har osteoporose, og det skønnes, at ca. hver tredje kvinde og hver tiende mand vil få en eller anden form for fraktur i løbet af deres levetid.

## 5.1 Udviklingen i knoglemasse

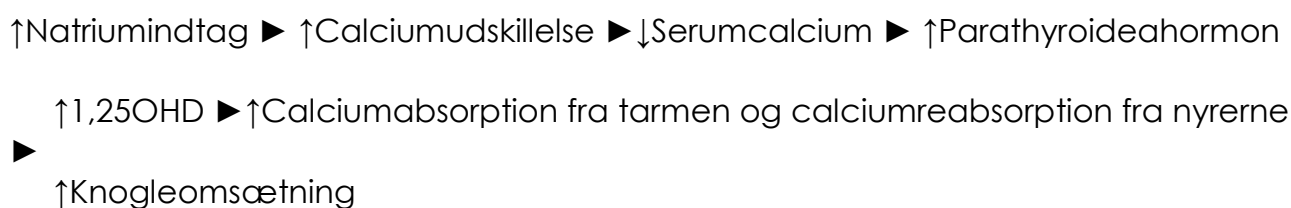
Skelettets knoglemasse vokser til et maksimum i 25-30 års alderen. Indbygningen af calcium i knoglerne – knoglemineraliseringen – er særlig stor omkring puberteten. Et højt calciumindtag i denne periode menes derfor at være specielt vigtigt for en optimal opbygning skelettet og nedsat risiko for osteoporose senere i livet [Matkovic et al. 1990]. Det vurderes, at en 5 % forskel i maksimal knoglemasse som ung medfører en 25 % forskel i hoftefraktur senere i livet [Heaney et al. 2000]. Efter 25-30 års alderen og indtil 45-50 års alderen er knoglemassen nogenlunde stabil, men herefter nedbrydes mere knoglevæv, end der opbygges. For kvinders vedkommende ses et hurtigt knogletab, når produktionen af østrogen fra æggestokkene ophører. Dette, og det forhold at kvinder i gennemsnit lever længere end mænd, er forklaringen på, at osteoporose og ledsagende knoglebrud er hyppigere hos kvinder.

### 5.1.1 Saltindtag øger udskillelsen af calcium i urinen

Aub viste i slutningen af 1930'erne, at øget saltindtag øger calciumudskillelsen i urinen [Aub 1937], en effekt, der efterfølgende er dokumenteret i adskillige undersøgelser hos børn og voksne (se f.eks. [Blackwood et al. 2001; Castenmiller et al. 1985; Dawson-Hughes et al. 1996; Ho et al. 2001; Itoh og Suyama 1996; Kleeman et al. 1964; Matkovic et al. 1995]). Der synes at være en kvantitativ sammenhæng, således at et øget indtag af natrium på 100 mmol (2300 mg) øger calciumudskillelsen med 1 mmol (40 mg) [Cohen og Roe 2000; Massey og Whiting 1996; Nordin et al. 1993], en sammenhæng, der dog er underlagt en vis, ikke uvæsentlig individuel variation [Cohen og Roe 2000], som synes delvis at være betinget af indtaget af andre kostfaktorer (fosfor, protein, magnesium) [Teucher og Fairweather-Tate 2003], men uafhængigt af calciumindtaget [Castenmiller et al. 1985]. Tabet af calcium kan synes trivielt, men et nettotab på 1 mmol/dag af calcium over 20 år vil hos en voksen (forudsat at adaptation kun fandt sted gennem øget knogleresorption) betyde et tab af en tredjedel af calciumindholdet i knoglerne. Natriums calciuriske effekt menes at skyldes øget glomerulær udskillelse som følge af volumenekspansion og/eller konkurrence mellem natrium og calcium i nyretubuli [MacGregor og Cappuccio 1993; McCarron et al. 1981].

Mekanismen for udviklingen af osteoporose er, at et højt saltindtag øger calciumtabet i urinen med en (lille) nedsættelse af den extracellulære koncentration af calcium til følge. Det vil resultere i en øget PTH-sekretion, som øger den renale 1- $\alpha$ -hydroxylase aktivitet, der øger syntesen af det fysiologisk aktive vitamin D, 1,25-dihydroxy-vitamin D (1,25OHD). 1,25OHD øger calciumreabsorptionen i nyrerne og calciumabsorptionen i tyndtarmen [Breslau et al. 1982]. Den øgede PTH-sekretion vil, afhængig af calciumtilførslen i kosten, øge knogleomsætningen med øget risiko for udviklingen af osteoporose [Heaney 2006] (se figur 4).

Figur 4. Natriums effekt på calciumomsætningen.



Ved et tilstrækkeligt calciumindtag (som i den danske befolkning) indtræder imidlertid kompensatoriske mekanismer (øget calciumabsorption fra tarmen), der afbøder knogletabet [Breslau et al. 1982]. Det er dog usikkert om denne kompensatoriske mekanisme er fuldt effektiv hos ældre [Breslau et al. 1985], ligesom undersøgelser tyder på, at de adaptive mekanismer kan være utilstrækkelige til at forhindre øget knogleresorption postmenopausale kvinder med en særlig vitamin D receptor genotype [Harrington et al. 2004].

### 5.1.2 Betydning af anjon

Det er formentlig ikke kun er natrium, men også den ledsagende anjon, som er vigtig for graden af calciumudskillelse i urinen efter indtag af salt. Undersøgelser har således vist, at natriumacetat [Berkelhammer et al. 1988], natriumbikarbonat [Schorr et al. 1996] og natriumcitrat nedsætter urincalcium sammenlignet med natriumklorid. Det synes at være den lavere endogene syreproduktion og dermed det nedsatte behov for at udskille syreækvivalenter i urinen ved indtag af acetat, bikarbonat og citrat, der nedsætter calciumudskillelsen [Lutz 1984], og tilskud af baseækvivalenter til en kost med et højt saltindhold kan i vid udstrækning kompensere for det salt-inducerede calciumtab [Morris et al. 1999; Sellmeyer et al. 2002].

Den største effekt på calciumudskillelsen opnås ved at substituere natriumklorid med kaliumbikarbonat [Green og Whiting 1994] – eller anden base. Hos postmenopausale kvinder har tilskud af (kalium)bikarbonat eller citrat i doser, der neutraliserer den endogene syreproduktion forbedret calcium- og fosforbalancen, nedsat

knogleresorptionen og øget knogledannelsen [Jehle et al. 2006; Sebastian et al. 1994].

Det er muligt, at kloridjonen i nogen grad kan bidrage til den calciuriske effekt af salt [Breslau et al. 1985; Lemann et al. 1989], men kloridjonen synes under alle omstændigheder at bidrage mindre til calciumudskillelsen end natriumjonen [Bell et al. 1992].

### 5.1.3 Betydning af saltindtag for markører for knogleomsætning

Dyreeksperimentelle studier vist øget calciumtab i urinen, negativ calciumbalance og øget knogleresorption ved saltrig kost [Creedon og Cashman 2000; Goulding 1980; Goulding og Campbell 1983]. I humane tværsnitsundersøgelser er øget saltindtag ledsaget af øget udskillelse i urinen af markører for knogledbrydning [Goulding 1981; Itoh og Suyama 1996; Itoh et al. 1999; Jones et al. 1997].

I interventionsundersøgelser, de fleste blandt postmenopausale kvinder, har der ikke været overensstemmende effekter på markører for knogledbrydning (udskillelsen af urinen eller koncentrationen i blodet af specielle kollagenedbrydningsprodukter) og knogleopbygning (koncentrationen i blodet af knoglespecifik alkalisk fosfatase, osteocalcin) ved et ændret saltindtag. Nogle undersøgelser har vist tegn på øget knogledbrydning ved saltbelastning [Evans et al. 1997; McParland et al. 1989; Need et al. 1991; Sellmeyer et al. 2002], medens andre undersøgelser ikke har vist effekt på knogledbrydningen af et ændret saltindtaget [Ginty et al. 1998; Lietz et al. 1997; Natri et al. 2005]. Der er også fundet inkonsistente resultater, hvad angår effekten af ændringer i saltindtaget på markører for knogleopbygning [Ginty et al. 1998; Natri et al. 2005; Sellmeyer et al. 2002].

I DASH-sodium-studiet fandtes nedsat knogle-*turnover*, dvs. både nedsat knogledannelse og nedsat knogledbrydning ved indtag af DASH-diæten sammenlignet med kontroldiæten ved alle 3 niveauer for saltindtag [Lin et al. 2003]. Der var ingen effekt af forskelle i saltindtaget på knogledannelse i kontrolgruppen, men en reduktion af saltindtaget i DASH-diæten nedsatte knogledannelsen signifikant, men marginalt, medens der i begge diæter ikke fandtes effekt på knogledbrydning ved ændret saltindtag.

### 5.1.4 Betydning af saltindtag for knoglemasse

Knoglemassen måles med absorptiometri, hvor graden af svækkelsen af de stråler (f.eks. røntgenstråler), der sendes ind i knoglerne er et udtryk for knoglernes mineralindhold. Knoglemassen er en markør for risikoen for fraktur hos ældre [Marshall et al. 1996] og hos børn [Goulding et al. 1998].

Tværsnitsstudier har almindeligvis ikke kunnet påvise sammenhæng mellem 24-timers UNa og knoglemassen blandt voksne [Dawson-Hughes et al. 1996; Jones et al. 1997]. En tværsnitsundersøgelse, der inkluderede hypercalcuriske stendannere (med lav calciumindtag) kunne vise nedsat knoglemasse blandt personer med

højt saltindtag sammenlignet med personer med lavt saltindtag [Martini et al. 2000]. En tværsnitsundersøgelse blandt danske børn (i alderen 10 år) rapporterede omvendt sammenhæng mellem knoglemasse og saltindtag [Hoppe et al. 2000]. Andre undersøgelser har imidlertid ikke fundet sammenhæng mellem saltindtaget og knoglemasse hos børn og unge [Jones et al. 2001; Matkovic et al. 1995].

To prospektive studier har undersøgt sammenhængen mellem knoglemasse og saltindtaget. I den amerikanske Rancho Bernardo-kohorte kunne påvises en beskedent større knoglemasse over nogle af de målte knogleområder ved et højere saltindtag estimeret 16 år tidligere ved et 24-timers kostinterview hos mænd og kvinder >55 år [Greendale et al. 1994]. En australsk longitudinel undersøgelse fandt omvendt sammenhæng mellem 24-timers UNa og ændringen i knoglemassen over en 2 års periode hos postmenopausale kvinder; regressionsanalyse viste, at et natriumindtag på omkring 100 mmol/dag (samt et calciumindtag på 25 mmol/dag) var ledsaget af en stabil knoglemasse [Devine et al. 1995].

#### *5.1.5 Prospektive undersøgelser*

Der er ingen prospektive studier, der har undersøgt sammenhængen mellem saltindtaget og forekomsten af osteoporose eller risiko for knoglebrud.

## **5.2 Osteoporose, blodtryksforhøjelse og hjerte-kar-sygdom**

Da forhøjet saltindtag øger såvel blodtryk som calciumtabet, og dermed risikoen for osteoporose, kunne man forvente en sammenhæng mellem forekomsten af osteoporose og blodtryksforhøjelse samt hjerte-kar-sygdom. Flere undersøgelser har vist, at atherosklerose og hjerte-kar-sygdom er ledsaget af lavere knoglemasse [Browner et al. 1993; Frye et al. 1992; Jørgensen et al. 2001; Pennisi et al. 2004; Schulz et al. 2004; Trivedi og Khaw 2001; von der Recke et al. 1999], større tab af knoglemasse [Hak et al. 2000; Kiel et al. 2001; Schulz et al. 2004] og af øget forekomst af osteoporose samt fraktur [Schulz et al. 2004; Tanko et al. 2005]. Blodtryksniveauet er i nogle undersøgelser direkte forbundet med calciumudskillelsen i urinen [Strazzullo 1991; Tsuda et al. 2001] og omvendt forbundet med knoglemassen [Afghani og Johnson 2006; Larijani et al. 2004; Tsuda et al. 2001] og et større postmenopausalt knogletab [Cappuccio et al. 1999]. Nogle større longitudinelle undersøgelser, bl.a. de amerikanske NHANES-studier [Mussolino et al. 2003; Mussolino og Gillum. 2006], har dog ikke kunnet bekræfte disse sammenhænge.

Det skal understreges, at til trods for at sammenhængen mellem nedsat knoglemasse og øget risiko for hjerte-kar-sygdom bedre kan forklares ved andre livsstilsforhold end et højt saltindtag, f.eks. rygning, inaktivitet, eller hormonelle forhold, herunder lave koncentrationer af kønshormoner og vitamin D (hos ældre).

## 6 ASTMA

---

**Resume.** En større forekomst af astma og astmasymptomer er sat i forbindelse med et højt saltindtag som følge af natriums kontraherende effekt af glatte muskelceller i luftvejene. Flere interventionsundersøgelser har rapporteret om effekten af ændringer i saltindtag på bronkiereaktivitet, brug af astmamedicin og ændringer i lungefunktion hos astmatikere. Der har ikke – til trods for en gennemgående let forbedring af luftvejsfunktionen ved lavt saltindtag – kunnet påvises signifikante forskelle i sygdomsvariable for astma mellem indtag af kost med lavt saltindhold sammenlignet med et normalt eller et højt saltindhold. Alle undersøgelserne har været små og af relativt kort varighed. Ingen prospektive undersøgelser har set på sammenhængen mellem saltindtaget og risikoen for at få astma.

**Konklusion.** Der er ingen sikker evidens for at et højt saltindtag øger risikoen for astmasymptomer blandt astmatikere og der er ikke evidens for at et habituel højt saltindtag øger risikoen for at få sygdommen astma.

Astma er en kronisk sygdom i luftvejene, som viser sig ved anfald af åndenød, pibende vejrtrækning, hoste og opspyt af slim. Sygdommen optræder både hos børn og voksne. Astma er en af de hyppigste kroniske sygdomme hos børn. I løbet af de sidste 20 år er hyppigheden tiltaget næsten 3 gange, så ca. 8 % af alle danske børn har astma. Forekomsten af astma har også været stigende hos voksne, hvor sygdommen nu ses med en hyppighed på ca. 5 %. Omkring 200.000 danskere har således astma. Astma er skyld i ca. 10.000 hospitalsindlæggelser og ca. 100 dødsfald om året.

## 6.1 Salt som faktor for astma

Der er en betydelig geografisk variation i forekomsten af astma, især hos børn, med lavere forekomst i ikke-industrialiserede lande sammenlignet med industrialiserede lande [Cookson 1987]. Denne variation peger på at miljømæssige faktorer spiller en stor rolle for sygdomsforekomsten. Indtaget af salt har været inddraget som en af disse faktorer, især siden Burney for ca. 20 år siden rapporterede om en stærk sammenhæng mellem den regionale dødelighed af astma og *per capita*-indkøbet af bordsalt i England og Wales for såvel børn som voksne [Burney 1987a; Burney 1987b].

### 6.1.1 Mekanisme

Den biologiske mekanisme forklares først og fremmest ved natriums kontraherende effekt af glatte muskelceller i luftvejene. *In vitro*-studier har vist, at passivt sensibiliserede glatte muskelceller i luftvejene øger deres intracellulære natriumkoncentration (depolarisering af cellemembranen som følge af øget permeabilitet af natrium) [Souhrada og Souhrada 1985], og nogle humane studier tyder på, at astma er ledsaget af øget Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-ATPase aktivitet i cellemembraner [Gentile og Skoner 1997], som medfører højere intracellulære calciumkoncentration, der øger kontraktiliteten i bronchieerne efter antigen stimulation [Knox et al. 1990a; Knox et al. 1990b]. Man har forklaret sammenhængen mellem et højt saltindtag – og den volumenekspansion et højt saltindtag medfører – og øget kontraktilitet af den glatte muskulatur i bronchieerne ved en øget dannelse af en Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-ATPase-hæmmende cirkulerende faktor [de Wardener et al. 1981; Skoner et al. 1991; Tribe et al. 1994; Swann 1985], som dog ikke er nærmere karakteriseret. Et øget natrium:calcium-udskiftning kan også øge frigivelsen af histamin [Praetorius et al. 1998] fra celler i luftvejene (mastceller, eosinofile celler og makrofager). Andre mulige mekanismer, ud over den direkte effekt af natrium på kontraktiliteten af glatte muskelceller, er øget blodvolumen og tryk i lungekarrene medførende ødem og forsnævring af luftvejenes lumen. Saltbelastning synes også at kunne øge inflammationen i luftvejene hos astmatikere [Mickleborough et al. 2005].

### 6.1.2 Sammenhængen mellem saltindtag og lungefunktion

Adskillige tværsnitsundersøgelser blandt børn og voksne mænd og kvinder samt børn [Britton et al. 1994; Demissie et al. 1996; Devereux et al. 1995; Pistelli et al. 1993; Sausenthaler et al. 2005; Schwartz og Weiss 1990; Tribe et al. 1994; Woods et al. 2003; Zoia et al. 1995] har med få undtagelser [Burney et al. 1986], ikke fundet en sammenhæng mellem saltindtag og hyperreaktivitet af bronkierne overfor kolinerge lægemidler (bedømt ud fra faldet i det forcerede ekspiratoriske volumen i løbet af det 1. sekund (FEV1) efter stigende doser af inhaleret metakolin eller histamin).

