

RUOLO DEL CONSUMO DI SALE NELLA PROGRESSIONE DELLA MALATTIA ATEROSCLEROTICA

LANFRANCO D'ELIA, PASQUALE STRAZZULLO

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Centro di Eccellenza ESH-SIIA per l'ipertensione Arteriosa, Università degli Studi di Napoli "Federico II"

SOMMARIO

L'eccesso di sale che caratterizza l'alimentazione corrente era giustificato un tempo dalla necessità di prolungare l'utilizzazione degli alimenti, la cui conservazione è consentita oggi da più avanzate tecnologie. Attualmente, l'aggiunta di sale agli alimenti nel corso del processo di preparazione industriale è motivata in buona misura dal tentativo di migliorarne le caratteristiche organolettiche e dall'intento di venire incontro all'assuefazione del gusto.

Nella seconda metà del secolo scorso, d'altra parte, è emersa chiaramente l'entità dei rischi correlati a questo elevato consumo con la dimostrazione dell'associazione causale tra apporto abituale di sale, ipertensione arteriosa e incidenza di disordini cardiovascolari e di altre patologie cronico-degenerative. Recenti meta-analisi di trial randomizzati e controllati dimostrano l'efficacia della riduzione moderata del consumo di sale nel ridurre la pressione arteriosa sia nel paziente iperteso sia in soggetti normotesi, in tutte le fasce d'età. Ma se la relazione tra consumo di sale e incidenza di malattie cardiovascolari, dimostrata a sua volta da meta-analisi di studi prospettici, è conseguenza in primo luogo dell'ipertensione arteriosa, l'azione sfavorevole dell'eccesso di sale alimentare appare sempre più legata anche ad altri meccanismi che determinano alterazioni strutturali e funzionali a livello della parete arteriosa e dei principali organi bersaglio dell'ipertensione che si sommano all'azione di quest'ultima nel favorire lo sviluppo del processo aterosclerotico.

L'insieme di queste evidenze di ordine epidemiologico, clinico e sperimentale è alla base delle raccomandazioni dell'OMS, delle società scientifiche e di altri organismi internazionali preposti al controllo della salute verso la riduzione del consumo di sale a livello di popolazione e l'implementazione di strategie nazionali volte al conseguimento di quest'obiettivo.

Parole chiave: consumo di sale, pressione arteriosa, arteriosclerosi, endotelio, malattie cardiovascolari.

INTRODUZIONE

Gli esseri umani e, in generale, i mammiferi hanno seguito una dieta povera in

sodio per milioni di anni dalla loro comparsa sulla Terra. L'attuale elevato consumo di sale è il risultato di uno stile di vita acquisito in tempi relativamente recenti, il cui inizio può essere collocato approssimativamente a 5.000 anni fa, con la scoperta che l'aggiunta di sale nei cibi ne migliorava la conservazione (1). La quantità di sodio presente negli alimenti disponibili in natura è in generale molto modesta (2) ed

Indirizzo per la corrispondenza

Prof. Pasquale Strazzullo

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
Università degli Studi di Napoli "Federico II"

Via S. Pansini, 5 - 80131 Napoli

E-mail: strazzul@unina.it

è invece l'incremento dell'uso del sale per favorire la conservazione dei cibi che ha condotto all'attuale abuso che caratterizza la quasi totalità dei Paesi sia a più avanzato sviluppo industriale sia in via di sviluppo (3). Essendo la conservazione oggi consentita da ben più avanzate tecnologie, l'aggiunta di sale ad alimenti che in natura ne sono privi o quasi privi ha luogo nel corso del processo di preparazione industriale e risponde in buona misura all'intento di migliorarne le caratteristiche organolettiche, specialmente quando scadenti, e di venire incontro all'acquisita assuefazione del gusto.

Il dibattito sul ruolo del sale nell'ipertensione e nelle malattie cardiovascolari si è sviluppato soprattutto a partire dalla metà del secolo scorso sulla base dei risultati di studi via via più numerosi, che hanno dimostrato con crescente evidenza la relazione esistente tra consumo di sale e pressione arteriosa. Dato il ruolo preminente dell'ipertensione quale fattore di rischio cardiovascolare, è da questo scaturita la progressiva attenzione alla possibile associazione tra eccesso di sale nella dieta e incidenza di malattie cardiovascolari (4). Altri studi, soprattutto di tipo sperimentale, hanno progressivamente suggerito d'altra parte che l'azione sfavorevole dell'eccesso di sale alimentare possa essere spiegata anche da altri meccanismi, indipendenti dall'ipertensione come tale, che determinano alterazioni strutturali e funzionali a livello della parete arteriosa e dei principali organi bersaglio dell'ipertensione e che si sommano all'azione di quest'ultima nel favorire lo sviluppo del processo aterosclerotico.

