Hypertonie und Kochsalzzufuhr in der Schweiz

Y. El Housseini*, M. Pruijm*, M. Burnier*

Y. El Housseini

Die schädlichen Auswirkungen einer zu hohen alimentären Kochsalzzufuhr sind mehrfach untersucht worden. Der durchschnittliche Salzkonsum beläuft sich heute in den Industrieländern auf etwa 9 bis 10 g pro Tag, wobei rund 75 Prozent aus industriell hergestellten Nahrungsmitteln stammt. Das Tafelsalz – eine der wichtigsten alimentären Jodquellen – hat dagegen den geringsten Anteil am täglichen Salzkonsum. Aus diesen Gründen ist es für den Verbraucher schwierig, die Salzzufuhr zu verändern. Die meisten offiziellen Empfehlungen raten jedoch, die tägliche Kochsalzaufnahme auf 5 bis 6 g pro Tag zu beschränken, da ein zu hoher Salzverbrauch nachteilige gesundheitliche Folgen haben kann, die insbesondere bei Risikogruppen wie älteren Menschen, Adipösen, Hypertonikern und salzsensitiven Personen zu einem (weiteren) Anstieg des Blutdrucks führen können. Zwar ist die Korrelation zwischen Blutdruck (BD) und Salzkonsum noch immer umstritten, zahlreiche Studien, darunter die «DASH-Natrium»-Studie, konnten jedoch eindeutig nachweisen, dass eine salzarme Diät den Blutdruck zu senken und die Inzidenz kardiovaskulärer Komplikationen zu verringern vermag.

Bluthochdruck ist eine komplexe Erkrankung, deren Ursachen grösstenteils unbekannt sind und bei der genetische und Umweltfaktoren ins Spiel kommen. Zu den wichtigsten externen Ursachen der Hypertonie gehören ein gesteigerter Alkoholkonsum, eine bewegungsarme Lebensweise sowie Ernährungsfaktoren wie vor allem die Salz- und die Kaliumzufuhr. Die Relation zwischen Salzverbrauch und Blutdruck ist noch immer Gegenstand von Kontroversen in der Fachliteratur. Die Zweifel mancher Gegner der Natriumrestriktion haben allgemein dazu geführt, dass auf Präventivmassnahmen im Rahmen der Ernährung – zum Beispiel im Sinne einer Einschränkung der Kochsalzzufuhr – weniger Nachdruck gelegt wird. Leider hat sich die vorhandene Skepsis gehalten, obwohl mehrere klinische Studien eindeutig die Vorteile einer Reduktion der Natrium- und einer Zunahme der Kaliumzufuhr belegen konnten. Dabei bewirkt ein geringerer Salzkonsum effektiv nicht nur einen niedrigeren Blutdruck, sondern trägt auch zur Schonung der Zielorgane und zur Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse bei (1), wie in diesem Artikel noch erläutert wird.

*Service de Néphrologie et Hypertension, CHUV, Lausanne

Beziehung zwischen Kochsalzkonsum und Blutdruck

Zahlreiche tierexperimentelle Studien mit verschiedenen Tiergattungen und genetisch modifizierten Tieren haben bewiesen, dass eine langfristige hohe Salzzufuhr die Blutdruckwerte erhöht. Ein überzeugender Nachweis des Zusammenhangs zwischen Kochsalzkonsum und Blutdruck wurde bei Schimpansen erbracht, die den Menschen genetisch sehr nahe stehen (2, 3). So zeigten Elliott et al., dass ein über 20 Monate andauernder, hoher Salzkonsum (bis zu 15 g/Tag) bei diesen Tieren zu einer signifikanten Blutdrucksteigerung führte. Nach Rückkehr zu den ursprünglichen geringeren Salzgaben ging der Blutdruck innert drei bis vier Monaten auf die niedrigeren Ausgangswerte zurück. Eine weitere Studie bei Schimpansen untersuchte die Blutdruckveränderungen nach Gabe nur geringfügig erhöhter Salzmengen (3). Dabei zeigte sich, dass der Anstieg der Blutdruckwerte nach Gabe der empfohlenen Salzmengen (2–6 g/Tag) ebenso deutlich ausfiel wie bei Zufuhr höherer Tagesmengen von 6 bis 15 g.