Flere interventionsundersøgelser har ligeledes rapporteret om effekten af ændringer i saltindtag på bronkiereaktivitet hos astmatikere. Randomiserede og enkelte ikke-randomiserede interventionsundersøgelser har vist divergerende resultater på kolinergt bronkierespons, brug af astmamedicin og forskellige lungefunktionstest efter kortere tids (2-3 uger) saltbegrænsning sammenlignet med saltbelastning [Burney et al. 1989; Javaid et al. 1988; Liberman og Heimer 1992; Medici et al. 1993].

Endelig skal det bemærkes, at enkelte korttidsstudier har vist en bedring i lungefunktion efter fysisk arbejde hos personer med arbejdsfremkaldt astma ved nedsat indtag af salt [Gotshall et al. 2000; Mickleborough et al. 2001a; Mickleborough et al. 2001b], en effekt der måske delvis kan betinges af kloridjonen [Mickleborough et al. 2001a].

En Cochrane-analyse identificerede 6 randomiserede studier, hvor effekten af ændringer af saltindtaget var undersøgt hos personer med astma [Ram og Arden 2004]. Alle undersøgelserne var små og af relativt kort varighed. Der kunne – til trods for en gennemgående let forbedring af luftvejsfunktionen ved lavt saltindtag – ikke påvises signifikante forskelle i sygdomsvariable for astma (FEV1, FVC, brug af astmamedicin) mellem indtag af kost med lavt saltindhold sammenlignet med et normalt eller et højt saltindhold.

### *6.1.3 Prospektive undersøgelser*

Et enkelt studie, et overkrydsningsforsøg 27 mænd med stabil astma i alderen 12-68 år, undersøgte effekten af et højt (200 mmol/dag) natriumindtag vs. et lavt (80 mmol/dag) natriumindtag over en periode på 5 uger [Carey et al. 1993]. Studiet fandt flere astmasymptomer og større brug af bronkodilaterende medicin i perioden med højt saltindtag.

Der er ingen prospektive studier, som har undersøgt betydningen af saltindtaget for udviklingen af astma.

## 7 NYRESTEN

---

**Resume.** Et øget indtag af salt er direkte relateret til udskillelsen af calcium i urinen hos personer uden og med idiopatisk hypercalcuri, og øget calciumudskillelse i urinen er ledsaget af øget risiko for stendannelse i urinvejene. To store kohorteundersøgelser har givet divergerende resultater af sammenhængen, idet 1 studie fandt direkte sammenhæng, medens det andet studie ikke fandt sammenhæng.

**Konklusion.** Betydningen af saltindtaget for risikoen for stendannelse i urinvejene er usikker.

Nyresten er meget almindelige. Mere end 10 % af alle mænd og halvt så mange kvinder får på et tidspunkt i livet symptomer på en nyresten. Har man en gang haft nyresten er der 50 % risiko for at danne sten igen indenfor de næste 10 år. Mange kostfaktorer er sat i forbindelse med udviklingen af nyresten [Taylor og Curhan 2004], herunder indtaget af salt.

## 7.1 Saltindtag hos stendannere

Et øget indtag af salt er direkte relateret til udskillelsen af calcium i urinen hos personer uden og med idiopatisk hypercalcuri [Muldowney et al. 1982; Silver et al. 1983; Timio et al. 2003], og øget calciumudskillelse i urinen er ledsaget af øget risiko for stendannelse i urinvejene [Cirillo et al. 2003].

I det første studie omhandlende effekten af salt hos patienter med nyresten fandt Phillips og Cooke [1967], at når hypercalcuriske stendannere øgede deres natriumindtag fra 213 til 276 mmol/dag øgedes urincalcium udskillelsen fra 11,3 til 13,3 mmol/dag. Den fundne calcium:natrium ratio på 3,5 tydede på, at stendannere er mere følsomme overfor saltets calciuriske effekt end ikke stendannere. Andre forhold taler også for at højt indtag af salt kan øge risikoen for sten. Således kan højt saltindtag (ud over at øge calciumudskillelsen) nedsætte citratkoncentrationen i urinen – en faktor, der forhindrer udfældningen af calciumoxalatkrystaller [Kok et al. 1990; Sakhaee et al. 1993]. Disse undersøgelser peger derfor på, at nedsat indtag af salt kan reducere risikoen for tilbagevendende nyresten, og måske især blandt personer med idiopatisk hypercalcuri [Massey og Whiting 1995].

Et andet holdepunkt for sammenhæng mellem saltindtag og nyresten er desuden en højere forekomst af nyresten blandt hypertensive personer.

### 7.1.1 Prospektive undersøgelser

Der er kun få prospektive kohorteundersøgelser af sammenhængen mellem indtaget af salt og risikoen for nyresten. Nurses' Health Study er den eneste undersøgelse, hvor der opgives kvantitative mål for sammenhængen (tabel 9 og bilag 1). I undersøgelsen fandtes en signifikant direkte sammenhæng mellem 12 års risikoen for nyresten og indtaget af salt bedømt ud fra et fødevarefrekvensskema [Curhan et al. 1997], med en 30 % øget risiko (RR: 1,30; 95 % KI 1,05-1,62; P <0,001) blandt kvinder med højt indtag sammenlignet med kvinder med lavt indtag. I Physicians Health Study [Taylor et al. 2004] og i Nurses Health Study II [Curhan et al. 2004] fandtes derimod ingen sammenhæng mellem indtaget af salt og risiko for nyresten (data ikke oplyst).

Tabel 9. Prospektive kohorteundersøgelser af sammenhængen mellem indtag af salt og nyresten

| <b>Undersøgelse</b> | <b>Vigtigste fund</b> |
|---------------------|-----------------------|
|---------------------|-----------------------|

|   |   |
|---|---|
| Curhan et al. 1997 (Nurses' Health Study) | Direkte sammenhæng med indtaget af natrium. |
|---|---|

Der er publiceret 1 randomiseret studie, hvor en kost med normalt calciumindhold, men med lavt saltindhold og lavt proteinindhold, blev undersøgt overfor en kost med lavt calciumindhold og normalt saltindhold på tilbagevendende stenforekomst i urinvejene hos personer med idiopatisk hypercalcuri [Borghi et al. 2002]. Efter 3 års kostintervention kunne der demonstreres en signifikant lavere stenforekomst i gruppen, der spiste kosten med lavt salt og normalt calcium sammenlignet med de personer, der indtog kosten med normalt saltindhold og lavt calciumindhold. Effekten blev tilskrevet en øget oxalatudskillelse i lavcalciumkosten (som følge af lavere intraintestinal kompleksdannelse), idet calciumudskillelsen reduceredes til samme niveau under de to kostformer.

## 8 GRÅ STÆR (CATARACT)

---

**Resume.** Kun få case-kontrol-undersøgelser har påvist sammenhæng mellem indtaget af salt og risiko for grå stær (cataract). Hypotesen for mekanismen bag sammenhængen er øget vand- og saltindhold i linsen som følge af højt saltindtag.

**Konklusion.** Der er for få undersøgelser til at vurdere sammenhængens relevans.

Øjets linse udsættes med alderen for skader, som menes at resultere i ophobning og udfældning af linsens proteiner og medføre uklarhed af linsen og tiltagende nedsættelse af synet. Sygdommen kan være medfødt og i øvrigt optræde i alle aldre, men er langt hyppigst hos personer over 65 år. Der opereres ca. 35.000 øjne for grå stær om året i Danmark. Årsagen kendes ikke.

## **8.1 Dyreksperimentelle og epidemiologiske studier**

Dyreksperimentelle undersøgelser [Rodriguez-Sargent et al. 1989; Veromann et al. 2003] har vist øget forekomst af cataract hos saltsensitive rotter og hos forsøgsdyr ved øget saltindtag. Hos saltsensitive rotter fandtes øget vand- og natriumindhold i linsen, sandsynligvis som udtryk for en defekt  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -transport over linseepithelet. Enkelte case-kontrol-undersøgelser [Cumming et al. 2000; Tavani et al. 1996] har påvist sammenhæng mellem indtaget af salt og risiko for grå stær (cataract).

## 9 SAMLET KONKLUSION

---

Der findes kun få data for det gennemsnitlige samlede daglige saltindtag i Danmark, men det ligger formentlig på omkring 10 gram/dag, noget mindre hos kvinder end hos mænd, med en vis variation afhængig af kostens fødebaresammensætning og brug af salt ved madlavning og ved bordet. Anbefalingerne lyder på en gradvis reduktion af saltindtaget blandt voksne til 6 gram/dag for kvinder og 7 gram/dag for mænd. Blandt saltkilderne bidrager de forarbejdede fødevarer med langt det meste, omkring 70 %, medens det salt vi selv kan styre i hjemmet (bord- og køkkensalt) udgør omkring 15 % og fødevarernes naturlige indhold omkring 15 %. Udenlandske undersøgelser (der findes desværre ikke publiceret danske tal for bidrag fra forskellige fødevarergrupper) har vist, at specielt brød og morgenmadsprodukter bidrager til saltindtaget med omkring 50 % efterfulgt af charcuterivarer med omkring 20 % og mejeriprodukter med omkring 15 %. Andre natriumsalte udgør formentlig omkring 5-10 % af det samlede natriumindtag.

En reduktion af saltindtaget nedsætter såvel det systoliske som det diastoliske blodtryk hos personer med forhøjet blodtryk og normalt blodtryk. Meta-analyser på basis af mange langtidsstudier viser en nedsættelse af det systoliske blodtryk med omkring 5 mm Hg og det diastoliske blodtryk med omkring 2,5 mm Hg ved en halvering af saltindtaget, en effekt, der er lineær (dosis-afhængig) og større hos hypertensive end hos normotensive personer. Det betyder derfor også, at man ikke kan tale om en optimal reduktion af saltindtaget, jo mindre salt, der spises, desto større er effekten på blodtrykket. Risikoen for hjerte-kar-sygdom (iskæmisk hjertesygdom og *stroke*) er tæt sammenhængende med blodtryksniveauet. Forebyggelsespotentialitet ved en blodtryksreduktion i befolkningen er stort. I Vesteuropa tilskrives et ikke-optimalt blodtryk (systolisk blodtryk >115 mm Hg) at være årsagen til at tab af over 100 mio. sygdomsjusterede leveår som følge af den øgede risiko for hjerte-kar-sygdom.

En reduktion af saltindtaget bør imidlertid ikke ansues isoleret. Mange andre kostfaktorer end salt har indflydelse på blodtrykket, og den største blodtrykssænkende effekt opnås ved en kost med et anbefalet indhold af frugt og grønt, magre mælkeprodukter, fuldkornsprodukter og fedtstoffer, samt et øget fysisk aktivitetsniveau – i forbindelse med en reduktion af kostens saltindhold. Effekten blodtryk og hjerte-kar-sygdom af saltreduktion på populationsniveau er desværre dårligt undersøgt, men enkelte studier har vist, at det er muligt at nedsætte saltindtag og blodtryk ved forskellige tiltag, bl.a. gennem oplysning, læring og ikke mindst et aktivt engagement fra fødevarerindustriens side med henblik på at reducere saltkoncentrationen i fødevarer. Prospektive epidemiologiske undersøgelser har vist divergerende resultater af sammenhængen mellem indtaget af salt og sygelighed eller dødelighed af hjerte-kar-sygdom, men disse undersøgelser er behæftet med store metodologiske problemer, især en stor måleusikkerhed af indtaget af salt.

Nogle personer reagerer med blodtryksændring ved ændringer i saltindtaget (saltfølsomme), medens andre ikke gør det (saltresistente), men der er usikkerhed om hvor stabil dette reaktionsmønster er hos det enkelte individ. Der er ikke demonstreret bivirkninger ved en moderat begrænsning af saltindtaget (svarende til anbefalingen). Det er ligeledes vist, at moderat saltbegrænsning (som omfatter nedsat indtag af de fødevarer, der især bidrager til saltindtaget, dvs. brød- og kødprodukter, og ikke mindst diverse snack-produkter) ikke medfører sikre uønskede ændringer i indtag af energi og øvrige næringsstoffer [Elmer et al. 1991; Korhonen et al. 2000; Morris 1997].

Det er usikkert om et højt saltindtag øger risikoen for kræftsygdomme i øvre del af mave-tarmkanalen, diabetes mellitus type 2 og insulinresistenssyndrom, astma, knogleskørhed, nyresten og grå stær.

## REFERENCER

Afghani A, Johnson CA. Resting blood pressure and bone mineral content are inversely related in overweight and obese Hispanic women. *Am J Hypertens* 2006;19:286-92.

Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA): Rapport du groupe de travail sur le sel, 2002

Akita S, Sacks FM, Svetkey LP, Conlin PR, Kimura G, for the DASH-Sodium Trial Collaborative Research Group. Effects of Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet on the pressure-natriuresis relationship. *Hypertension* 2003;42:8-13.

Alam S, Johnson AG. A meta-analysis of randomised controlled trials (RCT) among healthy normotensive and essential hypertensive elderly patients to determine the effect of high salt (NaCl) diet on blood pressure. *J Hum Hypertens* 1999;13:367-74.

Alderman MH, Madhavan S, Ooi WL, Cohen H, Sealey JE, Laragh JH. Association of the renin-sodium profile with the risk of myocardial infarction in patients with hypertension. *N Engl Med J* 1991;324:1098-104.

Alderman MH, Madhavan S, Cohen H, Sealey JE, Laragh JH. Low urinary sodium is associated with greater risk of myocardial infarction among treated hypertensive men. *Hypertension* 1995;25:1144-52.

Alderman MH, Cohen H, Madhavan S. Dietary sodium intake and mortality: the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I). *Lancet* 1998;351:781-5.

Allen FM, Sherrill JW. The treatment of arterial hypertension. *J Met Res* 1922;2:429-56.

Ambard L, Beaujard E. Causes de l'hypertension artérielle. *Arch Gen Med Paris* 1904;1:520.

Ananth CV, Peedicayil A, Savitz D. Effect of hypertensive diseases in pregnancy on birthweight, gestational duration, and small-for-gestational-age births. *Epidemiology* 1995;6:391-5.

Anderson EN, Anderson ML, Ho HC. Environmental backgrounds of young Chinese nasopharyngeal carcinoma patients. *IARC Sci Publ* 1978, No 20:231-9.

Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, Bray GA, Vogt TM, Cutler JA, Windhauser MM, Lin P-H, Karanja N, for the DASH Collaborative Research Group. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *N Engl J Med* 1997;336:1117-24.

Appel LJ, Sacks FM, Carey VJ, Obarzanek E, Swain JF, Miller ER, Conlin PR, Erlinger TP, Rosner BA, Laranjo NM, Charleston J, McCarron P, Bishop LM, for the OmniHeart Collaborative Research Group. Effects of protein, monounsaturated fat, and carbohydrate intake on blood pressure and serum lipids. *J Am Med Assoc* 2005;294:2455-64.

Armstrong B, van Merwyk AJ, Coates H. Blood pressure in seventh-day Adventist vegetarians. *Am J Epidemiol* 1977;105:444-9.

Armstrong RW, Armstrong MJ, Yu MC, Henderson BE. Salted fish and inhalants as risk factors for nasopharyngeal carcinoma in Malaysian Chinese. *Cancer Res* 1983;43:2967-70.

Armstrong RW, Inrey PB, Lye MS, Armstrong MJ, Yu MC, Sani S. Nasopharyngeal carcinoma in Malaysian Chinese: salted fish and other dietary exposures. *Int J Cancer* 1998;77:228-35.

Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Blood pressure and cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *J Hypertens* 2003;21:707-16.

Avolio AP, Deng FQ, Li WQ, Luo YF, Huang ZD, Xing LF, O'Rourke MF. Effects of aging on arterial distensibility in populations with high and low prevalence of hypertension: comparison between urban and rural communities in China. *Circulation*. 1985;71:202-10.

Avolio AP, Clyde KM, Beard TC, Cooke HM, Ho KKL, O'Rourke MF. Improved arterial distensibility in normotensive subjects on a low salt diet. *Arteriosclerosis* 1986;6:166-9.

Aub JC, Tibbetts DM, McLean R. The influence of parathyroid hormone, urea, sodium chloride, fat and of intestinal activity upon calcium balance. *J Nutr* 1937;13:635-55.

Ball COT, Meneely GR. Observations on dietary sodium chloride. *J Am Diet Assoc* 1957;33:366-70.

Basotis PP, Welsh SO, Cronin FJ, Kelsay JL, Mertz W. Number of days of food intake records required to estimate individual and group nutrient intakes with defined confidence. *J Nutr* 1987;117:1638-41.

Bates CJ, Thurnham DI. Biomarkers of nutrient intake. I: Design Concepts in Nutritional Epidemiology, 2<sup>nd</sup> ed, B Margetts, M Nilson (eds). Oxford: Oxford University Press, 1997, p.170-240.

Beevers DG, Hawthorne VM, Padfield PL. Salt and blood pressure in Scotland. *Br Med J* 1980;281:641-2.