Quest'articolo, in aggiunta ad una sintetica revisione dell'evidenza in favore dell'associazione clinica ed epidemiologica tra abuso di sale, ipertensione e malattie cardiovascolari, ha lo scopo di passare in

rassegna le evidenze disponibili in favore di un ruolo dell'eccesso di sale alimentare nello sviluppo del processo aterosclerotico al di là degli effetti di quest'ultimo sui meccanismi di regolazione della pressione arteriosa.

Consumo di sale e pressione arteriosa

Una mole crescente di studi sperimentali, epidemiologici, di migrazione e di intervento ha complessivamente stabilito l'esistenza di una relazione causale tra assunzione individuale di sale e pressione arteriosa. L'argomento decisivo in questo senso è rappresentato dalla dimostrazione della possibilità di ottenere significative riduzioni della pressione arteriosa attraverso la riduzione del consumo di sale non solo in pazienti già ipertesi ma anche in persone normotese, come risulta da un numero notevole di trial clinici randomizzati (5).

L'azione sfavorevole di un elevato consumo di sale sulla pressione arteriosa si realizza nel corso dell'intera vita, a partire dalla prima infanzia. I risultati dello studio INTERSALT, diversi anni or sono, indicarono chiaramente che l'aumento medio dei valori pressori con l'età in popolazioni con diverso consumo medio di sale è direttamente proporzionale all'entità del consumo, tanto che in alcuni gruppi etnici residenti in località meno a contatto con le abitudini dei paesi economicamente più evoluti e caratterizzati da un consumo medio di sale estremamente basso, il progressivo incremento della pressione arteriosa con l'età è quasi inesistente (6). Nei primi anni '80 uno studio randomizzato e controllato (7) investigò l'effetto dell'apporto sodico abituale sulla pressione arteriosa in circa 500 neonati sani, che furono assegnati subito dopo la nascita ad una dieta a basso

contenuto di sodio oppure ad una a contenuto di sodio “normale”, per un totale di 25 settimane. La differenza nell’assunzione di sodio fu realizzata attraverso l’aggiunta all’allattamento materno di latte artificiale e alimenti complementari a diverso contenuto sodico, così che nel corso dell’intero periodo di studio la differenza cumulativa nell’assunzione di sodio tra i due gruppi risultò pari a circa 2 volte e mezza. Nel corso del trial fu registrata, già a partire dalla nona settimana, una riduzione crescente nei valori di pressione arteriosa sistolica, che al termine dello studio era di 2,1 mmHg più alta nei bambini sottoposti a riduzione dell’apporto di sodio. Una parte consistente di questo gruppo di bambini è stato rivalutato dopo circa 15 anni e si è riscontrato che coloro che erano stati assegnati a suo tempo al regime alimentare iposodico presentavano tuttora valori pressori significativamente più bassi (in media 3,6/2,2 mmHg) rispetto al gruppo di controllo (8).

Altri trial clinici controllati in bambini ed adolescenti sono stati recentemente oggetto di una meta-analisi, che ha stimato l’effetto sui valori pressori della riduzione del consumo di sale per almeno due settimane. In 10 studi comprendenti complessivamente 966 bambini e adolescenti, una riduzione media del consumo di sodio pari al 42% è risultata associata a una riduzione piccola ma statisticamente molto significativa di pressione arteriosa (1, 2/1, 3 mmHg) (9).

Passando dall’infanzia-adolescenza all’età adulta, l’evidenza disponibile è ancor più corposa e articolata. Ancora lo studio INTERSALT, precedentemente citato, ha dimostrato che una differenza di 100 mmol nel consumo medio giornaliero di sodio (pari a circa 6 grammi di sale) era associata a valori pressori più alti di ben 10/6 mmHg in individui di più di 30 anni (6).