Beim Menschen ist der Zusammenhang zwischen Salzkonsum und Blutdruck ebenfalls belegt. Die in diesem Zusammenhang meistzitierte Untersuchung ist die INTERSALT-Studie (4), an der sich

10 057 Männer und Frauen aus 32 verschiedenen Ländern im Alter von 20 bis 59 Jahren beteiligt haben. Die Studie zeigte, dass die Natriumausscheidung im Urin pro 24 Stunden (als Indikator für die Salzzufuhr) signifikant mit dem systolischen (0,035 mmHg/mmol Natrium) und dem diastolischen Blutdruck (0,015 mmHg/mmol Natrium) korrelierte, und zwar ungeachtet der erheblichen Unterschiede zwischen den einzelnen Studienzentren und -populationen. Diese Studie wurde kritisiert, weil der positive Zusammenhang zwischen Blutdruck und Salzkonsum im Wesentlichen durch Einschluss einiger Eingeborenenstämme aus Lateinamerika erzielt wurde, die einen sehr niedrigen Salzverbrauch aufweisen. Das überzeugendste Resultat dieser Studie ist jedoch der Anstieg des Blutdrucks mit zunehmendem Alter, der sich in Populationen mit vermehrtem Salzkonsum (0,030 mmHg/Jahr/mmol Natrium) signifikant weiter erhöht. Dementsprechend zeigen Populationen mit sehr niedriger Salzzufuhr (weniger als 3 g Salz pro 24 Stunden) auch im Alter einen etwas niedrigeren Blutdruck.

In den Neunzigerjahren bestätigte eine Synopsis der Daten von 47 000 nicht afrikanischen Probanden aus 24 Gemeinden die positive Korrelation zwischen Blutdruck und renaler Natriumausscheidung, die sich mit fortschreitendem Alter weiter verstärkt (5, 6). Auch in der EPIC-Norfolk-Studie mit 23 104 Teilnehmern war der Blutdruck bei Probanden mit grösserem Salzkonsum erhöht. Bei einer täglichen Salzzufuhr von > 12,9 g betrug die Hypertonieprävalenz (systolisch > 160 mmHg) 12 Prozent, bei jenen, die täglich nur 4,7 g Salz konsumierten, lag sie dagegen mit 6 Prozent deutlich niedriger (7).

Alimentäre Salzaufnahme und Zielorganschäden

Ein erheblicher Salzkonsum wurde – unabhängig von seiner Auswirkung auf den Blutdruck – mit dem Auftreten einer linksventrikulären Hypertrophie (LVH) in Verbindung gebracht. Die LVH gilt als ein von kardiovaskulären Komplikationen und Mortalität unabhängiger prädiktiver Faktor (8). Ihre Prävalenz ist insbesondere bei hypertensiven Patienten erhöht, da der Blutdruck eine der wichtigsten Determinanten für die Linksventrikelmasse ist. Experimentelle Daten lassen allerdings den Schluss zu, dass hoher Salzkonsum die Linksherzhypertrophie begünstigen kann, selbst wenn kein erhöhter systemischer Blutdruck vorliegt. Bei Tieren, denen eine Überdosis Mineralkortikoide verabreicht wurde, hat sich Natrium als unverzichtbarer Kofaktor für die Entwicklung der LVH und der Herzfibrose erwiesen (9).

In mehreren Querschnittstudien beim Menschen zeigte sich zudem ein positiver Zusammenhang zwischen der renalen Natriumausscheidung und der linksventrikulären Masse, der sowohl bei normo- als auch bei hypertensiven Probanden zu beobachten war (10, 11). In diesen Studien erwies sich der Salzkonsum als ausschlaggebend für die linksventrikuläre Masse.