Beevers DG, Lip GYH, Blann AD. Salt intake and Helicobacter pylori infection. *J Hypertens* 2004;22:1475-7.

Bell RR, Eldrid MM, Watson FR. The influence of NaCl and KCl on urinary calcium excretion in healthy young women. *Nutr Res* 1992;12:17-26.

Benetos A, Yang-Yan X, Ciche J-L, Hannaert P, Safar M. Arterial effects of salt restriction in hypertensive patients. A 9-week, randomized, double-blind, cross-over study. *J Hypertens* 1992;10:355-60.

Bentley B. A review of methods to measure dietary sodium intake. *J Cardiovasc Nursing* 2006;21:63-7.

Berghoff RS, Geraci AS. The influence of sodium chloride on blood pressure. *Br Med J* 1929;56:395-7.

Bergier J-F. Une histoire du sel. Paris: Presses Universitaires de France 1982.

Berkelhammer CH, Wood RJ, Sitrin MD. Acetate and hypercalcuria during total parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr* 1988;48:1482-9.

Bigazzi R, Bianchi S, Baldari G, Campese VM. Clustering of cardiovascular risk factors in salt-sensitive patients with essential hypertension: role of insulin. *Am J Hypertens* 1996;9:24-32.

Bihorac A, Tezcan H, Özener C, Oktay A, Akoglu E. Association between salt sensitivity and target organ damage in essential hypertension. *Am J Hypertens* 2000;13:864-72.

Blacher J, Staessen JA, Girerd X, Gasowski J, Thijs L, Liu L, Wang JG, Fagard RH, Safar ME. Pulse pressure not mean pressure determines cardiovascular risk in older hypertensive patients. *Arch Intern Med* 2000;160:1085-9.

Blackwood AM, Sagnella GA, Cook DG, Cappuccio FP. Urinary calcium excretion, sodium intake and blood pressure in a multi-ethnic population: results of the Wandsworth Heart and Stroke Study. *J Hum Hypertens* 2001;15:229-37.

Borghesi L, Schianchi T, Meschi T, Guerra A, Allegri F, Maggiore U, Novarini A. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalcaemia. *N Engl J Med* 2002;346:77-84.

Bray GA, Vollmer WM, Sacks FM, Obarzanek E, Svetkey LP, Appel LJ, for the DASH Collaborative Research Group. 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. *Am J Cardiol* 2004;94:222-7.

Breslau NA, McGuire JL, Zerwekh JE, Pak CYC. The role of dietary sodium on renal excretion and intestinal absorption of calcium and on vitamin D metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;55:369-73.

Breslau NA, Sakhae K, Pak CYC. Impaired adaptation to salt-induced urinary calcium losses in postmenopausal osteoporosis. *Trans Assoc Am Phys* 1985;98:107-15.

Britton J, Pavord I, Richards K, Knox A, Wisniewski A, Weiss S, Tattersfield A. Dietary sodium intake and the risk of airway hyperreactivity in a random adult population. *Thorax* 1994;49:875-80.

Brown MA, Gallery EDM, Ross MR, Esber RP. Sodium excretion in normal and hypertensive pregnancy: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:297-307.

Browner WS, Pressman AR, Nevitt MC, Cauley JA, Cummings SR; for the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Association between low bone density and stroke in elderly women. The Study of Osteoporotic Fractures. *Stroke* 1993;24:940-6.

Brunner HR, Laragh JH, Baer L, Newton MA, Goodwin FT, Krakoff LR, Bard RH, Bühler FR. Essential hypertension: renin and aldosterone, heart attack and stroke. *N Engl J Med* 1972;286:441-9.

Buiatti E, Palli D, Decarli A, Amadori D, Avellini C, Bianchi S, Biserni R, Cipriani F, Cocco P, Giacosa A, Marubini E, Puntoni R, Vindigni C, Fraumeni J, Blot W. A case-control study of gastric cancer and diet in Italy. *Int J Cancer* 1989;44:611-6.

Bulpitt CJ, Broughton PMG, Markowe HLJ, Marmot MG, Rose G, Semmence A, Shipley MJ. The relationship between both sodium and potassium intake and blood pressure in London civil servants. A report from the Whitehall Department of Environment Study. *J Chron Dis* 1986;39:211-9.

Bunag RD, Miyajima E. Sympathetic hyperactivity elevates blood pressure during acute cerebroventricular infusions of hypertonic salt in rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 1984;6:844-51.

Burney PGJ, Britton JR, Chinn S, Tattersfield AE, Platt HS, Papacosta AO, Kelson MC. Response to inhaled histamine and 24 hour sodium excretion. *Br Med J* 1986;292:1483-6.

Burney PGJ. The causes of asthma – does salt potentiate bronchial activity? Discussion paper. *J Royal Soc Med* 1987a;80:364-6.

Burney P. A diet rich in sodium may potentiate asthma. Epidemiologic evidence for a new hypothesis. *Chest* 1987b;91 (Suppl):143S-8S.

- Burney PGJ, Neild JE, Twort CHC, Chinn S, Jones TD, Mitchell WD, Bateman C, Cameron IR. Effect of changing dietary sodium on the airway response to histamine. *Thorax* 1989;44:36-41.
- Caggiula AW, Wing RR, Nowalk MP, Milas NC, Lee S, Langford H. The measurement of sodium and potassium intake. *Am J Clin Nutr* 1985;42:391-8.
- Canessa M, Adragna N, Solomon HS, Conolly TM, Tosteson DC. Increased sodium-lithium counter-transport in red cells of patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1980;302:772-6.
- Canessa M, Falkner B, Hulman S. Red blood cell sodium-proton exchange in hypertensive blacks with insulin-resistant glucose disposal. *Hypertension* 1993;22:204-13.
- Capaldo B, Lembo G, Napoli R, Rendina V, Albano G, Sacca L, Trimarco B. Skeletal muscle is a primary site of insulin resistance in essential hypertension. *Metabolism* 1991;40:1320-2.
- Capoferro R, Torgersen O. The effect of hypertonic saline on the uptake of tritiated 7,12-dimethylbenz(a)anthracene by the gastric mucosa. *Sacnd J Gastroenterol* 1974;9:343-9.
- Cappuccio FP, Meilahn E, Zmuda JM, Cauley JA, for the Study of Osteoporotic fractures Research Group. High blood pressure and bone-mineral loss in elderly white women: a prospective study. *Lancet* 1999;354:971-5.
- Cappuccio FP, Kerry SM, Micah FB, Plange-Rule J, Eastwood JB. A community programme to reduce salt intake and blood pressure in Ghana [ISRCTN88789643]. *BMC Publ Health* 2006;6:13.
- Carey OJ, Locke C, Cookson JB. Effect of alterations of dietary sodium on the severity of asthma in men. *Thorax* 1993;48:714-8.
- Castaneda-Hernandez G, Godfraind T. Effect of high sodium intake on tissue distribution of endogenous digitalis-like material in the rat. *Clin Sci* 1984;66:225-8.
- Castenmiller JJM, Mensink RP, van der Heijden L, Kouwenhoven T, Hautvast JGAJ, de Leeuw PW, Schaafsma G. The effect of dietary sodium on urinary calcium and potassium excretion in normotensive men with different calcium intakes. *Am J Clin Nutr* 1985;41:52-60.
- Chang ET, Adami H-O. The enigmatic epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:1765-77.
- Charlton KE, Steyn K, Levitt NS, Zulu JV, Jonathan D, Veldman FJ, Nel JH. Diet and blood pressure in South Africa: intake of foods containing sodium, potassium, calcium, and magnesium in three ethnic groups. *Nutrition* 2005;21:39-50.
- Charnley G, Tannenbaum SR. Flow cytometric analysis of the effect of sodium chloride on gastric cancer risk in the rat. *Cancer Res* 1985;45:5608-16.
- Cheng KK, Day NE, Duffy SW, Lam TH, Fok M, Wong J. Pickled vegetables in the aetiology of oesophageal cancer in Hong Kong Chinese. *Lancet* 1992;339:1314-8.
- Chiolero A, Würzner G, Burnier M. Renal determinants of the salt sensitivity of blood pressure. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:452-8.
- Chobanian AV, Hill M. National Heart, Lung, and Blood Institute workshop on sodium and blood pressure: a critical review of current scientific evidence. *Hypertension* 2000;35:858-63.

Chyou P-H, Nomura AMY, Hankin JH, Stemmermann GN. A case-cohort study of diet and stomach cancer. *Cancer Res* 1990;50:7501-4.

Cirillo M, Stellato D, Panarelli P, Laurenzi M, De Santo NG, for the Gubbio Study Research Group. Cross-sectional and prospective data on urinary calcium and urinary stone disease. *Kidney Int* 2003;63:2200-6.

Clark AJ, Mossholder S. Sodium and potassium intake measurements: dietary methodology problems. *Am J Clin Nutr* 1986;43:470-6.

Cohen AJ, Roe FJC. Review of risk factors for osteoporosis with particular reference to a possible aetiological role of dietary salt. *Food Chem Toxicol* 2000;38:237-53.

Cohen HW, Hailpern SM, Fang J, Alderman MH. Sodium intake and mortality in the NHANES II Follow-up Study. *Am J Med* 2006;199; 275.e7-275.e14.

Cook NR, Cohen J, Hebert PR, Taylor JO, Hennekens CH. Implications of small reductions in blood diastolic pressure for primary prevention. *Arch Intern Med* 1995;155:701-9.

Cookson JB. Prevalence rates of asthma in developing countries and their comparison with those in Europe and North America. *Chest* 1987;91:97S-103S.

Cooper R, Soltero I, Liu K, Berkson D, Levinson S, Stamler J. The association between urinary sodium excretion and blood pressure in children. *Circulation* 1980;62:97-104.

Cooper R, van Horn L, Liu K, Trevisan L, Nanas S, Ueshima H, Larbi E, Yu C-S, Sempes C, LeGrady D, Stamler J. A randomized trial on the effect of decreased dietary sodium intake on blood pressure in adolescents. *J Hypertens* 1984;2:361-6.

Corbett WT, Kuller LH, Blaine EH, Damico FJ. Utilization of swine to study the risk factor of an elevated salt diet on blood pressure. *Am J Clin Nutr* 1979;32:2068-75.

Creedon A, Cashman KD. The effect of high salt and high protein intake on calcium metabolism, bone composition and bone resorption in the rat. *Br J Nutr* 2000;84:49-56.

Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006;12:354-62.

Cumming RG, Mitchell P, Smith W. Dietary sodium intake and cataract: The Blue Mountains Eye Study. *Am J Epidemiol* 2000;151:624-6.

Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, Spiegelman D, Stampfer MJ. Comparison of dietary calcium with supplemental calcium and other nutrients as factors affecting the risk for kidney stones in women. *Ann Intern Med* 1997;126:497-504.

Curhan GC, Willett WC, Knight EL, Stampfer MJ. Dietary factors and the risk of incident kidney stones in younger women. Nurses' Health Study II. *Arch Intern Med* 2004;164:885-91.

Cutler JA, Follmann D, Elliott P, Suh I. An overview of randomized trials of sodium reduction and blood pressure. *Hypertension* 1991;17(suppl):I-27-I-33.

Dahl LK. Salt intake and salt need. *N Engl J Med* 1954;258:1152-1205.

Dahl LK, Silver L, Christie RW. The role of salt in the fall of blood pressure accompanying reduction in obesity. *N Engl J Med* 1958;258:1186-92.

Dahl LK. Possible role of salt intake in the development of essential hypertension. I: Essential hypertension: and international symposium. Cottier P, Bock KD, eds. Springer-Verlag. Berlin, Tyskland, 1960, p. 61-75.

Dahl LK, Knudsen KD, Heine MA, Leitzl GJ. Effects of chronic excess salt ingestion. Modifications of experimental hypertension in the rat by variations in the diet. *Circ Res* 1968;22:11-8.

Dahl LK, Heine M. Primary role of renal homografts in setting chronic blood pressure levels in rats. *Circ Res* 1975;36:692-6.

Danmarks Fødevareforskning. Danskernes Kostvaner 2000-2002. Hovedresultater. Publikation nr. 11, 2005.

Dansk Hypertensionsselskab. Hypertensio arterialis. Behandlingsvejledning 2003

Dawson-Hughes B, Fowler SE, Dalsky G, Gallagher C. Sodium excretion influences calcium homeostasis in elderly men and women. *J Nutr* 1996;126:2107-12.

Day NE, McKeown N, Wong MY, Welch A, Bingham S. Epidemiological assessment of diet: a comparison of a 7-day diary with a food frequency questionnaire using markers of nitrogen, potassium and sodium. *Int J Epidemiol* 2001;30:309-17.

DeFronzo RA, Cooke CR, Andres R, Faloona GR, Davis PJ. The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man. *J Clin Invest* 1975;55:845-55.

DeFronzo RA, Ferannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991;14:173-94.

De Koster E, Buset M, Fernandes E, Deltenre M. Helicobacter pylori: the link with gastric cancer. *Eur J Cancer Prev* 1994;3:247-57.

de la Sierra A. Vascular abnormalities in salt-sensitive hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2003;5:93-4.

de la Sierra A, Lluch MM, Pare JC, Coca A, Aguilera MT, Azqueta M, Urbano-Marquez A. Increased left ventricular mass in salt-sensitive hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 1996;10:795-9.

De Stefani E, Oreggia F, Ronco A, Fierro L, Rivero S. Salted meat consumption as a risk factor for cancer of the oral cavity and pharynx: a case-control study from Uruguay. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994;3:381-5.

de Wardener HE, He FJ, MacGregor GA. Plasma sodium and hypertension. *Kidney Int* 2004;66:2454-66.

Dengel DR, Mayuga RS, Kairis GM, Goldberg AP, Weir MR. Effect of dietary sodium on insulin sensitivity in older, obese, sedentary hypertensives. *Am J Hypertens* 1997;10:964-70.

Denton D, Weisinger R, Mundy NI, Wickings EJ, Dixon A, Moisson P, Pingard AM, Shade R, Carey D, Ardaillou R, Paillard F, Chapman J, Thillet J, Michel JB. The effect of increased salt intake on blood pressure of chimpanzees. *Nature Med* 1995;1:1009-6.

De Simone G, Mancini M, Mainenti G, Turco S, Ferrara LA. Weight reduction lowers blood pressure independently of salt restriction. *J Endocrinol Invest* 1992;15:339-43.

Department of Health and Human Services and the Department of Agriculture. Dietary Guidelines for Americans 2005.

Demissie K, Ernst P, Donald KG, Joseph L. Usual dietary salt intake and asthma in children: a case-control study. *Thorax* 1996;51:59-63.

Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Vereinigung für Ernährung. Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. Frankfurt am Main: Umschau/Braus, 2000

Devereux G, Beach JR, Bromley C, Avery AJ, Ayatollahi SMT, Williams SM, Stenton SC, Bourke SJ, Hendrick DJ. Effect of dietary sodium on airways responsiveness and its importance in the epidemiology of asthma: an evaluation in three areas of northern England. *Thorax* 1995;50:941-7.

Devine A, Criddle RA, Dick IM, Kerr DA, Prince RL. A longitudinal study of the effect of sodium and calcium intakes on regional bone density in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1995;62:740-5.

De Wardener HE, Clarkson EM, Bitensky L, MacGregor GA, Alaghband-Zadeh J, Chayen J. Effect of sodium intake on the ability of human plasma to inhibit renal Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-adenosine triphosphatase in vitro. *Lancet* 1981;1:411-2.

Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, Campbell F, Beyer FR, Cook JV, Williams B, Ford GA. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2006;24:215-33.

Donovan DS, Solomon CG, Seely EW, Williams GH, Simonson DC. Effect of sodium intake on insulin sensitivity. *Am J Physiol* 1993;264(5 Pt 1):E730-4.

Draaijer P, de Leeuw P, Maessen J, van Hooff J, Leunissen K. Salt-sensitivity testing in patients with borderline hypertension: reproducibility and potential mechanisms. *J Hum Hypertens* 1995;9:263-9.

du Cailar G, Ribstein J, Mimran A. Dietary sodium and target organ damage in essential hypertension. *Am J Hypertens* 2002;15:222-9.

Eastern Stroke and Coronary Heart Disease Collaborative Research Group. Blood pressure, cholesterol, and stroke in eastern Asia. *Lancet* 1998;352:1801-7.

Edwards DG, Kaye AE, Druce E. Sources and intakes of sodium in the United Kingdom diet. *Eur J Clin Nutr* 1989;43:855-61.

Egan BM, Stepniakowski KT. Adverse effects of short-term, very-low-salt diets in subjects with risk-factor clustering. *Am J Clin Nutr* 1997;65(suppl):671S-7S.

Egan BM, Stepniakowski K, Nazarro P. Insulin levels are similar in obese salt-sensitive and salt-resistant hypertensive subjects. *Hypertension* 1994;23(Suppl 1):I-1-I-7.

Elliott P (ed.). The INTERSALT Study. An international co-operative study of electrolyte excretion and blood pressure: Further results. *J Hum Hypertens* 1989;3.