La relazione di causalità tra consumo di sale e pressione arteriosa è supportata dai risultati di studi di intervento di diverso tipo dei quali il più convincente è forse uno studio sperimentale condotto su un campione di chimpanzee, animali abituati ad una alimentazione a base pressoché esclusivamente di prodotti vegetali e pertanto molto povera in sodio. Modificando la dieta di questi animali nel senso di aumentarne il contenuto di sale per 5 mesi si provocava un sostanziale incremento della pressione arteriosa, che si dimostrava reversibile una volta ritornati al consumo abituale (10). Nel DASH *sodium trial* i partecipanti allo studio, che seguivano o la dieta DASH completa, caratterizzata da un sensibile incremento del consumo di frutta e verdura e da una riduzione dei grassi saturi, o, in alternativa la dieta Americana tipica, erano assegnati a tre diversi livelli di apporto sodico (9, 7 e 5 grammi/die) per otto settimane. Al termine del periodo di osservazione fu riscontrata una riduzione dose-dipendente della pressione arteriosa in tutti e due i regimi DASH, dimostrando così l’effetto additivo della riduzione di sodio rispetto alle altre modalità di intervento dietetico (11).

I trial clinici controllati dell’effetto della riduzione sodica alimentare sulla pressione arteriosa nell’adulto e nell’anziano sono stati oggetto di numerose meta-analisi. La più recente ha considerato separatamente l’effetto in individui ipertesi e normotesi. L’analisi nei partecipanti ipertesi includeva 20 studi della durata di almeno 4 settimane con complessivi 802 partecipanti (12). I risultati mostrarono che in pazienti ipertesi una riduzione media di 78 mmol di sodio al giorno (pari a 4,6 gr di sale) era associata ad una riduzione di pressione arteriosa di circa 5,0/2,7 mmHg. Nell’analisi di 11 lavori in 2.220 individui normotesi, una simile riduzione del consumo di sale

provocava una riduzione di 2,0/1,0 mmHg (12). La riduzione sodica si è rivelata anche estremamente efficace in un recente studio condotto in pazienti con ipertensione arteriosa “resistente”, cioè non controllata neppure in corso di trattamento con tre o più farmaci antiipertensivi tra cui un diuretico. In questi pazienti, il confronto tra un regime di 50 verso uno di 250 mmol di sodio al giorno per una settimana mostrava una differenza pari a ben 22,6/9,2 mmHg di pressione arteriosa (13). Non vi è dubbio che la sensibilità all'effetto negativo di un elevato consumo di sodio sia diversa da un individuo all'altro, in ragione di diversi fattori, a parte l'ovvia suscettibilità genetica (14). Uno di questi fattori è la stessa pressione arteriosa come già visto, un altro è l'età, ma c'è anche chiara evidenza che fattori metabolici e neuroormonali influenzano in misura notevole la sensibilità al sodio, in particolare un elevato tono simpatico, l'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRAA) e l'iperinsulinemia, elementi che si ritrovano congiuntamente nel soggetto obeso, in particolare in quello con adiposità addominale (15-20). Gli individui in sovrappeso ed obesi presentano un alterato “handling” renale del sodio, che predispone all'aumento della pressione arteriosa attraverso un aumentato riassorbimento tubulare di sodio e di acqua e un aumento compensatorio della velocità di filtrazione glomerulare (21). Una solida dimostrazione dell'effetto delle modificazioni del peso corporeo sulla sodio-sensibilità della pressione arteriosa fu fornita dagli studi di Rocchini e collaboratori in adolescenti obesi, la cui curva pressione-natriuresi era spostata nettamente a destra rispetto ad adolescenti magri, determinando così livelli di pressione arteriosa più alti per più alti livelli di assunzione di sale (22). Questi studi mostrarono che, dopo par-