Bei hypertensiven Patienten wurde eine verringerte Salzzufuhr mit der Abnahme der linksventrikulären Masse in Verbindung gebracht, die mit einer Blutdrucksenkung einherging.

Auf vaskulärer Ebene kann die Steigerung der Natriumzufuhr strukturelle Gefässveränderungen der Hirn- oder Nierenarterien bewirken, und zwar unabhängig von den Blutdruckwerten (12, 13). Der Mechanismus könnte mit Veränderungen der Scherkräfte sowie mit Modifikationen des Gefässendothels und seiner Funktionen zusammenhängen, die den Gehalt der gefässeigenen Kollagen- und Elastinfasern beeinflussen. Klinisch ist ebenfalls belegt, dass Salz die arterielle Gefässsteifigkeit beeinflusst und damit auch den systolischen Blutdruck und den Puls. In einer chinesischen Studie zeigte sich, dass die mit fortschreitendem Alter zunehmende Geschwindigkeit der Pulswelle in einer Population mit niedrigerem Salzkonsum schwächer ausfiel (13). Interessanterweise war der Salzkonsum in der chinesischen Stadtbevölkerung doppelt so hoch wie in der Landbevölkerung; dementsprechend traten dort Veränderungen der Aortensteifigkeit und des systolischen Blutdrucks erst 30 Jahre später auf als in der Stadtregion. Wird der Salzverbrauch verringert, so reduziert sich auch die Pulswellengeschwindigkeit, was auf eine bessere Dehnungsfähigkeit der arteriellen Gefässe hinweist (14).

In verschiedenen Studienmodellen konnten Hypertonie und Nierenerkrankungen durch eine kochsalzarme Diät verhindert werden. So lässt sich beispielsweise durch eine reduzierte Salzzufuhr die Zunahme der Proteinurie, das kompensatorische Wachstum der Nieren und eine Glomerulosklerose bei Ratten mit reduzierter Renalmasse abwenden (15). Desgleichen verringert eine langfristige Salzrestriktion beim diabetischen Tier die progressive Zunahme der Albuminurie und die Entwicklung einer Nierenhypertrophie. Durch eine geringere Natriumaufnahme lässt sich zudem die glomeruläre Hyperfiltration reduzieren und dadurch ein Schutzeffekt für die Nieren bewirken (16).

Beim Menschen sind die langfristigen Vorteile eines eingeschränkten Salzkonsums für den Verlauf nichtdiabetischer oder diabetischer Nephropathien weniger gut dokumentiert. Und doch ergab eine retrospektive Analyse zur Progression der chronischen Nephropathie, dass die Rate der Kreatininclearance bei Patienten mit höherem täglichem Salzverbrauch (> 200 mmol/l) während einer Beobachtungsdauer von 43 Monaten doppelt so hoch war wie bei Patienten mit geringer Salzzufuhr (< 100 mmol/Tag) (17). Mehrere Studien haben gezeigt, dass eine kurzfristig gesteigerte Natriumzufuhr die glomeruläre Filtrationsrate erhöht und die glomeruläre Hämodynamik negativ beeinflussen kann, was sich wiederum in einem Anstieg der Filtrationsfraktion und damit auch des intraglomerulären Drucks bemerkbar macht (17). Die wichtigste Auswirkung des Salzkonsums auf die Nierenfunktion ist sicherlich sein Einfluss auf die renale Albuminausscheidung. In einer Querschnittstudie mit unbehandelten Hypertonikern lag die Prävalenz der Mikroalbuminurie deutlich höher bei Patienten mit einem Salzverbrauch von mehr als 12 g/Tag (18). Dieses Ergebnis wird durch die Resultate der PREVEND-Studie erhärtet, die im niederländischen Groningen durchgeführt wurde. Diese