- Elliott P, Stamler J, Nichols R, Dyer AR, Stamler R, Kesteloot H, Marmot M. Intersalt revisited: further analyses of 24 hour sodium excretion and blood pressure within and across populations. *Br Med J* 1996;312:1249-53.
- Ellison RC, Capper AL, Stephenson WP, Goldberg RJ, Hosmer DW, Humphrey KF, Ockene JK, Gamble WJ, Witschi JC, Stare FJ. Effects of blood pressure of a decrease in sodium use in institutional food preparation: the Exeter-Andover project. *J Clin Epidemiol* 1989;42:201-8.
- Elmadfa I, Weichselbaum E (eds.). *European Nutrition and Health Report 2004*. Forum of Nutrition, vol. 58. Basel: Karger 2005.
- Elmer PJ, Grimm RH Jr, Flack J, Laing B. Dietary sodium reduction for hypertension prevention and treatment. *Hypertension* 1991;17(1 Suppl):1182-9.
- Espeland MA, Kumanyika S, Wilson AC, Reboussin DM, Easter L, Self M, Robertson J, Brown WM, McFarlane M for the TONE Cooperative Research Group. Statistical issues in analyzing 24-hour dietary recall and 24-hour urine collection data for sodium and potassium intakes. *Am J Epidemiol* 2001;153:996-1006.
- Evans CEL, Chughtai AY, Blumsohn A, Giles M, Eastell R. The effect of dietary sodium on calcium metabolism in premenopausal and postmenopausal women. *Eur J Clin Nutr* 1997;51:394-9.
- Fagerberg B, Andersson OK, Isaksson B, Björntorp P. Blood pressure control during weight reduction in obese hypertensive men: separate effects of sodium and energy restriction. *Br Med J* 1984;288:11-4.
- Feldman RD, Schmidt ND. Moderate dietary salt restriction increases vascular and systemic insulin resistance. *Am J Hypertens* 1999;12:643-7.
- Ferrannini E, Buzzigoli G, Donadonna R, Giorico MA, Oleggii M, Garziadei L, Pedrinelli R, Brandi L, Bevilacqua S. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987;317:350-7.
- Feskens EJM, Kromhout D. Cardiovascular risk factors and the 25-year incidence of diabetes mellitus in middle-aged men. The Zutphen Study. *Am J Epidemiol* 1989;130:1101-8.
- Fliser D, Fode P, Nowicki AM, Kohl B, Ritz E. The effect of dietary salt on insulin sensitivity. *Eur J Clin Invest* 1995;25:39-43.
- Folsom AR, Prineas RJ. Drinking water composition and blood pressure: a review of the epidemiology. *Am J Epidemiol* 1982;115:818-32.
- Foo M, Denver AE, Coppack SW, Yudkin JS. Effect of salt-loading on blood pressure, insulin sensitivity and limb blood flow in normal subjects. *Clin Sci* 1998;95:157-64.
- Food Safety Authority of Ireland. *Salt and Health: Review of the Scientific Evidence and Recommendations for Public Policy in Ireland*", 2005.
- Forte JG, Miguel JMP, Miguel MJP, de Padua F, Rose G. Salt and blood pressure: a community trial. *J Hum Hypertens* 1989;3:179-84.
- Fox JG, Dangler CA, Taylor NS, King A, Koh TJ, Wang TC. High-salt diet induces gastric epithelial hyperplasia and parietal cell loss, and enhances *Helicobacter pylori* colonization in C57BL/6 mice. *Cancer Res* 1999;59:4823-8.

- Franco V, Oparil S. Salt sensitivity, a determinant of blood pressure, cardiovascular disease and survival. *J Am Coll Nutr* 2006;25:247S-5S.
- Franklin SS, Gustin W, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, Levy D. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997;96:308-15.
- Franklin SS, Larson MG, Khan SA, Wong ND, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation* 2001;103:1245-9.
- Franx A, Steegers EAP, de Boo T, Thien T, Merkus JMWM. Sodium-blood pressure interrelationship in pregnancy. *J Hum Hypertens* 1999;13:159-66.
- Frohlich ED, Chien Y, Seseko S, Pegram BL. Relationship between dietary sodium intake, hemodynamics, and cardiac mass in SHR and WKY rats. *Am J Physiol* 1993;264:R30-R34.
- Frost CD, Law MR, Wald NJ. II – Analysis of observational data within populations. *Br Med J* 1991;302:815-8.
- Frye MA, Melton LJ, Bryant SC, Fitzpatrick LA, Wahner HW, Schwartz RS, Riggs BL. Osteoporosis and calcification of the aorta. *Bone Miner* 1992;19:185-94.
- Fuenmayor N, Moreira E, Cubeddu LX. Salt sensitivity is associated with insulin resistance in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1998;4:397-402.
- Furihata C, Ohta H, Katsuyama T. Cause and effect between concentration-dependent tissue damage and temporary cell proliferation in rat stomach mucosa by NaCl, a stomach tumor promoter. *Carcinogenesis* 1996;17:401-6.
- Gates PE, Tanaka H, Hiatt WR, Seals DR. Dietary sodium restriction rapidly improves large elastic artery compliance in older adults with systolic hypertension. *Hypertension* 2004;44:35-41.
- Galanis DJ, Kolonel LN, Lee J, Nomura A. Intakes of selected foods and beverages and the incidence of gastric cancer among Japanese residents in Hawaii: a prospective study. *Int J Epidemiol* 1998;27:173-80.
- Galletti F, Strazzullo P, Ferrara I, Annuzzi G, Rivellese AA, Gatto S, Mancini M. NaCl sensitivity of essential hypertensive patients is related to insulin resistance. *J Hypertens* 1997;15:1485-91.
- Gasowski J, Fagard RH, Staessen JA, Grodzicki T, Pocock S, Boutitie F, Gueyffier F, Boissel J-P, for the INDANA Project Collaborators. Pulsatile blood pressure component as predictor of mortality in hypertension: a meta-analysis of clinical control groups. *J Hypertens* 2002;20:141-51.
- Geleijnse JM, Grobbee DE, Hofman A. Sodium intake and blood pressure change in childhood. *Br Med J* 1990;300:899-902.
- Geleijnse JM, Hofman A, Witteman JCM, Hazebrook AAJM, Valkenburg HA, Grobbee DE. Long-term effects of neonatal sodium restriction on blood pressure. *Hypertension* 1997;29:913-7.
- Gentile DA, Skoner DP. The relationship between airway hyperreactivity (AHR) and sodium, potassium adenosine triphosphate (N<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>ATPase) enzyme inhibition. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:367-73.

- Gerds E, Lund-Johansen P, Omvik P. Reproducibility of salt sensitivity testing using a dietary approach in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 1999;13:375-84.
- Gillum RF, Elmer PJ, Prineas RJ, Surbey D. Changing sodium intake in children. The Minneapolis Children's Blood Pressure Study. *Hypertension* 1981;3:698-703.
- Giner V, Coca A, de la Sierra A. Increased insulin resistance in salt sensitive essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2001;15:481-5.
- Ginty F, Flynn A, Cashman KD. The effect of dietary sodium intake on biochemical markers of bone metabolism in young women. *Br J Nutr* 1998;79:343-50.
- Gomi T, Shibuya Y, Sakurai J, Hirawa N, Hasegawa K, Ikeda T. Strict dietary sodium reduction worsens insulin sensitivity by increasing sympathetic nervous activity in patients with primary hypertension. *Am J Hypertens* 1998;11:1048-55.
- Gotshall RW, Mickleborough TD, Cordain L. Dietary salt restriction improves pulmonary function in exercise-induced asthma. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32:1815-9.
- Goulding A. Effects of dietary NaCl supplements on parathyroid function, bone turnover and bone composition in rats taking restrictive amounts of calcium. *Miner Electrolyte Metab* 1980;4:203-8.
- Goulding A. Fasting urinary sodium/creatinine in relation to calcium/creatinine and hydroxyproline/creatinine in a general population of women. *NZ Med J* 1981;93:294-7.
- Goulding A, Campbell D. Dietary NaCl loads promote calciuria and bone loss in adult oophorectomized rats consuming a low calcium diet. *J Nutr* 1983;113:1409-14.
- Goulding A, Canna R, Williams SM, Gold EJ, Taylor RW, Lewis-Barned NJ. Bone mineral density in girls with forearm fractures. *J Bone Miner Res* 1998;13:143-8.
- Gow IF, Padfield PL, Reid M, Stewart SE, Edwards CRW, Williams BC. High sodium intake increases platelet aggregation in normal females. *J Hypertens* 1987;5(suppl 5):S243-6.
- Gow IF, Dockrell M, Edwards CRW, Elder A, Grieve J, Kane G, Padfield PL, Waugh CJ, Williams BC. The sensitivity of human blood platelets to the aggregating agent ADP during different dietary sodium intakes in healthy men. *Eur J Clin Pharmacol* 1992;43:635-8.
- Grassi G, Dell'Oro R, Seravalle G, Foglia G, Trevano FQ, Mancia G. Short- and long-term neuroadrenergic effects of moderate dietary sodium restriction in essential hypertension. *Circulation* 2002;106:1957-61.
- Graudal NA, Galløe AM, Garred P. Effects of sodium restriction on blood pressure, rennin, aldosterone, catecholamines, cholesterol and triglyceride. A meta-analysis. *J Am Med Assoc* 1998;279:1383-91.
- Green TJ, Whiting SJ. Potassium bicarbonate reduces high protein-induced hypercalciuria in adult men. *Nutr Res* 1994;14:991-1002.
- Greendale GA, Barrett-Connor E, Edelstein S, Ingles S, Haile R. Dietary sodium and bone mineral density: results of a 16-year follow-up study. *J Am Geriatr Soc* 1994;42:1050-5.
- Grey A, Braatvedt G, Holdaway I. Moderate dietary salt restriction does not alter insulin resistance or serum lipids in normal men. *Am J Hypertens* 1996;9:317-22.

- Grim CE, Luft FC, Miller JZ, Meneely GR, Battarbee HD, Hames CG, Dahl LK. Racial differences in blood pressure in Evans county Georgia: relationship to sodium and potassium intake and plasma rennin activity. *J Chron Dis* 1980;33:87-94.
- Grimm RH, Grandits GA, Cutler JA, Stewart AL, McDonald RH, Svendsen K, Prineas RJ, Liebson PR. Relationships of quality-of-life measures to long-term lifestyle and drug treatment in the Treatment of Mild Hypertension Study. *Arch Intern Med* 1997;157:638-48.
- Grobbbee DE, Hofman A. Does sodium restriction lower blood pressure? *Br Med J* 1986;293:27-9.
- Grobbbee DE, Bak AA. Electrolyte intake and hypertension in children. In: Retting R, Ganten D, Luft F, eds. *Salt and hypertension*. Heidelberg, Germany: Springer 1989:283-92.
- Grunfeld B, Balzaretto M, Romo M, Gimenez M, Gutman R. Hyperinsulinemia in normotensive offspring of hypertensive parents. *Hypertension* 1994;23(Suppl 1):I-12-I15.
- Gruska S, Wolf E, Jendral I, Edler B, Kraatz G. Salt sensitivity and insulin resistance in normotensives. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1997;105(Suppl 2):22-6.
- Guyton AC. Blood pressure control – special role of the kidneys and body fluids. *Science* 1991;252:1813-6.
- Haffy FJ, Pamnani M, Clough D, Huot S. Role of a humoral sodium-potassium pump inhibitor in experimental low rennin hypertension. *Life Sci* 1982;30:571-5.
- Haenszel W, Kurihara M. Studies of Japanese migrants. I. Mortality from cancer and other diseases among Japanese in the United States. *J Nat Cancer Inst* 1968;40:43-68.
- Hak AE, Pols HAP, van Hemert AM, Hofman A, Witteman JCM. Progression of aortic calcification is associated with metacarpal bone loss during menopause: a population-based longitudinal study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1926-31.
- Harrap SB. Where are all the blood-pressure genes? *Lancet* 2003;361:2149-51.
- Harrington M, Bennett T, Jakobsen J, Ovesen L, Brot C, Flynn A, Cashman KD. The effect of a high-protein, high-sodium diet on calcium and bone metabolism in postmenopausal women and its interaction with vitamin D receptor genotype. *Br JU Nutr* 2004;91:41-51.
- Harsha DW, Sacks FM, Obarzanek E, Svetkey LP, Lin P-H, Bray GA, Aickin M, Conlin PR, Miller PR, Appel LJ. Effect of dietary sodium intake on blood lipids. Results from the DASH-sodium trial. *Hypertension* 2004;43(part2):393-8.
- He J, Tell GS, Tang YC, Mo PS, He GQ. Relation of electrolytes to blood pressure in men. The Yi people study. *Hypertension* 1991;17:378-85.
- He J, Ogden LG, Vupputuri S, Bazzano LA, Loria C, Whelton PK. Dietary sodium intake and subsequent risk of cardiovascular disease in overweight adults. *J Am Med Assoc* 1999;282:2027-34.
- He FJ, Narkandu ND, MacGregor GA. Importance of the renin system to determining blood pressure fall with acute salt restriction in hypertensive and normotensive whites. *Hypertension* 2001;38:321-5.

- He J, Ogden LG, Bazzano LA, Vupputuri S, Loria C, Whelton PK. Dietary sodium intake and incidence of congestive heart failure in overweight US men and women. *Arch Intern Med* 2002;162:1619-24.
- He FJ, MacGregor GA. How far should salt intake be reduced? *Hypertension* 2003;42:1093-9.
- He FJ, MacGregor GA. Effect of longer-term modest salt reduction on blood pressure. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 1. Art. No.: CD004937. DOI:10.1002/14651858.CD004937.
- Heaney RP, Abrans S, Dawson-Hughes B, Looker A, Narcus R, Matkovic V, Weaver C. Peak bone mass. *Osteoporosis Int* 2000;11:985-1009.
- Heaney RP. Role of dietary sodium in osteoporosis. *J Am Coll Nutr* 2006;25:271S-6S.
- Heimann JC, Drumond S, Alves ATR, Barbato AJG, Dichtchekian V, Marcondes M. Left ventricular hypertrophy is more marked in salt-sensitive than in salt-resistant hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharm* 1991;17(Suppl. 2):S122-S124.
- Hirayama T. Epidemiology of stomach cancer: with special reference to the strategy for the primary prevention. *Jpn J Clin Oncol* 1984;14:159-68.
- Ho HC, Ng MH, Kwan HC, Chau JCW. Epstein-Barr-virus-specific IgA and IgG serum antibodies in nasopharyngeal carcinoma. *Br J Cancer* 1976;34:655-60.
- Ho SC, Chen Y-M, Woo JLF, Leung SSF, Lam TH, Janus ED. Sodium is the leading dietary factor associated with urinary calcium excretion in Hong Kong Chinese adults. *Osteoporosis Int* 2001;12:723-31.
- Hofman A, Hazebroek A, Valkenburg HA. A randomized trial of sodium intake and blood pressure in newborn infants. *J Am Med Assoc* 1983;250:370-3.
- Holbrook JT, Patterson KY, Bodner JE, Douglas LW, Veillon C, Kelsay JL, Mertz W, Smith JC. Sodium and potassium intake and balance in adults consuming self-selected diets. *Am J Clin Nutr* 1984;40:786-93.
- Hooper L, Bartlett C, Smith GD, Ebrahim S. Systematic review of long term effects of advice to reduce dietary salt in adults. *Br Med J* 2002;325:1-9.
- Hooper L, Bartlett C, Davey SG, Ebrahim S. Advice to reduce dietary salt for prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 1. Art. No.: CD003656. DOI:10.1002/14651858.CD003656.pub2.
- Hoppe C, Mølgaard C, Michaelsen KF. Bone size and bone mass in 10-year-old Danish children: effect of current diet. *Osteoporosis Int* 2000;11:1024-30.
- Houghton HA. The treatment of arterial hypertension with low sodium chloride dietary. *Med Rec* 1922;101:441-6.
- Howe PRC, Cobiac L, Smith RM. Lack of effect of short-term changes in sodium intake on blood pressure in adolescent schoolchildren. *J Hypertens* 1991;9:181-6.
- Hozawa A, Ohkubo T, Kikuya M, Ugajin T, Yamaguchi J, Asayama K, Metoki H, Ohmori K, Hoshi H, Hashimoto J, Satoh H, Tsuji I, Imai Y. Prognostic value of home heart rate for cardiovascular mortality in the general population: the Ohasama study. *Am J Hypertens* 2004;17(11 Pt 1):1005-10.

- Hu G, Jousilahti P, Peltonen M, Lindström J, Tuomilehto J. Urinary sodium and potassium and the risk of type 2 diabetes: a prospective study in Finland. *Diabetologia* 2005;48:1477-83.
- Ikeda M, Yoshimoto K, Yoshimura T, Kono S, Kato H, Kuratsune M. A cohort study on the possible association between broiled fish intake and cancer. *Gann* 1983;74:640-8.
- Ikeda M, Kasahara M, Koizumi A, Watanabe T. Correlation of cerebrovascular disease standardized mortality ratios with dietary sodium and the sodium/potassium ratio among the Japanese population. *Prev Med* 1986;15:46-59.
- Inoue M, Tsugane S. Epidemiology of gastric cancer in Japan. *Postgrad Med J* 2005;81:419-24.
- Insull W, Oiso T, Tsuchiga K. Diet and nutritional studies in Japanese. *Am J Clin Nutr* 1968;21:753-77.
- Intersalt Cooperative Research Group. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. *Br Med J* 1988;297:319-28.
- Itoh R, Suyama Y. Sodium excretion in relation to calcium and hydroxyproline excretion in a healthy Japanese population. *Am J Clin Nutr* 1996;63:735-40.
- Itoh R, Suyama Y, Oguma Y, Yokota F. Dietary sodium, an independent determinant for urinary deoxyypyridinoline in elderly women. A cross-sectional study on the effect of dietary factors on deoxyypyridinoline excretion in 24-h urine specimens from 763 free-living healthy Japanese. *Eur J Clin Nutr* 1999;53:886-90.
- Iwamoto T, Kita S, Katsuragi T. Salt-sensitive hypertension, Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> exchanger, and vascular smooth muscle. *Trends Cardiovasc Med* 2005;15:273-7.
- Iwaoka T, Umeda T, Ohno M, Inoue J, Naomi S, Sato T, Kawakami I. The effect of low and high NaCl diets on oral glucose tolerance. *Klin Wochenschr* 1988;66:724-8.
- James WP, Ralph A, Sanchez-Castillo CP. The dominance of salt in manufactured food in the sodium intake of affluent societies. *Lancet* 1987;i:426-9.
- Javaid A, Cushley MJ, Bone MF. Effect of dietary salt on bronchial reactivity to histamine in asthma. *Br Med J* 1988;297:454.
- Jee SH, Miller ER, Guallar E, Singh VK, Appel LJ, Klag MJ. The effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Hypertens* 2002;15:691-6.
- Jehle S, Zanetti A, Muser J, Hulter HN, Krapf R. Partial neutralization of the acidogenic western diet with potassium citrate increases bone mass in postmenopausal women with osteopenia. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:3213-22.
- Johnson RJ, Herrera-Acosta J, Schreiner GF, Rodriguez-Iturbe B. Subtle acquired renal injury as a mechanism of salt-sensitive hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:913-23.
- Jones G, Riley MD, Whiting S. Association between urinary potassium, urinary sodium, current diet, and bone density in prepubertal children. *Am J Clin Nutr* 2001;73:839-44.
- Joossens JV. Dietary salt restriction: the case in favour. *R Soc Med Ser* 1980;26:243-50.

Joossens JV, Hill MJ, Elliott P, Stamler J, LeSaffre E, Dyer A, Nichols R, Kesteloot H on behalf of European Cancer Prevention (ECP) and the Intersalt Cooperative Research Group. *Int J Epidemiol* 1996;25:494-504.

Jones G, Beard T, Parameswaran V, Greenaway T, von Witt R. A population-based study of the relationship between salt intake, bone resorption and bone mass. *Eur J Clin Nutr* 1997;51:561-5.

Jones-Burton C, Mishra SI, Fink JC, Brown J, Gossa W, Bakris GL, Weir MR. An in-depth review of the evidence linking dietary salt intake and progression of chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2006;26:268-75.

Jula AM, Karanko HM. Effects of left ventricular hypertrophy of long-term nonpharmacological treatment with sodium restriction in mild-to-moderate essential hypertension. *Circulation* 1994;89:1023-31.

Jürgens G, Graudal NA. Effects of low sodium diet versus high sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterols, and triglyceride. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 1. Art. No.: CD004022. DOI: 10.1002/14651858.CD004022.pub2.

Jørgensen L, Engstad T, Jacobsen BK. Bone mineral density in acute stroke patients: low bone mineral density may predict first stroke in women. *Stroke* 2001;32:47-51.

Kagan A, Popper JS, Rhoads GG, Yano KY. Dietary and other risk factors for stroke in Hawaiian Japanese men. *Stroke* 1985;26:390-6.

Kamata K, Tochikubo O. Estimation of 24-h urinary sodium excretion using lean body mass and overnight urine collected by a pipe-sampling method. *J Hypertens* 2002;20:2191-7.

Kastarinen MJ, Salomaa VV, Vartiainen EA, Jousilahti PJ, Tuomilehto JO, Puska PM, Nissinen AM. Trends in blood pressure levels and control of hypertension in Finland from 1982 to 1997. *J Hypertens* 1998;16:1379-87.

Kato I, Tominaga S, Matsumoto K. A prospective study of stomach cancer among rural Japanese population: a 6-year study. *Jpn J Cancer Res* 1992;83:568-75.

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. *Clin Exper Pharmacol Physiol* 1993;20:7-14.

Kempner W. Treatment of hypertensive vascular disease with rice diet. *Am J Med* 1948;4:545-77.

Kesteloot H, Joossens JV. The relationship between dietary intake and urinary excretion of sodium, potassium, calcium and magnesium: Belgian Interuniversity Research on Nutrition and Health. *J Hum Hypertens* 1990;4:527-33.

Kiel DP, Kauppila LI, Cupples LA, Hannan MT, O'Donnell CJO, Wilson PWF. Bone loss and the progression of abdominal aortic calcification over a 25 year period: the Framingham Heart Study. *Calcif Tissue Int* 2001;68:271-6.

Kleeman CR, Bohannon J, Bernstein D, Ling S, Maxwell MH. Effect of variations in sodium intake on calcium excretion in normal humans. *Proc Soc Exp Biol Med* 1964;115:29-32.

Kneller RW, McLaughlin JK, Bjelke E, Dchuman LM, Blot WJ, Wacholder S, Gridley G, CoChien HT, Fraumeni JF. A cohort study of stomach cancer in a high-risk American population. *Cancer* 1991;68:672-8.

Knox AJ, Ajao P, Britton JR, Tattersfield AE. Effect of sodium-transport inhibitors on airway smooth muscle contractility in vitro. *Clin Sci* 1990a;79:315-23.

Knox AJ, Britton JR, Tattersfield AE. Effect of sodium-transport inhibitors on bronchial reactivity in vivo. *Clin Sci* 1990b;79:325-30.

Knuiman JT, Hautvast JGAJ, Zwiauer KFM, Widhalm K, Desmet M, De Backer G, Rahneva RR, Petrova VS, Dahl M, Viikari J, Rottka H, Semmer N, Kluthe R, Dobos G, Thiel D, Laaser U, Trichopoulou A, Tzouveleki L, Greiner E, Kamaras I, Malatino LS, Stancanelli B, Fossali E, Sereni F, Angelico F, Del Ben M, Cybulska B, Charzewska J, Cruz A, Martins I, Sanchez-Muniz FJ, Goni I, Tojo R, Rey E, Westbom L. Blood pressure and excretion of sodium, potassium, calcium and magnesium in 8- and 9-year old boys from 19 European centres. *Eur J Clin Nutr* 1988;42:847-55.

Knuist M, Bonsel GJ, Zondervan HA, Treffers PE. Low sodium diet and pregnancy-induced hypertension: a multi-centre randomised controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:430-4.

Kok DJ, Iestra JA, Doorenbos CJ, Papapoulos SE. The effects of dietary excesses in animal protein and in sodium on the composition and the crystallization kinetics of calcium oxalate monohydrate in urines of healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:861-7.

Korhonen MH, Järvinen RMK, Sarkkinen ES, Uusitupa MIJ. Effects of salt-restricted diet on the intake of other nutrients. *Am J Clin Nutr* 2000;72:414-20.

Kumanyika S. Behavioral aspects of intervention strategies to reduce dietary sodium. *Hypertension* 1991;17(Suppl 1):I-90-I-95.

Kumanyika SK, Cutler JA. Dietary sodium reduction: is there cause for concern? *J Am Coll Nutr* 1997;16:192-203.

Kupari M, Koskinen P, Virolainen J. Correlates of left ventricular mass in a population sample aged 36-37 years. Focus on lifestyle and salt intake. *Circulation* 1994;89:1041-50.

Kurtz TW, Al-Bander HA, Murriss RC. "Salt-sensitive" essential hypertension in men. Is the sodium ion alone important? *N Engl J Med* 1987;317:1043-8.

Laatikainen T, Pietinen P, Valsta L, Sundvall J, Reinivuo H, Tuomilehto J. Sodium in the Finnish diet: 20-year trends in urinary sodium excretion among the adult population. *Eur J Clin Nutr* 2006;60:965-70.

Larijani B, Bekheirnia MR, Soltani A, Khalili-Far A, Adibi H, Jalili RB. Bone mineral density is related to blood pressure in men. *Am J Hum Biol* 2004;16:168-71.

Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Processed meat consumption and stomach cancer risk: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1078-87.

Lauer RM, Filer LJ, Reiter MA, Clarke WR. Blood pressure, salt preference, salt threshold, and relative weight. *Am J Dis Child* 1976;130:493-7.

Law MR, Frost CD, Wald NJ. By how much does dietary salt reduction lower blood pressure? I - Analysis of observational data among populations. *Br Med J* 1991a;302:811-5.

Law MR, Frost CD, Wald NJ. By how much does dietary salt reduction lower blood pressure? III – Analysis of data from trials of salt reduction. *Br Med J* 1991b;302:819-24.

Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *Br Med J* 2003;326:1427-34.

Lawes CMM, vander Hoorn S, Law MR, Elliott P, MacMahon S, Rodgers A. Blood pressure and the global burden of disease 2000. Part I: Estimates of blood pressure levels. *J Hypertens* 2006a;24:413-22.

Lawes CMM, vander Hoorn S, Law MR, Elliott P, MacMahon S, Rodgers A. Blood pressure and the global burden of disease 2000. Part II: Estimates of attributable burden. *J Hypertens* 2006b;24:423-30.

Leclercq C, Avasse V, Rinaldi L, Toti E, Ferro-Luzzi A. Simplifying the lithium-marker technique used to assess the dietary intake of discretionary sodium in population studies. *Clin Sci* 1990;79:227-31.

Lee J-K, Park B-J, Yoo K-Y, Ahn Y-O. Dietary factors and stomach cancer: a case-control study in Korea. *Int J Epidemiol* 1995;24:33-41.

Laiba A, Vald A, Peleg E, Shamiss A, Grossman E. Does dietary recall adequately assess sodium, potassium, and calcium intake in hypertensive patients? *Nutrition* 2005;21:462-6.

Lemann J, Gray RW, Pleuss JA. Potassium bicarbonate, but not sodium bicarbonate, reduces urinary calcium excretion and improves calcium balance in healthy men. *Kidney Int* 1989;35:688-95.

Lichtenstein MJ, Shipley MJ, Rose G. Systolic and diastolic blood pressures as predictors of coronary heart disease mortality in the Whitehall study. *Br Med J* 1985;291:243-5.

Lieberman D, Heimer D. Effect of dietary sodium on the severity of bronchial asthma. *Thorax* 1992;47:360-2.

Liebson PR, Grandits G, Prineas R, Dianzumba S, Flack JM, Cutler JA, Grimm R, Stamler J. Echocardiographic correlates of left ventricular structure among 844 mildly hypertensive men and women in the Treatment of Mild Hypertension Study. *Circulation* 1993;87:476-86.

Liebson PR, Grandits GA, Dianzumba S, Prineas RJ, Grimm RH, Neaton JD, Stamler J. Coronary heart disease/hypertrophy: comparison of five antihypertensive monotherapies and placebo for change in left ventricular mass in patients receiving nutritional-hygienic therapy in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Circulation* 1995;91:698-706.

Lietz G, Avenell A, Robins SP. Short-term effects of dietary sodium intake on bone metabolism in postmenopausal women measured using urinary deoxypyridinoline excretion. *Br J Nutr* 1997;78:73-82.

Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell* 2001;104:545-56.

Lin P-H, Ginty F, Appel LJ, Aickin M, Bohannon A, Garner P, Barclay D, Svetkey LP. The DASH diet and sodium reduction improve markers of bone turnover and calcium metabolism in adults. *J Nutr* 2003;133:3130-6.

Lind L, Lithell H, Gustafsson IB, Pollare T, Ljunghall S. Metabolic cardiovascular risk factors and sodium sensitivity in hypertensive subjects. *Am J Hypertens* 1992;5:502-5.

- Liu K, Cooper R, McKeever J, McKeever P, Byington R, Soltero I, Stamler R, Gosch F, Stevens E, Stamler J. Assessment of the association between habitual salt intake and high blood pressure: methodological problems. *Am J Epidemiol* 1979;110:219-26.
- Liu K, Stamler J. Assessment of sodium intake in epidemiological studies on blood pressure. *Ann Clin Res* 1984;16 Suppl. 43:49-54.
- Ljungman S, Aurell M, Hartford M, Wikstrand J, Wilhelmsen L, Berglung G. Sodium excretion and blood pressure. *Hypertension* 1981;3:318-26.
- Longworth DL, Drayer JIM, Weber MA, Laragh JH. Divergent blood pressure responses during short-term sodium restriction in hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 1980; 27; 544-6.
- Lucas A, Morley R, Hudson GJ, Bamford MF, Boon A, Crowle P, Dossetor JFB, Pearse R. Early sodium intake and later blood pressure in preterm infants. *Arch Dis Child* 1988;63:656-7.
- Lucas A, Morley R. Does early nutrition in infants born before term programme later blood pressure? *Br Med J* 1994;309:304-8.
- Luff FC, Fineberg NS, Sloan RS. Estimating dietary sodium intake in individuals receiving a randomly fluctuating intake. *Hypertension* 1982;4:805-8.
- Luff FC, Zemel MB, Sowers JA, Fineberg NS, Weinberger MH. Sodium bicarbonate and sodium chloride: effects on blood pressure and electrolyte homeostasis in normal and hypertensive man. *J Hypertens* 1990;8:663-70.
- Lutz J. Calcium balance and acid-base status of women as affected by increased protein intake and by sodium bicarbonate ingestion. *Am J Clin Nutr* 1984;39:281-8.
- MacGregor GA, Markandu ND, Best FE, Elder DM, Cam JM, Sagnella GA, Squires M. Double-blind randomised crossover trial of moderate sodium restriction in essential hypertension. *Lancet* 1982;i:351-5.
- MacGregor GA, Markandu ND, Sagnella GA, Singer DR, Cappuccio FP. Double-blind study of three sodium intakes and long-term effects of sodium restriction in essential hypertension. *Lancet* 1989;2:1244-7.
- MacGregor GA, Cappuccio FP. The kidney and essential hypertension: a link to osteoporosis? *J Hypertens* 1993;11:781-5.
- MacMahon S, Pet R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, Abbott R, Godwin J, Dyer A, Stamler J. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990;335:765-74.
- Malaga S, Diaz JJ, Arguelles J, Perillan C, Malaga I, Vijande M. Blood pressure relates to sodium taste sensitivity and discrimination in adolescents. *Pediatr Nephrol* 2003;18:431-4.
- Maldonado-Martin A, Garcia-Matarin L, Gil-Extremera B, Avivar-Oyonarte C, Garcia-Granados ME, Gil-Garcia F, Latorre-Hernandez J, Miro-gutierrez J, Soria-Bonilla A, Vergara-Martin J, Javier-Martinez MR. Blood pressure and urinary excretion of electrolytes in Spanish schoolchildren. *J Hum Hypertens* 2002;16:473-8.
- Margetts BM, Beilin LJ, Vandongen R, Armstrong B. Vegetarian diet in mild hypertension: a randomised controlled trial. *Br Med J* 1986;293:1468-71.

- Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fracture. *Br Med J* 1996;312:1254-9.
- Martini LA, Cuppari L, Colugnati FAB, Sigulem DM, Szejnfeld VL, Schor N, Heilberg IP. High sodium chloride intake is associated with low bone density in calcium stone-forming patients. *Clin Nephrol* 2000;54:85-93.
- Massey LK, Whiting SJ. Dietary salt, urinary calcium, and kidney stone risk. *Nutr Rev* 1995;53:131-4.
- Massey LK, Whiting SJ. Dietary salt, urinary calcium, and bone loss. *J Bone Min Res* 1996;11:731-6.
- Masugi F, Ogihara T, Hashizume K, Hasegawa T, Sakaguchi K, Kumahara Y. Changes in plasma lipids and uric acid with sodium loading and sodium depletion in patients with essential hypertension. *J Hum Hypertens* 1988;1:293-8.
- Matkovic V, Fontana D, Tominac C, Goel P, Chesnut III CH. Factors that influence peak bone mass formation: a study of calcium balance and the inheritance of bone mass in adolescent females. *Am J Clin Nutr* 1990;52:878-88.
- Matkovic V, Ilich JZ, Andon MB, Hsieh LC, Tzagournis MA, Lager BJ, Goel PK. Urinary calcium, sodium, and bone mass of young females. *Am J Clin Nutr* 1995;62:417-25.
- Mathai ML, Evered MD, McKinley MJ. Central losartan blocks natriuretic, vasopressin, and pressor responses to central hypertonic NaCl in sheep. *Am J Physiol* 1998;275:R548-R554.
- Mattes RD, Falkner B. Salt-sensitivity classification in normotensive adults. *Clin Sci* 1999;96:449-59.
- Mattes RD, Donnelly D. Relative contributions of dietary sodium sources. *J Am Coll Nutr* 1991;10:383-93.
- Mc Carron DA, Rankin LI, Bennett WM, Krutzik S, McClung MR, Luft FC. Urinary calcium excretion at extremes of sodium intake in normal man. *Am J Nephrol* 1981;1:84-90.
- McCarty MF. Elevated sympathetic activity may promote insulin resistance syndrome by activating alpha-1 adrenergic receptors on adipocytes. *Med Hypothes* 2004;62:830-8.
- McEnery PJ, Hunyor SN, Cooper KA, Gallery ED, Gyory AZ, Boyce ES. Blood pressure responses to dietary sodium manipulation during normotensive human pregnancy. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1985;12:325-30.
- McFadden CB, Brensinger CM, Berlin JA, Townsend RR. Systematic review of the effect of daily alcohol intake on blood pressure. *Am J Hypertens* 2005;18:276-86.
- McMichael AJ, McCall MG, Hartshorne JM, Woodings TL. Patterns of gastro-intestinal cancer in European migrants to Australia: the role of dietary change. *Int J Cancer* 1980;25:431-7.
- McParland BE, Goulding A, Campbell AJ. Dietary salt affects biochemical markers of resorption and formation of bone in elderly women. *Br Med J* 1989;299:834-5.
- Medici TC, Schmid AZ, Häcki M, Vetter W. Are asthmatics salt-sensitive? A preliminary controlled study. *Chest* 1993;104:1138-43.