Populationsstudie mit 7850 Personen entdeckte eine Interaktion zwischen der Salzzufuhr, der Fettleibigkeit und der Prävalenz der Mikroalbuminurie (19). Innerhalb derselben Kohorte war die Reduktion des Salzverbrauchs bei den Proteinuriepatienten mit einem signifikanten Rückgang der Proteinurie verbunden; zusätzlich steigerte die Kochsalzrestriktion die proteinuriehemmende Wirkung der ACE-Hemmer. Dieser Effekt kann durch die kombinierte Gabe eines Thiaziddiuretikums und eines ACE-Hemmers imitiert werden.

Die alimentäre Salzzufuhr und die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse

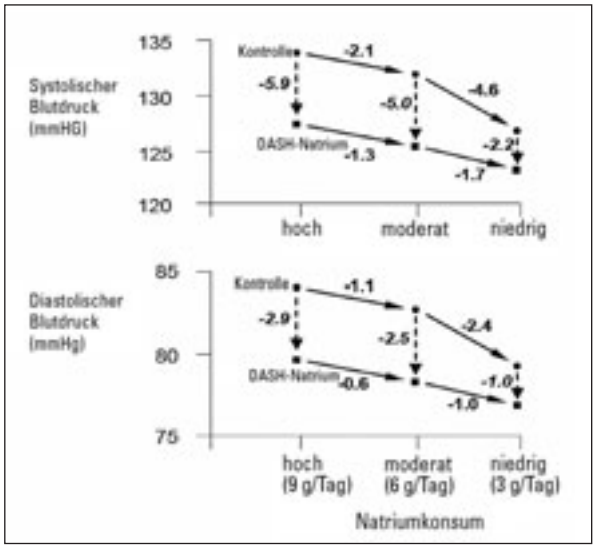
In mehreren prospektiven Beobachtungsstudien wurde die Auswirkung der Salzzufuhr auf die Mortalität untersucht. Tuomilehto et al. haben darauf hingewiesen, dass der alimentäre Salzverbrauch adipöser Männer mit einer 32-prozentigen Zunahme der – durch unterschiedliche Ursachen bewirkten – Mortalitätsrate zusammenhängt (20). Einzelne Studien (21) berichteten über einen positiven Zusammenhang zwischen der alimentären Salzzufuhr und der kardiovaskulären Mortalität, vor allem bei adipösen Personen, was in anderen Studien jedoch nicht bestätigt werden konnte. In der schottischen Studie zur kardiovaskulären Gesundheit (SHHS, Scottish Health Heart Study) wurde ein positiver Zusammenhang zwischen Salzkonsum und koronarer Mortalität bei Frauen, nicht aber bei Männern gefunden (22). Die amerikanische NHANES-Studie (National Health and Nutrition Examination Survey) stellte zunächst einen negativen Zusammenhang zwischen Salzverbrauch und kardiovaskulärer Mortalität fest, der jedoch wieder verschwand, sobald die Natriumausscheidung durch die Kalorienzufuhr korrigiert wurde (23).

Mehrere prospektive Studien haben den Zusammenhang zwischen Salzkonsum und Schlaganfallrisiko untersucht. Die bisher erhobenen Daten sind widersprüchlich. Eine Metaanalyse zu Veränderungen des arteriellen Blutdrucks mit insgesamt 2954 Teilnehmern (davon 25% Hypertoniker) kam zu dem Schluss, dass die Reduktion des Salzkonsums um 3 g pro Tag die Schlaganfälle um schätzungsweise 13 Prozent und ischämische Kardiopathien um 10 Prozent verringern könnte (24).