- Meisinger C, Thorand B, Schneider A, Stieber J, Döring A, Löwel H. Sex differences in risk factors for incident type 2 diabetes mellitus. The MONICA Augsburg Cohort Study. *Arch Intern Med* 2002;162:82-9.
- Melander O, Groop L, Hulthen UL. Effect of salt on insulin sensitivity differs according to gender and degree of salt sensitivity. *Hypertension* 2000;35:827-31.
- Melse-Boonstra A, Rexwinkel H, Bulux J, Solomons NW, West CE. Comparison of three methods for estimating daily individual discretionary salt intake: 24 hour recall, duplicate-portion method, and urinary lithium-labelled household salt excretion. *Eur J Clin Nutr* 1999;53:281-7.
- Meneely GR, Tucker RG, Darby WJ, Aurbach SH. Chronic sodium chloride toxicity in albino rat: II. Occurrence of hypertension and syndrome of edema and renal failure. *J Exp Med* 1953;98:71-80
- Meneely GR, Dahl LK. Electrolytes in hypertension: effects of sodium chloride; evidence from animal and human studies. *Med Clin North Am* 1961;45:271- 83.
- Meneton P, Jeunemaitre X, de Wardener HE, MacGregor GA. Links between dietary salt intake,, renal salt handling, blood pressure, and cardiovascular diseases. *Physiol Rev* 2005;85:679-715.
- Messerli FH, Schmieder RE, Weir MR. Salt. A perpetrator of hypertensive target organ disease? *Arch Intern Med* 1997;157:2449-52.
- Miall WE. Follow-up study of arterial pressure in the population of a Welsh mining valley. *Br Med J* 1959;iv:1204-10.
- Mickleborough TD, Gotshall RW, Kluka EM, Miller CW, Cordain L. Dietary chloride as a possible determinant of the severity of exercise-induced asthma. *Eur J Appl Physiol* 2001a;85:450-6.
- Mickleborough TD, Gotshall RW, Cordain L, Lindley M. Dietary salt alters pulmonary function during exercise in exercise-induced asthmatics. *J Sports Sci* 2001b;19:865-73.
- Mickleborough TD, Lindley MR, Ray S. Dietary salt, airway inflammation, and diffusion capacity in exercise-induced asthma. *Med Sci Sports Exerc* 2005;37:904-14.
- Midgley JP, Matthew AG, Greenwood CMT, Logan AG. Effect of reduced dietary sodium on blood pressure. A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Med Assoc* 1996;275:1590-7.
- Miller JZ, Weinberger MH, Daugherty SA, Fineberg NS, Christian JC, Grim CE. Blood pressure response to dietary sodium restriction in healthy normotensive children. *Am J Clin Nutr* 1988;47:113-9.
- Mishra SI, Jones-Burton C, Fink JC, Brown J, Bakris GL, Weir MR. Does dietary salt increase the risk for progression of kidney disease? *Curr Hypertens Rep* 2005;7:385-91.
- Mitka M. Dash of dissent on salt intake advice. *J Am Med Assoc* 2004;291:1686-7.
- Morimoto A, Uzu T, Fujii T, Nishimura M, Kuroda S, Nakamura S, Inenaga T, Kimura G. Sodium sensitivity and cardiovascular events in patients with essential hypertension. *Lancet* 1997;350:1734-7.
- Morris MC, Sacks F, Rosner B. Does fish oil lower blood pressure? A meta-analysis of controlled trials. *Circulation* 1993;88:523-33.
- Morris CD. Effect of dietary sodium restriction on overall nutrient intake. *Am J Clin Nutr* 1997;65(suppl):687S-91S.

- Morris RC, Sebastian A, Forman A, Tanaka M, Schmidlin O. Normotensive salt sensitivity: effects of race and dietary potassium. *Hypertension* 1999;33:18-23.
- Morris RC, Schmidlin O, Frassetto LA, Sebastian A. Relationship and interaction between sodium and potassium. *J Am Coll Nutr* 2006;25:262S-70S.
- Muldowney FP, Freaney R, Moloney FP. Importance of dietary sodium in the hypercalcuria syndrome. *Kidney Intern* 1982;22:292-6.
- Murray CLJ, Lauer JA, Hutubessy RCW, Niessen L, Tomijima N, Rodgers A, Lawes CMM, Evans DB. Effectiveness and costs of interventions to lower systolic blood pressure and cholesterol: a global and regional analysis on reduction of cardiovascular-disease risk. *Lancet* 2003;361:717-25.
- Mussolino ME, Maddans JH, Gillum RF. Bone mineral density and stroke. *Stroke* 2003;34:20-2.
- Mussolino ME, Gillum RF. Bone mineral density and hypertension prevalence on postmenopausal women: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Ann Epidemiol* 2006;16:395-9.
- Nagata C, Takatsuka N, Shimizu N, Shimizu H. Sodium intake and risk of death from stroke in Japanese men and women. *Stroke* 2004;35:1543-7.
- National High Blood Pressure Education Program Working Group. National high blood pressure education program working group report on hypertension in diabetes. *Hypertension* 1994;23:145-58.
- Natri A-M, Kärkkäinen MUM, Ruusunen M, Puolanne E, Lamberg-Allardt C. A 7-week reduction in salt intake does not contribute to markers of bone metabolism in young healthy subjects. *Eur J Clin Nutr* 2005;59:311-7.
- Need AG, Morris HA, Cleghorn DB, De Nichilo D, Horowitz M, Nordin BEC. Effect of salt restriction on urine hydroxyproline excretion in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 1991;151:757-9.
- Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2003;42:878-84.
- Nomura A, Grove JS, Stemmermann GN, Severson RK. A prospective study of stomach cancer and its relation to diet, cigarettes, and alcohol consumption. *Cancer Res* 1990;50:627-31.
- Nomura A, Stemmermann GN, Chyou P-H, Kato I, Perez-Perez GI, Blaser MJ. Helicobacter pylori infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. *N Engl J Med* 1991;325:1132-6.
- Nordic Nutrition Recommendations 2004. 4<sup>th</sup> ed. Nordic Council of Ministers. Nord 2004:13.
- Nordin BEC, Need AG, Morris HA, Horowitz M. The nature and significance of the relationship between urinary sodium and urinary calcium in women. *J Nutr* 1993;123:1615-22.
- Obarzanek E, Sacks FM, Vollmer WM, Bray GA, Miller ER, Lin P-H, Karanja NM, Most-Windhauser MM, Moore TJ, Swain JF, Bales CW, Proschan MA, on behalf of the DASH Research Group. Effects on blood lipids of a blood pressure-lowering diet: the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Trial. *Am J Clin Nutr* 2001;74:80-9.

Obarzanek E, Proschan MA, Vollmer W, Moore TJ, Sacks FM, Appel LJ, Svetkey LP, Most-Windhauser MM, Cutler JA. Individual blood pressure responses to changes in salt intake: results from the DASH-sodium trial. *Hypertension* 2003;42:459-67.

Ohlson L-O, Larsson B, Björntorp P, Eriksson H, Svärdsudd K, Svärdsudd K, Welin L, Wilhelmsen. Risk factors for type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. Thirteen and one-half years of follow-up of the participants in a study of Swedish men born in 1913. *Diabetologia* 1988;31:798-805.

O'Shaughnessy KM, Karet FE. Salt handling and hypertension *Annu Rev Nutr* 2006;26:343-65.

Parkin DM, Muir CS, Whelan Y-T, Ferlay J, Powell L. Cancer Incidence in five continents. Volume VI. IARC Scientific Publications, No 120; International Agency for Research on Cancer, Lyon 1992.

Partovian C, Benetos A, Pommies J-P, Mischler W, Safar ME. Effects of a chronic high-salt diet on large artery structure: role of endogenous bradykinin. *Am J Physiol* 1998;274:H1423-H8.

Passmore JC, Whitescarver SA, Ott CE, Kotchen TA. Importance of chloride for deoxycorticosterone acetate-salt hypertension in the rat. *Hypertension* 1985; 7(Suppl I):I-115-I-20.

Pennisi P, Signorelli SS, Riccobene S, Celotta G, Di Pino L, La Malfa T, Fiore CE. Low bone density and abnormal bone turnover in patients with atherosclerosis of peripheral vessels. *Osteoporosis Int* 2004;15:389-95.

Perry IJ, Beevers DG. Salt intake and stroke: a possible direct effect. *J Hum Hypertens* 1992;6:23-5.

Perry IJ, Wannamethee SG, Walker MK, Thomson AG, Whincup PH, Shaper AG. Prospective study of risk factors for development of non-insulin dependent diabetes in middle aged British men. *Br Med J* 1995;310:560-4.

Petrie JR, Morris AD, Minamisawa K, Hilditch TE, Elliott HL, Small M, Mc Connell J. Dietary sodium restriction impairs insulin sensitivity in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1552-7.

Phillips MJ, Cooke JNC. Relation between urinary calcium and sodium in patients with idiopathic hypercalciuria. *Lancet* 1967;i:1354-7.

Pietinen P. Estimating sodium intake from food consumption data. *Ann Nutr Metab* 1982;26:90-9.

Pistelli R, Forastiere F, Corbo GM, Dell'Orco V, Brancato G, Agabiti N, Pizzabiocca A, Perucci CA. Respiratory symptoms and bronchial responsiveness are related to dietary salt intake and urinary potassium excretion in male children. *Eur Resp J* 1993;6:517-22.

Poirier S, Ohshima H, de-The G, Hubert A, Bourgade MC, Bartsch H. Volatile nitrosamine levels in common foods from tuesday, South China and Greenland, high-risk areas for nasopharyngeal carcinoma (NCP). *Int J Cancer* 1987;39:293-6.

Pomeranz A, Dolfin T, Korzets Z, Eliakim A, Wolach B. Increased sodium concentrations in drinking water increase blood pressure in neonates. *J Hypertens* 2002;20:203-7.

Poston L, Sewell RB, Wilkinson SP, Richardson PJ, Williams R, Clarkson EM, MacGregor GA, de Wardener HE. Evidence for a circulating sodium transport inhibitor in essential hypertension. *Br Med J* 1981;282:847-9.

- Poulter N, Khaw KT, Hopwood BE, Mugambi M, Peart WS, Rose G, Sever PS. Blood pressure and associated factors in rural Kenyan community. *Hypertension* 1984;6:810-3.
- Praetorius HA, Friis UG, Praetorius J, Johansen T. Evidence for a Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> exchange mechanism in rat peritoneal mast cells. *Pflügers Arch – Eur J Physiol* 1998;437:86-93.
- Prospective Studies Collaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13 000 strokes in 450 000 people in 45 prospective cohorts. *Lancet* 1995;346:1647-53.
- Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-13.
- Province MA, Kardia SLR, Ranade K, Rao DC, Thiel BA, Cooper RS, Risch N, Turner ST, Cox DR, Hunt SC, Weder AB, Boerwinkle E. A meta-analysis of genome-wide linkage scans for hypertension: the National Heart, Lung and Blood Institute Family Blood Pressure Program. *Am J Hypertens* 2003;16:144-7.
- Raji A, Williams GH, Jeunemaitre X, Hopkins PN, Hunt SC, Hollenberg NK, Seely EW. Insulin resistance in hypertensives: effect of salt sensitivity, rennin status and sodium intake. *J Hypertens* 2001;19:99-105.
- Ram FSF, Ardern KD. Dietary salt reduction or exclusion for allergic asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 2. Art. No.: CD00436. DOI: 10.1002/14651858.CD000436.pub2.
- Ray JG, Burrows RF, Burrows EA, Vermeulen MJ. MOS HIP: McMaster outcome study of hypertension in pregnancy. *Early Hum Devel* 2001;64:129-43.
- Reisin E, Abel R, Modan M, Silverberg DS, Elishou HE, Modan B. Effect of weight loss without salt restriction on the reduction of blood pressure in overweight hypertensive patients. *N Engl J Med* 1978;298:1-6.
- Report of a Joint WHO/FAO Expert Consultation. Diet, nutrition and the prevention of chronic disease. World Health Organization, Geneva, 2003.
- Robinson M. Salt in pregnancy. *Lancet* 1958;1:178-81.
- Rocchini AP, Key J, Bondie D, Cico R, Moorehead C, Katch V, Martin M. The effect of weight loss on the sensitivity of blood pressure to sodium in obese adolescents. *N Engl J Med* 1989a;321:580-5.
- Rocchini AP, Katch V, Kveselis D, Moorehead C, Martin M, Lampman R, Gregory M. Insulin and renal sodium retention in obese adolescents. *Hypertension* 1989b;14:367-74.
- Rodriguez-Sargent C, Cangiano JL, Caban GB, Marrero E, Martinez-Maldonado M. Cataracts and hypertension in salt-sensitive rats. A possible ion transport defect. *Hypertension* 1987;9:304-8.
- Romero JR, Rivera A, Conlin PR. Red blood cells Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchange activity is insulin resistant in hypertensive patients. *Clin Exper Hypertens* 2002;24:277-87.
- Rouse IL, Beilin LJ, Armstrong BK, Vandongen R. Blood pressure-lowering effect of a vegetarian diet: controlled trial in normotensive subjects. *Lancet* 1983;1:5-10.

- Rutan GH, Kuller LH, Neaton JD, Wentworth DN, McDonald RH, McFate Smith W. Mortality associated with diastolic hypertension and isolated systolic hypertension among men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Circulation* 1988;77:504-4.
- Sacks FM, Rosner B, Kass EH. Blood pressure in vegetarians. *Am J Epidemiol* 1974;100:390-8.
- Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, Obarzanek E, Conlin PR, Miller ER, Simons-Morton DG, Karanja N, Lin P-H, for the DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med* 2001;344:3-10.
- Safar ME, Thulliez C, Richard V, Benetos A. Pressure-independent contribution of sodium to large artery structure and function in hypertension. *Cardiovasc Res* 2000;46:269-76.
- Sakhaee K, Harvey JA, Padalino PK, Whitson P, Pak CYC. The potential role of salt abuse on the risk for kidney stone formation. *J Urol* 1993;150:310-2.
- Sanchez-Castillo CP, Branch WJ, James WPT. A test of the validity of the lithium-marker technique for monitoring dietary sources of salt in man. *Clin Sci* 1987a;72:87-94
- Sanchez-Castillo CP, Warrender S, Whitehead TP, James WPT. An assessment of the sources of dietary salt in a British population. *Clin Sci* 1987b;72:95-102.
- Sanders PW. Effect of salt intake on progression of chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006;15:54-60.
- Sasaki N. High blood pressure and the salt intake of the Japanese. *Jpn Heart J* 1962;3:313-24.
- Sasaki N. The salt factor in apoplexy and hypertension: epidemiological studies in Japan. I: Prophylactic Approach to hypertensive diseases. New York: Raven, 1979, s. 467-74.
- Sasaki S, Zhang X-H, Kesteloot H. Dietary sodium, potassium, saturated fat, alcohol, and stroke mortality. *Stroke* 1995;26:783-9.
- Sasaki S, Yanagibori R, Amano K. Validity of a self-administered diet history questionnaire for assessment of sodium and potassium. Comparison with single 24-hour urinary excretion. *Jpn Circ J* 1998;62:431-5.
- Sausenthaler S, Kompauer I, Brasche S, Linseisen J, Heinrich J. Sodium intake and bronchial hyperresponsiveness in adults. *Resp Med* 2005;99:864-70.
- Schachter J, Harper PH, Radin ME, Caggiula AW, McDonald RH, Diven WF. Comparison of sodium and potassium intake with excretion. *Hypertension* 1980;2:695-9.
- Schorr U, Distler A, Sharma AM. Effect of sodium chloride- and sodium bicarbonate-rich mineral water on blood pressure and metabolic parameters in elderly normotensive individuals: a randomized double-blind crossover trial. *J Hypertens* 1996;14:131-5.
- Schmieder RE, Messerli FH. Hypertension and the heart. *J Hum Hypertens* 2000;14:597-604.
- Schulz E, Arfai K, Liu X, Sayre J, Gilsanz V. Aortic calcification and the risk of osteoporosis and fractures. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4246-53.

Schwartz J, Weiss ST. Dietary factors and their relation to respiratory symptoms. The Second National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 1990;132:67-76.

Scientific Advisory Committee on Nutrition. Salt and Health. The Stationary Office 2003.

Scuteri A, Stuehlinger MC, Cooke JP, Wright JG, Lakatta EG, Anderson DE, Fleg JL. Nitric oxide inhibition as a mechanism for blood pressure increase during salt loading in normotensive postmenopausal women. *J Hypertens* 2003;21:1339-46.

Sebastian A, Harris ST, Ottaway JH, Todd KM, Morris RC. Improved mineral balance and skeletal metabolism in postmenopausal women treated with potassium bicarbonate. *N Engl J Med* 1994;330:1776-81.

Sellmeyer DE, Schloetter M, Sebastian A. Potassium citrate prevents increased urine calcium excretion and bone resorption induced by a high sodium chloride diet. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2008-12.

Shao YM, Poirier S, Ohshima H, Malaveille C, Zeng Y, de The G, Bartsch H. Epstein-Barr virus activation in Raji cells by extracts of preserved food from high areas for nasopharyngeal carcinoma. *Carcinogenesis* 1988;9:1455-7.

Shaper AG. Cardiovascular disease in the tropics – III, blood pressure and hypertension. *Br Med J* 1972;3:805-7.

Sharma AM, Schattenfroh S, Kribben A, Distler A. Reliability of salt-sensitivity testing in normotensive subjects. *Klin Wochenschr* 1989;67:632-4.

Sharma AM, Ruland K, Spies K-P, Distler A. Salt sensitivity in young normotensive subjects is associated with a hyperinsulinemic response to oral glucose. *J Hypertens* 1991;9:329-35.

Sharma AM, Schorr U, Distler A. Insulin resistance in young salt-sensitive normotensive subjects. *Hypertension* 1993;21:273-9.

Shepherd R, Farleigh CA, Land DG. Estimation of salt intake by questionnaire. *Appetite* 1985;6:219-33.

Shikata K, Kiyohara Y, Kubo M, Yonemoto K, Ninomiya T, Shirota T, Tanizaki Y, Doi Y, Tanaka K, Oishi Y, Matsumoto T, Iida M. A prospective study of dietary salt intake and gastric cancer incidence in a defined Japanese population: the Hisayama study. *Int J Cancer* 2006;119:196-201.

Shore AC, Markandu ND, MacGregor GA. A randomized crossover study to compare the blood pressure response to sodium loading with and without chloride in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1988;6:613-7.

Shortt C, Flynn A, Morrissey PA. Assessment of sodium and potassium intakes. *Eur J Clin Nutr* 1988;42:605-9.

Siani A, Iacoviello L, Georgione N, Iacone R, Strazzullo P. Comparison of variability of urinary sodium, potassium, and calcium in free-living men. *Hypertension* 1989;13:38-42.

Siffert W, Düsing R.  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  exchange in hypertension and in diabetes mellitus – facts and hypotheses. *Basic Res Cardiol* 1996;91:179-90.

Silver J, Friedlaender MM, Rubinger D, Popovtzer MM. Sodium-dependent idiopathic hypercalcuria in renal-stone formers. *Lancet* 1983;2:484-6.

Simon G, Illyes G. Structural vascular changes in hypertension: role of angiotensin II, dietary sodium supplementation, and sympathetic stimulation, alone and in combination in rats. *Hypertension* 2001;37:255-60.

Simpson FO, Wall-Manning HJ, Bolli P, Phelan EL, Spears GFS. Relationship of blood pressure to sodium excretion in a population survey. *Clin Sci Mol Med* 1978;55:373s-5s.

Sinaiko AR, Gomez-Marin O, Prineas RJ. Effect of low sodium diet or potassium supplementation on adolescent blood pressure. *Hypertension* 1993;21:989-94.

Singh RB, Niaz MA, Bishnoi I, Singh U, Begum R, Rastogi SS. Effect of low energy diet and weight loss on major risk factors, central obesity and associated disturbances in patients with essential hypertension. *J Hum Hypertens* 1995;9:355-62.

Singhal A, Cole TJ, Lucas A. Early nutrition in preterm infants and later blood pressure: two cohorts after randomised trials. *Lancet* 2001;357:413-9.

Skoner DP, Gentile D, Evans RW. A circulating inhibitor of platelet Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> adenosine triphosphatase (ATPase) enzyme in allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:476-82.

Souhrada M, Souhrada JF. Sensitization-induced sodium influx in airway smooth muscle cells of guinea pigs. *Resp Physiol* 1985;60:157-68.

Srinivasan SR, Berenson GS, Radhakrishnamurthy B, Dalferes ER, Underwood D, Foster TA. Effects of dietary sodium and sucrose on the induction of hypertension in spider monkeys. *Am J Clin Nutr* 1980;33:561-9.

Srinivasan SR, Dalferes ER, Wolf RH, Radhakrishnamurthy B, Foster TA, Berenson GS. Variability in blood pressure response to dietary sodium intake among African green monkeys (*Cercopithecus aethiops*). *Am J Clin Nutr* 1984;39:792-6.

Staessen J, Bulpitt CJ, Fagard R, Joossens JV, Lijnen P, Amery A. Salt intake and blood pressure in the general population: a controlled intervention trial in two towns. *J Hypertens* 1988;6:965-73.

Staessen J, O'Brien E, Atkins N, Bulpitt CJ, Cox J, Fagard R, O'Malley K, Thijs L, Amery A. The increase in blood pressure with age and body mass index is overestimated by conventional sphygmomanometry. *Am J Epidemiol* 1992;136:450-9.

Staessen JA, Li Y, Thijs L, Wang JG. Blood pressure reduction and cardiovascular prevention: an update including the 2003-2004 secondary prevention trials. *Hypertens Res* 2005;28:385-407.

Stamler R. Implications of the INTERSALT study. *Hypertension* 1991;17(suppl 1):116-20.

Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. Dietary Reference Intakes for water, potassium, sodium, chloride, and sulfate. Panel on Dietary Reference Intakes for Electrolytes and Water. Food and Nutrition Board. Institute of Medicine of the National Academies. The National Academies Press. Washington, D.C. 2004.

Steegers EAP, Eskes TKAB, Jongasma HW, Hein PR. Dietary sodium restriction during pregnancy; a historical review. *Eur J Obstet Gynecol Rep Biol* 1991;40:83-90.

Steeegers EAP, van Lakwijk HPJM, Jongsma HW, Fast JH, de Boo T, Eskes TKAB, Hein PR. (Patho)physiological implications of chronic dietary sodium restriction during pregnancy; a longitudinal prospective randomized study. *Br J Obstet Gynaecol* 1991b;98:980-7.

Strandberg TE, Pitkala K. What is the most important component of blood pressure: systolic, diastolic or puls pressure? *Curr Opin Nephrol Hpertens* 2003;12:293-7.

Strazzullo P. The renal calcium leak in primary hypertension: pathophysiological aspects and clinical implications. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1991;1:98-103.

Strumylaite L, Zickute J, Dudzevicius J, Dregval L. Salt-preserved foods and risk of gastric cancer. *Medicina (Kaunas)*;2006;42:164-70.

Sugimoto K, Fujimura S, Takasaki I, Tokita Y, Iwamoto T, Takizawa T, Gotoh E, Shionoiri H, Ishii M. Effects of rennin-angiotensin system blockade and dietary salt intake on left ventricular hypertrophy in Dahl salt-sensitive rats. *Hypertens Res* 1998;21:163-8.

Svetkey LP, Simons-Morton D, Vollmer WM, Appel LJ, Conlin PR, Ryan DH, Ard J, Kennedy BM; for the DASH Research Group. Effects of dietary patterns on blood pressure. Subgroup analysis of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) randomized clinical trial. *Arch Intern Med* 1999;159:285-93.

Swann AC.  $(Na^+, K^+)$ -ATPase regulation and NaCl intake: effects on circulating inhibitor and sensitivity to noradrenaline. *Clin Sci* 1985;69:441-7.

Sørbye H, Svanes C, Stangeland L, Kvinnsland S, Svanes K. Epithelial restitution and cellular proliferation after gastric mucosal damage caused by hypertonic NaCl in rats. *Virchows Archiv A Pathol Anat* 1988;413:445-55.

Takahashi M, Hasegawa R. Enhancing effects of dietary salt on both initiation and promotion stages of rat gastric carcinogenesis. *Princess Takamatsu Symp* 1985;16:169-82.

Takahashi M, Nishikawa A, Furukawa F, Enami T, Hasegawa T, Hayashi Y. Dose-dependent promoting effects of sodium chloride (NaCl) on rat glandular stomach carcinogenesis initiated with N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. *Carcinogenesis* 1994;15:1429-32.

Tanaka T, Okamura T, Miura K, Kadowaki T, Ueshima H, Nakagawa H, Hashimoto T. A simple method to estimate populational 24-h urinary sodium and potassium excretion using a casual urine specimen. *J Hum Hypertens* 2002;16:97-103.

Tanko LB, Christiansen C, Cox DA, Geiger MJ, McNabb MA, Cummings SR. Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2005;20:1912-20.

Tatematsu M, Takahashi M, Fukushima S, Hananouchi M, Shirai T. Effects in rats of sodium chloride on experimental gastric cancers induced by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine or 4-nitroquinoline-1-oxide. *J Natl Cancer Inst* 1975;55:101-6.

Tavani A, Negri E, la Vecchia C. Food and nutrient intake and risk of cataract. *Ann Epidemiol* 1996;6:41-6.

Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Dietary factors and the risk of incident kidney stones in men: new insights after 14 years of follow-up. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:3225-32.

- Teucher B, Fairweather-Tait S. Dietary sodium as a risk factor for osteoporosis: where is the evidence? *Proc Nutr Soc* 2003;62:859-66.
- Tian H-G, Guo Z-Y, Hu G, Yu S-J, Sun W, Pietinen P, Nissinen A. Changes in sodium intake and blood pressure in a community-based intervention project in China. *J Hum Hypertens* 1995;9:959-68.
- Timio F, Kerry SM, Anson KM, Eastwood JB, Cappuccio FP. Calcium urolithiasis, blood pressure and salt intake. *Blood Pressure* 2003;12:122-7.
- Tobian L, Hanslon S. High sodium chloride diets injure arteries and raise mortality without changing blood pressure. *Hypertension* 1990;15:900-3.
- Tobian L. Salt and hypertension. Lessons from animal models that relate to human hypertension. *Hypertension* 1991;17 Suppl 1:152-8.
- Tobian L. Dietary sodium chloride and potassium have effects on the pathophysiology of hypertension in humans and animals. *Am J Clin Nutr*. 1997;65(2 Suppl):606S-611S.
- Tokui N, Yoshimura T, Fujino Y, Mizoue T, Hoshiyama Y, Yatsuya H, Sakata K, Kondo T, Kikuchi S, Toyoshima H, Hayakawa N, Kubo T, Tamakoshi A; JACC Study Group. Dietary habits and stomach cancer risk in the JACC study. *J Epidemiol* 2005;15 Suppl 2:S98-108.
- Tominaga S. Decreasing trend of stomach cancer in Japan. *Jpn J Cancer Res* 1987;78:1-10.
- Trevisan R, Fioretto P, Semplicini A, Opocher G, Mantero F, Rocco S, Remuzzi G, Morocutti A, Zanette G, Donadon V, Perico N, Giorato C, Nosadini R. Role of insulin and atrial natriuretic peptide in sodium retention in insulin-treated IDDM patients during isotonic volume expansion. *Diabetes* 1990;39:289-98.
- Trevisan R, Bruttomesso D, Vedovato M, Brocco S, Pianta A, Mazzon C, Girardi C, Jori E, Semplicini A, Tiengo A, Del Prato S. Enhanced responsiveness of blood pressure to sodium intake and to angiotensin II is associated with insulin resistance in IDDM patients with microalbuminuria. *Diabetes* 1998;47:1347-53.
- Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. 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. *Arch Intern Med* 1997;157:657-67.
- Tribe RM, Barton JR, Poston L, Burney PGJ. Dietary sodium intake, airway responsiveness, and cellular sodium transport. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1426-33.
- Trivedi DP, Khaw KT. Bone mineral density at the hip predicts mortality in elderly men. *Osteoporosis Int* 2001;12:259-65.
- Tsuda K, Nishio I, Masuyama Y. Bone mineral density in women with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2001;14:704-7.
- Tsugane S, Akabane M, Inami T, Matsushima S, Ishibashi T, Ichinowatari Y, Miyajima Y, Watanabe S. Urinary salt excretion and stomach cancer among four Japanese populations. *Cancer Causes Contr* 1991;2:165-8.
- Tsugane S, Sasazuki S, Kobayashi M, Sasaki S for the JPHC Study Group. Salt intake and subsequent risk of gastric cancer among middle-aged Japanese men and women. *Br J Cancer* 2004;90:128-34.

- Tsugane S. Salt, salted food intake, and risk of gastric cancer: epidemiologic evidence. *Cancer Sci* 2005;96:1-6.
- Tuck ML, Sowers J, Dornfeld L, Kledzik G, Maxwell M. The effect of weight reduction on blood pressure, plasma rennin activity, and plasma aldosterone levels in obese patients. *N Engl J Med* 1981;304:930-3.
- Tuck ML. Role of salt in the control of blood pressure in obesity and diabetes mellitus. *Hypertension* 1991; 17(Suppl. 1):135-142.
- Tunstall-Pedoe H, Woodward M, Tavendale R, A'Brook R, McCluskey MK. Comparison of the prediction by 27 different factors of coronary heart disease and death in men and women of the Scottish Heart Health Study: a cohort study. *Br Med J* 1997;315:722-9.
- Tuomilehto J, Jousilahti P, Rastenyte D, Moltchanov V, Tanskanen A, Pietinen P. Urinary sodium excretion and cardiovascular mortality in Finland: a prospective study. *Lancet* 2001;357:848-51.
- Tverdal A. Systolic and diastolic blood pressures as predictors of coronary heart disease in middle aged Norwegian men. *Br Med J* 1987;294:671-3.
- Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, Taniyama K, Sasaki N, Schlemper RJ. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001;345:784-9.
- Ueshima H, Zhang X-H, Choudhury SR. Epidemiology of hypertension in China and Japan. *J Hum Hypertens* 2000;14:765-9.
- van den Brandt PA, Botterweck AAM, Goldbohm A. Salt intake, cured meat consumption, refrigerator use and stomach cancer incidence: a prospective cohort study (Netherlands). *Cancer Causes Contr* 2003;14:427-38.
- van der Maten GD, van Raaij JMA, visman L, van der Heijden LJM, Oosterbaan HP, de Boer R, Eskes TKAB, Hautvast JGAJ. Low-sodium diet in pregnancy: effects on blood pressure and maternal nutritional status. *Br J Nutr* 1997;77:703-20.
- van Mierlo LAJ, Arends LR, Streppel MT, Zeegers MPA, KokFJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Blood pressure response to calcium supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hum Hypertens* 2006;20:571-80.
- van Norren K, Thien T, Berden JHM, Elving LD, De Pont JJHM. Relevance of erythrocyte Na<sup>+</sup>/Li<sup>+</sup> countertransport measurement in essential hypertension, hyperlipidaemia and diabetic nephropathy: a critical review. *Eur J Clin Invest* 1998;28:339-52.
- van Staveren WA, Hautvast JGAJ, Katan MB, van Montfort MAJ, van Osten-van der Goes HGC. Dietary fiber consumption in a Dutch population. *J Am Diet Assoc* 1982;80:324-30.
- Vedovato M, Lepore G, Coracina A, Dodesini AR, Jori E, Tiengo A, Del Prato S, Trevisan R. Effect of sodium intake on blood pressure and albuminuria in type 2 diabetic patients: the role of insulin resistance. *Diabetologia* 2004;47:300-3.
- Verhave JC, Hillege HL, Burgerhof JGM, Janssen WMT, Gansevoort RT, Navis GJ, De Zeeuw D, De Jong PE, for the Prevend Study Group. Sodium intake affects urinary albumin excretion especially in overweight subjects. *J Intern Med* 2004;256:324-30.

Veromann S, Sünter A, Tasa G, Juronen E, Panov A, Pastak M, Kaljurand K. Dietary sugar and salt represent real risk factors for cataract development. *Ophthalmologica* 2003;217:302-7.

Vogel JA. Salt-induced hypertension in the dog. *Am J Physiol* 1966;210:186-90.

Vollmer WM, Sacks FM, Ard J, Appel LJ, Bray GA, Simons-Morton DG, Conlin PR, Svetkey LP, Erlinger TP, Moore TJ, Karanja N, for the DASH-Sodium Trial Collaborative Research Group. Effects of diet and sodium intake on blood pressure: subgroup analysis of the DASH-Sodium trial. *Ann Intern Med* 2001;135:1019-28.