Versuche zur Salzrestriktion senken den Blutdruck und reduzieren kardiovaskuläre Ereignisse

Zahlreiche Interventionsstudien untersuchten die klinische Auswirkung eines reduzierten Salzkonsums auf den Blutdruck. Mehrere dieser Untersuchungen sind wegen einer zu kurzen Interventionszeit oder geringfügiger beziehungsweise übermässiger Änderungen der Kochsalzzufuhr während der Studie wenig aussagekräftig. Eine neue Metaanalyse, in die nur Studien mit einer Laufzeit von mindestens einem Monat und ausschliesslich mässiger, mit dem Alltagsleben kompatibler Reduktion des Kochsalzkonsums (durchschnittlich 4,4–4,6 g Salz/Tag) einbezogen wurden, hat gezeigt, dass die Salzrestriktion mit einer signifikanten Blutdrucksenkung einhergeht, und zwar sowohl bei normotensiven wie auch bei hypertensiven Personen (25).

Mehrere gross angelegte klinische Studien haben die Auswirkung einer Senkung des Salzkonsums auf den Blutdruck und auf kardiovaskuläre Ereignisse unter Einbezug einer medikamentösen Monotherapie oder anderer, nicht medikamentöser Massnahmen untersucht. In der TOHP-I-Studie (Trial on Hypertension Prevention) wurden verschiedene Lebensstiländerungen parallel miteinander verglichen, unter anderem die kochsalzarme Ernährung und die Gewichtsabnahme (27). Die Studienpopulation bestand aus gesunden Männern und Frauen von 30 bis 54 Jahren, die einen hochnormalen diastolischen Blutdruck aufwiesen, jedoch keine Antihypertensiva einnahmen. Nach 18 Monaten wurde bei den Probanden mit reduziertem Salzkonsum eine beträchtliche Reduktion (55 mmol) der renalen Natriumausscheidung erreicht, nicht aber in der Kontrollgruppe. Gegenüber der Kontrollgruppe kam es bei der Interventionsgruppe unter Salzreduktion plus Gewichtsabnahme ausserdem zu einer signifikanten Abnahme des systolischen und diastolischen Blutdrucks. In der Gruppe, die den Salzkonsum reduzierte, nahm die Hypertonieinzidenz (nicht signifikant) um 16 Prozent (RR: 0,84; 95%-KI: 0,62–1,13) ab, in der Gruppe der Probanden, die ihr Gewicht reduzierten, um 36 Prozent (RR: 0,66; 95%-KI: 0,46–0,94). Die TOPH-II-Studie sollte eruieren, ob nur die Gewichtsabnahme oder allein die Reduktion des Salzkonsums beziehungsweise eine Kombination beider Massnahmen bei Probanden mit hochnormalem Blutdruck den Blutdruck zu senken und die Hochdruckinzidenz zu reduzieren vermag (28). Die Studienteilnehmer hatten leicht erhöhte diastolische (83–89 mmHg) und systolische Blutdruckwerte von < 140 mmHg. Der Blutdruck war signifikant niedriger in den Interventionsgruppen. Die beobachtete Wirkung hat sich im Verlauf des Follow-ups erheblich abgeschwächt, blieb aber noch signifikant, was darauf hinweist, dass langfristige Interventionen mit einer Reduktion des Salzkonsums nur schwer aufrechtzuerhalten sind. Die Ergebnisse der langfristig (über 10 bis 15 Jahre) beobachteten TOHP-I- und TOHP-II-Patienten zeigten in der Kochsalzrestriktionsgruppe einen si-