Volpe M, Müller FB, Trimarco B. Transient enhancement of sympathetic nervous system activity by long-term restriction of sodium intake. *Circulation* 1985;72:47-52.

von der Recke P, Hansen MA, Hassager C. The association between low bone mass at the menopause and cardiovascular mortality. *Am J Med* 1999;106:273-8.

Wang J-G, Staessen JA, Franklin SS, Fagard R, Gueyffier F. Systolic and diastolic blood pressure lowering as determinants of cardiovascular outcome. *Hypertension* 2005;45:907-13.

Ward MH, Pan W-H, Cheng Y-J, Li F-H, Brinton LA, Chen C-J, Hsu M-M, Chen I-H, Levine PH, Yang C-S, Hildesheim A. Dietary exposure to nitrite and nitrosamines and risk of nasopharyngeal carcinoma in Taiwan. *Int J Cancer* 2000;86:603-9.

Weder AB, Torretti B, Julius S. Racial differences in erythrocyte cation transport. *Hypertension* 1984;6:115-23.

Weinberger MH, Miller JZ, Luft FC, Grim CE, Fineberg NS. Definitions and characteristics of sodium sensitivity and blood pressure resistance. *Hypertension* 1986;8(Suppl II):II-127-II-34.

Weinberger MH, Fineberg NS. Sodium and volume sensitivity of blood pressure. Age and pressure change over time. *Hypertension* 1991;18:67-71.

Weinberger MH, Fineberg NS, Fineberg SE, Weinberger M. Salt sensitivity, pulse pressure, and death in normal and hypertensive individuals. *Hypertension* 2001;37:429-32.

Weinberger MH. Pathogenesis of salt sensitivity of blood pressure. *Curr Hypertens Rep* 2006;8:166-70.

Weir MR. Insulin resistance and salt sensitivity. A renal hemodynamic abnormality? *Am J Hypertens* 1996;9:193S-9S.

Whelton PK, He J, Cutler JA, Brancati FL, Appel LJ, Follman D, Klag MJ. Effects of oral potassium on blood pressure. Meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Med Assoc* 1997a;277:1624-32.

Whelton PK, Kumanyika SK, Cook NR, Cutler JA, Borhani NO, Hennekens CH, Kuller LH, Langford H, Jones DW, Satterfield S, Lasser NL, Cohen JD. Efficacy of nonpharmacologic interventions in adults with high-normal blood pressure: results from phase 1 of the Trials of Hypertension Prevention. *Am J Clin Nutr* 1997;65(suppl):652S-60S.

Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, Applegate WB, Ettinger WH, Kostis JB, Kumanyika S, Lacy CR, Johnson KC, Folmar S, Cutler JA, for the TONE Collaborative Research Group. *J Am Med Assoc* 1998;279:839-46.

- Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2002;136:493-503.
- Whitescarver SA, Ott CE, Jackson BA, Guthrie GP, Kotchen TA. Salt-sensitive hypertension: contribution of chloride. *Science* 1984;223:1430-2.
- Whitten CF, Stewart RA. The effect of dietary sodium in infancy on blood pressure and related factors. Studies of infants fed salted and unsalted diets for five months at eight months and eight years of age. *Acta Paediatr Scand* 1989; 279:1-17.
- Woods RK, Walters EH, Raven JM, Wolfe R, Ireland PD, Thien FCK, Abramson MJ. Food and nutrient intakes and asthma risk in young adults. *Am J Clin Nutr* 2003;78:414-21.
- World Cancer Research Fund. Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective. The American Institute of Cancer Research, 1997.
- Yamori Y, Nara Y, Mizushima S, Sawamura M, Horle R. Nutritional factors for stroke and major cardiovascular diseases: international epidemiological comparison of dietary prevention. *Health Rep* 1994;6:22-7.
- Yamori Y, Liu L, Mizushima S, Ikeda K, Nara Y for the CARDIAC Study Group. Male cardiovascular mortality and dietary markers in 25 population samples of 16 countries. *J Hypertens* 2006;24:1499-1505.
- Yang X, Diehl S, Pfeiffer R, Chen C-J, Hsu W-L, Dosemeci M, Cheng Y-J, Sun B, Goldstein AM, Hildesheim A, and the Chinese and American Genetic Epidemiology of NPC Study Team. Evaluation of risk factors for nasopharyngeal carcinoma in high-risk nasopharyngeal carcinoma families in Taiwan. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:900-5.
- Yu MC, Ho JHC, Lai SH, Henderson BE. Cantonese-style salted fish as a cause of nasopharyngeal carcinoma: report of a case-control study in Hong Kong. *Cancer Res* 1986;46:956-61.
- Yuan J-M, Wang X-L, Xiang Y-B, Gao Y-T, Ross RK, Yu MC. Preserved foods in relation to risk of nasopharyngeal carcinoma in Shanghai, China. *Int J Cancer* 2000;85:358-63.
- Xie JX, Sasaki S, Joossens JV, Kesteloot H. The relationship between urinary cations obtained from the INTERSALT study and cerebrovascular disease. *J Hum Hypertens* 1992;6:17-21.
- Zelis R, Mason DT. Diminished forearm arteriolar dilator capacity produced by mineralocorticoid-induced salt retention in man. Implications concerning congestive heart failure and vascular stiffness. *Circulation*. 1970;41:589-92.
- Zerbini G, Gabellini D, Ruggieri D, Maestroni A. Increased sodium-lithium countertransport activity: a cellular dysfunction common to essential hypertension and diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:S81-S84.
- Zheng W, Blot WJ, Shu X-O, Diamond EL, Gao Y-T, Ji B-T, Fraumeni JF. Risk factors for oral and pharyngeal cancer in Shanghai, with emphasis on diet. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1992a;1:441-8.
- Zheng W, Blot WJ, Shu X-O, Gao Y-T, Ji B-T, Ziegler RG, Fraumeni JF. Diet and other risk factors for laryngeal cancer in Shanghai, China. *Am J Epidemiol* 1992b;136:178-91.

- Zheng W, Blot WJ, Shu X-O, Diamond EL, Gao Y-T, Ji B-T, Fraumeni JF. A population-based case-control study of cancers of the nasal cavity and paranasal sinuses in Shanghai. *Int J Cancer* 1992c;52:557-61.
- Zheng W, McLaughlin JK, Chow W-H, Co Chien HT, Blot WJ. Risk factors for cancers of the nasal cavity and paranasal sinuses among white men in the United States 1993;138:965-72.
- Zheng YM, Tuppin P, Hubert A, Jeannel D, Pan YJ, Zeng Y, de The G. Environmental and dietary risk factors for nasopharyngeal carcinoma: a case-control study in Zangwu County, Gunagxi, China. *Br J Cancer* 1994;69:508-14.
- Zhu J, Mori T, Huang T, Lombard JH. Effect of a high-salt diet on NO release and superoxide production in rat aorta. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;286:H575-H583.
- Zhu J, Drenjancevic-Peric I, McEwen S, Friesema J, Schulta D, Yu M, Roman RJ, Lombard JH. Role of superoxide and angiotensin II suppression in salt-induced changes in endothelial Ca<sup>2+</sup> signaling and NO production in rat aorta. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;291:H929-H938.
- Zoccali C, Mallamaci F, Cuzzola F, Leonardis D. Reproducibility of the response to short-term low salt intake in essential hypertension. *J Hypertens* 1996;14:1455-9.
- Zoia MC, Fanfulla F, Bruschi C, Basso O, De Marco R, Casali L, Cerveri I. Chronic respiratory symptoms, bronchial responsiveness and dietary sodium and potassium: a population-based study. *Monaldi Arch Chest Dis* 1955;50:104-8.
- Zumkley H, Vetter H, Mandelkow T, Spieker C. Taste sensitivity for sodium chloride in hypertensive, normtensive and hypertensive subjects. *Nephron* 1987;47, suppl. 1:132-4.
- Zwiauer KF, Eberlein G, Widhalm K. Inverse relationship between diastolic blood pressure and urinary excretion of potassium in girls aged 8-9 years. A preliminary communication. *Wien Klin Wochenschr* 1991;103:519-23.

## Bilag 1

Prospektive kohorteundersøgelser af sammenhængen mellem saltindtag og hjerte-kar-sygdom.

| Undersøgelse                                    | Land    | Antal;<br>Køn                         | Alder;<br>Opfølg-<br>ningstid | Metode                            | Cases   | Indtag/udskillelse   | Korrigeret relativ risiko  | Bemærkninger   |
|---|---------|---------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|---|--|--|--|
| New York Work-site Study Alderman 1995          | USA     | 1.900; M (ubehandlede hypertensikere) | 50; 3,5                       | 24-timers UNa                     | Incidens CHD: 46  | <u>Kvartiler</u> (mmol/24 timer) $\geq 175$ vs. $< 89$                         | 0,68; 0,46-0,99  | Kohorten omfattede både M og K, men pga. lav forekomst af hjerte-kar-sygdom hos K, kun undersøgt korrigeret risiko hos mænd. Risikoen synes at være forværret ved venstre ventrikel hypertrofi. Ingen sammenhæng med K eller Na:K ratio. |
| Scottish Heart Health Study Tunstall-Pedoe 1997 | UK      | 11.629; M+K                           | 40-59; 7,6                    | 24-timers UNa                     | Incidens CHD: 404 (M); 177 (K)<br>Mortalitet CHD: 159 (M); 47 (K)<br>Total mortalitet: 383 (M); 208 (K) | <u>Kvintiler</u> (mmol/24 timer) 251,3 vs. 129,6 (M) 187,3 vs. 98,0 (K)        | CHD (incidens) 1,05; 0,96-1,14; NS (M) 1,16; 1,00-1,33; P <0,05 (K)<br>CHD (mortalitet) 0,98; 0,86-1,13; NS (M) 1,14; 0,87-1,49; NS (K)<br>Total mortalitet 0,92; 0,84-1,00; NS (M) 0,97; 0,86-1,10; NS (K)  | Indtag af K omvendt forbundet med CHD incidens hos M og total dødelighed hos M og K.   |
| NHANES I Follow-up Study He 1999                | USA     | 9.485; M+K                            | 25-94; 21                     | 24-timers kosthistorisk interview | Incidens Stroke: 680<br>CHD: 1727<br>CVD: 895<br>Total: 2486  | <u>Kvartiler</u> (mmol//7452 kJ) $> 112,3$ vs. $< 62,3$                        | Blandt overvægtige:<br>Stroke (incidens): 1,51; 1,06-2,14; P =0,02<br>Stroke (mortalitet) 2,18; 1,21-3,94; P =0,005<br>CHD (incidens): 0,97; 0,77-1,21; P =0,86<br>CHD (mortalitet) 1,41; 0,96-2,06; P =0,03<br>CVD (mortalitet) 1,63; 1,16-2,27; P <0,001<br>Total dødelighed 1,43; 1,19-1,72; P <0,001 | Ingen sammenhæng blandt normalvægtige  |
| Tuomilehto 2001                                 | Finland | 2.436; M+K                            | 25-64                         | 24-timers UNa                     | Incidens CHD: 128<br>Stroke: 84   | <u>Kvartiler</u> (mmol/24 hr) M: $> 262$ vs. $< 159$<br>K: $> 194$ vs. $< 119$ | Per 100 mmol øget UNa<br>CHD (incidens) 1,34; 1,08-1,67<br>Stroke (incidens)   | Hos overvægtige mænd direkte sammenhæng med cardiovascular og total mortalitet, men ikke hos mænd med nor-   |

|                                      |       |             |             |                                   |  |   |   |  |
|--------------------------------------|-------|-------------|-------------|-----------------------------------|--|---|---|--|
|                                      |       |             |             |                                   |  |   | 1,13; 0,84-1,51<br>CHD (mortalitet)<br>1,56; 1,15-2,12<br>CVD (mortalitet)<br>1,36; 1,05-1,76<br>Total dødelighed<br>1,22; 1,02-1,47  | mal vægt   |
| Takayama Study Nagata 2004           | Japan | 29.099; M+K | >35; 7      | Fødevarerfrekvens                 | Mortalitet<br>Stroke: 269<br>Subaraknoidal: 43<br>Intracerebral: 59<br>Iskæmi: 137     | <u>Tertiler</u> (mg/d)<br>Mænd: 6.613 vs. 4.070<br>Kvinder: 5.930 vs. 3.799 | Stroke<br>2,33; 1,23-4,45; P =0,009 (M)<br>1,70; 0,96-3,02; P =0,07 (K)<br>Hæmorrhagisk<br>2,27; 0,85-6,02; P =0,11 (M)<br>1,28; 0,49-3,37; P =0,62 (K)<br>Subaraknoidal<br>0,77; 0,14-4,27; P =0,76 (M)<br>1,73; 0,48-6,27; P =0,89 (K)<br>Intracerebral<br>3,85; 1,16-12,7; P =0,03 (M)<br>0,92; 0,22-3,89; P =0,89 (K)<br>Iskæmisk<br>3,22; 1,22-8,53; P =0,02 (M)<br>2,10; 0,96-4,62; P =0,05 (K) | Sammenhængen stærkere blandt overvægtige og ved eksklusion af tilfælde med stroke i de første 2 observation-år.  |
| NHANES II Follow-up Study Cohen 2006 | USA   | 7.154; M+K  | 30-74; 13,7 | 24-timers kosthistorisk interview | Mortalitet<br>Total: 1.343<br>Cardio-vaskulær: 541<br>Coronar: 282<br>Cerebro-vaskulær | <u>Kvartiler</u> (mg/d)<br>≥3.346 vs. <1.645                                | Cardio-vaskulær<br>1,31; 0,90-1,89; P =0,14   | Som kontinuert variabel (per 1.000 mg) havde indtaget af natrium en omvendt sammenhæng med cardio-vaskulær dødelighed. Individuer med et natriumindtag <2.300 mg (anbefalingen) havde større cardio-vaskulær og total dødelighed end individer med højere indtag. Ingen forskel mellem normalvægtige og overvægtige. |

## Prospektive kohorteundersøgelser af sammenhængen mellem saltindtag og kræft i mavesækken

| Undersøgelse | Land | Antal    | Alder; Opfølgningstid | Metode            | Cases | Indtag                      | Korrigeret relativ risiko | Bemærkninger           |
|--------------|------|----------|-----------------------|-------------------|-------|-----------------------------|---------------------------|------------------------|
| Netherlands  | Hol- | 120.852; | 55-69;                | Fødevarerfrekvens | 282   | <u>Kvintiler</u> ; gram/dag | 1,18; 0,77-1,80; P =0,43  | Omvendt sammenhæng med |

|   |       |             |           |                   |     |   |   |   |
|---|-------|-------------|-----------|-------------------|-----|---|---|---|
| Cohort Study van den Brandt 2003              | land  | M+K         | 6,3       |                   |     | 8,1 vs. 4,1   |   | mængden af salt tilsat det varme måltid under tilberedningen, men ikke salt tilsat suppe eller brug af bordsalt |
| Japan Public Health Center Study Tsugane 2004 | Japan | 30.065; M+K | 40-59; 11 | Fødevarerfrekvens | 486 | <u>Kategorier</u> (gram/dag)<br>Mænd<br>9,9 vs. 2,9<br>Kvinder<br>8,2 vs. 2,6 | 2,23; 1,48-3,35; P <0,001<br>1,32; 0,76-2,28; P =0,48 | Direkte sammenhæng med indtaget af saltede fødevarer hos både mænd og kvinder                                   |
| Hisayama Study Shikata 2006                   | Japan | 92.476; M+K | ≥40; 14   | Fødevarerfrekvens | 93  | <u>Kategorier</u> (gram/dag)<br>≥16 vs. ≤ 10                                  | 2,67; 1,36-5,24; P =0,01                              | Sammenhæng især udtalt ved infektion med H. pylori og atrofisk gastrit.   |

### Prospektive kohorteundersøgelser af sammenhængen mellem saltindtag og type 2 diabetes

| Undersøgelse | Land    | Antal      | Alder; Opfølgningstid | Metode        | Cases | Indtag   | Korrigeret relativ risiko                                 | Bemærkninger            |
|--------------|---------|------------|-----------------------|---------------|-------|--|---|-------------------------|
| Hu 2005      | Finland | 1.935; M+K | 35-64; 18,1           | 24-timers UNa | 129   | <u>Kvartiler</u> ; mmol/dag<br>M henholdsvis i 1982, 1987<br>270, 253 vs. 165,152<br>K henholdsvis i 1982, 1987<br>200,189 vs. 122,117 | 2,05; 1,43-2,96 (højeste kvartil vs. 3 laveste kvartiler) | Ingen sammenhæng med UK |

### Prospektive kohorteundersøgelser af sammenhængen mellem saltindtag og nyresten

| Undersøgelse                           | Land | Antal     | Alder; Opfølgningstid | Metode            | Cases | Indtag   | Korrigeret relativ risiko  | Bemærkninger   |
|--|------|-----------|-----------------------|-------------------|-------|--|----------------------------|--|
| Nurses Health Study Curhan et al. 1997 | USA  | 91.731; K | 34-59; 12             | Fødevarerfrekvens | 864   | <u>Kvintiler</u> ; mg/dag<br>>4.081 vs. <1.965 | 1,30; 1,05 -1,62; P <0,001 | Omvendt sammenhæng med indtaget af kalcium og kalium |