Abbildung

gnifikanten Rückgang (20%) aller Mortalitätsursachen sowie eine signifikant geringere Inzidenz (-30%) kardiovaskulärer Erkrankungen im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Die DASH-Studie ist eine wichtige Untersuchung, die eine Kontrolldiät mit einer Ernährungsweise verglichen hat, die reich an Obst, Gemüse und Milchprodukten, aber arm an Fetten war (die sogenannte DASH-Diät). Unter der DASH-Diät kam es bereits nach einem Monat zu einer signifikanten Reduktion der Blutdruckwerte, obwohl die Natriumzufuhr unverändert blieb. In der DASH-Natrium-Studie wurde die alimentäre Zufuhr drei verschiedener Kochsalzkonzentrationen verglichen: 150, 100 und 50 mmol Natrium/24 Stunden, was etwa 9, 6 und 3 g Salz pro Tag entspricht, das Ganze mit und ohne DASH-Diät (29). Der Blutdruck war signifikant tiefer, je weniger Salz konsumiert wurde, und zwar sowohl in der Kontrolldiätgruppe als auch in den DASH-Diätgruppen *(Abbildung)*. Diese Resultate belegen, dass eine Einschränkung der alimentären Kochsalzzufuhr zu einer wirksamen Blutdrucksenkung führt und die Vorzüge der DASH-Diät noch verstärkt. Die Kochsalzeinschränkung zeigte zudem bei den Hypertonikern bessere Effekte als bei normotensiven Personen.

Diese Resultate dokumentieren die Bedeutung der Einschränkung des Salzkonsums für den Blutdruck, insbesondere bei Hypertonikern. Da Bluthochdruck die Mortalität erhöht, hätte eine allgemeine Reduktion der Natriumzufuhr in Verbindung mit einer gesünderen Ernährung also einen signifikanten Einfluss auf die kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität. Leider waren die Laufzeiten der Interventionsstudien, auch der DASH-Studie, zu kurz, um eine Bewertung der Mortalität der behandelten Patienten zu ermöglichen.

Abschliessend kann gesagt werden, dass Interventionen im Bereich der Ernährung mit dem Ziel eines reduzierten Salzkonsums bei der Prävention und Therapie der essenziellen Hypertonie sowie zum Schutz der Zielorgane bei Hypertonikern viel systematischer berücksichtigt werden sollten. Obgleich diese Methoden schwer durchzusetzen und jahrelang durchzuhalten sind, sind sie wirksame Ansätze, um die medikamentöse Behandlung einer beginnenden Hypertonie zu vermeiden und die Medikamentengabe bei etablierten Hypertonikern einzuschränken. Angesichts der Schwierigkeit, langfristige Änderungen der Essgewohnheiten zu erzielen, könnten Interventionen auf nationaler Ebene mit dem Ziel, den Kochsalzgehalt von Fertiggerichten zu reduzieren, nicht nur für die Bevölkerung im Allgemeinen, sondern insbesondere auch für kardiovaskuläre und renale Risikopatienten bedeutende gesundheitliche Vorteile bieten.

Korrespondenzadresse:
Prof. M. Burnier
Service de Néphrologie
Rue du Bugnon 17
1011 Lausanne
E-Mail: michel.burnier@chuv.ch

Unterstützung: Diese Arbeit wurde zum Teil durch die Swiss National Science Foundation (SPUM) gefördert: FN 33CM30-124087.

Referenzen:

1. Lawes CM, Vander HS, Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. Lancet 2008; 371 (9623): 1513–1518.
2. Denton D, Weisinger R, Mundy NI, Wickings EJ, Dixson A, Moisson P et al. The effect of increased salt intake on blood pressure of chimpanzees. Nat Med 1995; 1 (10): 1009–1016.
3. Elliott P, Walker LL, Little MP, Blair-West JR, Shade RE, Lee DR et al. Change in salt intake affects blood pressure of chimpanzees: implications for human populations. Circulation 2007; 116 (14): 1563–1568.
4. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. Intersalt Cooperative Research Group. BMJ 1988; 297 (6644): 319–328.
5. Frost CD, Law MR, Wald NJ. By how much does dietary salt reduction lower blood pressure? II-Analysis of observational data within populations. Br Med J 1991; 302 (6780): 815–818.
6. 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. BMJ 1991; 302 (6780): 819–824.
7. Khaw KT, Bingham S, Welch A, et al. Blood pressure and urinary sodium in men and women: the Norfolk Cohort of the European Prospective Investigation into Cancer (EPIC-Norfolk). Am J Clin Nutr 2004; 80: 1397–1403.
8. Verdecchia P, Porcellati C, Reboldi G, Gattobigio R, Borgioni C, Pearson TA et al. Left ventricular hypertrophy as an independent predictor of acute cerebrovascular events in essential hypertension. Circulation 2001; 104 (17): 2039–2044.
9. Burnier M, Phan O, Wang Q. High salt intake: a cause of blood pressure independent left ventricular hypertrophy ? Nephrol Dial Transplant 2007; 22: 2426–2429.
10. Schmieder RE, Messerli FH, Garavaglia GE, Nunez BD. Dietary salt intake. A determinant of cardiac involvement in essential hypertension. Circulation 1988; 78 (4): 951–956.
11. Jin Y, Kuznetsova T, Maillard M, Richart T, Thijs L, Bochud M, Herregods MC, Burnier M, Fagard R, Staessen JA. Independent relations of left ventricular structure with the 24-hour urinary excretion of sodium and aldosterone. Hypertension. 2009; 54 (3): 489–495.
12. Tobian L. Salt and hypertension: lessons from animal models that relate to human hypertension. Hypertension 1991; 17 (Suppl. I): I-52–58.
13. Avolio AP, Deng FQ, Li WQ, et al. 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: 202–210.
14. 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.
15. Lax DS, Benstein JA, Tolbert E, et al. Effects of salt restriction on renal growth and glomerular injury in rats with remnant kidneys. Kidney Int 1992; 41: 1527–1534.
16. Bank N, Lahorra G, Aynedjian HS, et al. Sodium restriction corrects hyperfiltration of diabetes. Am J Physiol 1988; 254: F668–F676.
17. Cianciaruso B, Bellizzi V, Minutolo R, et al. Salt intake and renal outcome in patients with progressive renal disease. Miner Electrolyte Metab 1998; 24: 296–301.
18. Du Cailar G, Ribstein J, Mimran A. Dietary sodium and target organ damage in essential hypertension. Am J Hypertens 2002; 15: 222–229.
19. Verhave JC, Hillege HL, Burgerhof JG, et al. Sodium intake affects urinary albumin excretion especially in overweight subjects. J Intern Med 2004; 256: 324–330.
20. Tuomilehto J, Jousilahti P, Rastenyte D, Moltchanov V, Tanskanen A, Pietinen P et al. Urinary sodium excretion and cardiovascular mortality in Finland: a prospective study. Lancet 2001; 357 (9259): 848–851.
21. He J, Ogden LG, Vupputuri S, Bazzano LA, Loria C, Whelton PK. Dietary sodium intake and subsequent risk of cardiovascular disease in overweight adults. JAMA 1999; 282 (21): 2027–2034.
22. 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: cohort study. BMJ 1997; 315 (7110): 722–729.
23. Alderman MH, Cohen H, Madhavan S. Dietary sodium intake and mortality: the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I). Lancet 1998; 351 (9105): 781–785.
24. He FJ, MacGregor GA. How far should salt intake be reduced? Hypertension 2003; 42: 1093–1099.
25. He FJ, MacGregor GA. Effect of modest salt reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized trials. Implications for public health. J Hum Hypertens 2002; 16: 761–770.
26. Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, Applegate WB, Ettinger WH, Jr., Kostis JB et al. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE). TONE Collaborative Research Group. JAMA 1998; 279 (11): 839–846.
27. The effects of nonpharmacologic interventions on blood pressure of persons with high normal levels. Results of the Trials of Hypertension Prevention, Phase I. JAMA 1992; 267 (9): 1213–1220.
28. Effects of weight loss and sodium reduction inter-

vention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high-normal blood pressure. The Trials of Hypertension Prevention, phase II. The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. Arch Intern Med 1997; 157 (6): 657–667.
29. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. N Engl J Med 2001; 344 [1]: 3–10.