ziale correzione del sovrappeso attraverso la restrizione calorica e l'incremento dell'esercizio fisico per alcune settimane, l'alterazione della curva pressione-natriuresi era quasi completamente corretta e la sodio-sensibilità della pressione arteriosa sostanzialmente ridotta (22). Una profonda alterazione della sodio-sensibilità della pressione arteriosa è stata descritta anche in pazienti con sindrome metabolica, che presentano a loro volta un aumentato riassorbimento renale di sodio, mediato da un aumento del tono simpatico, dall'iperinsulinemia e dall'attivazione del SRAA (23). Lo studio GENSALT, studio di intervento condotto su una popolazione adulta cinese, ha dimostrato che la riduzione dell'apporto sodico alimentare sortisce una riduzione dei valori pressori significativamente maggiore nei soggetti affetti da sindrome metabolica (24). La potente interazione tra sovrappeso, obesità e sodio-sensibilità della pressione arteriosa è aggravata dalla ripetuta constatazione che gli individui in sovrappeso o obesi tendono a consumare maggiori quantità di sale rispetto ai soggetti magri (25), almeno in parte in relazione al maggior apporto calorico: queste evidenze sperimentali forniscono una ragione plausibile per la interazione significativa osservata in alcuni studi prospettici tra consumo di sale e sovrappeso in relazione alla incidenza di eventi cardiovascolari (26).

Consumo di sale e arteriosclerosi: aspetti cellulari e molecolari

Il sistema di controllo maggiormente coinvolto nella risposta a variazioni del consumo di sale è il SRAA, la cui attività aumenta in risposta a riduzione dell'apporto sodico. Questa nozione è stata spesso usata per sostenere la possibile pericolosità della restrizione sodica (30). L'indica-

tore comunemente utilizzato per valutare la risposta del SRAA è l'attività reninica plasmatica (PRA). In realtà, analizzando attentamente la risposta della PRA alla riduzione del consumo di sale, è evidente che tale risposta è mediamente modesta laddove la riduzione del sale sia moderata, graduale e sostenuta nel tempo. Un'analisi di 28 trial clinici che hanno valutato l'effetto della moderata riduzione del consumo di sale in individui ipertesi o normotesi ha infatti dimostrato che, riducendo il consumo di sale da 161 a 87 mmol/die (da 9 a 5 grammi circa), i valori di PRA aumentavano soltanto da 1,17 a 1,55 ng/mL/h (31). Questo vale anche per la stimolazione, anch'essa molto enfatizzata, dell'attività simpatica nelle stesse condizioni (32). Questa osservazione è in sintonia con la nozione secondo la quale la curva che esprime la relazione tra apporto sodico e PRA è quasi piatta per consumi superiori a 120 mmol (ovvero 7 grammi di sale) al giorno e che un apporto sodico pari a 50 mmol (o 3 grammi di sale) sopprime la produzione di aldosterone quasi completamente (33). Queste evidenze cliniche e sperimentali indicano in sostanza che l'intervallo di apporto sodico intorno al quale l'azione di controllo del SRAA è massimamente efficace corrisponde di fatto a quello di una dieta basata sul consumo di cibi naturali, senza alcuna aggiunta di sale. Per diverse ragioni, d'altra parte, è riduttivo interpretare la risposta del SRAA al consumo di sale semplicemente in relazione all'aumento o alla diminuzione della PRA e dei livelli circolanti di aldosterone. In primo luogo, infatti, è noto da tempo che la deplezione sodica, mentre incrementa la produzione di angiotensina II attraverso la stimolazione del rilascio di renina, dall'altro abbassa l'affinità dei recettori per la stessa angiotensina II, così da temperarne notevolmente l'influenza sulla contrattilità

arteriolare e quindi sulla pressione arteriosa (27). In secondo luogo, va ricordato che la concentrazione di angiotensina II a livello della parete arteriosa è di molto superiore a quella sistemica e che, con una dieta ad alto contenuto di sale, i recettori specifici AT1 sono iper-espressi nel sistema cardiovascolare (ed altamente sensibili al bloccaggio selettivo dell'angiotensina II), la qual cosa ha condotto a ipotizzare che l'eccesso di sale favorisca direttamente lo sviluppo di danno d'organo mediato dall'aumentata attività del SRAA locale (28, 29) a dispetto della ridotta attività reninica plasmatica.

In relazione con quanto detto sopra e al di là dell'effetto sulla pressione arteriosa, diversi studi sperimentali hanno dimostrato forme di impatto "diretto" dell'eccesso di sodio sul processo aterosclerotico.

Uno studio condotto su ratti sodio-resistenti ha valutato il danno vascolare dopo somministrazione di deidrocorticosterone acetato (DOCA) (250 mg/kg) e di una soluzione all'1% di NaCl per 6 settimane, cui faceva seguito un periodo di sospensione di 4 settimane (34). Successivamente, il campione veniva diviso in due gruppi, l'uno posto a dieta iposodica (0,3% NaCl) e l'altro a dieta ricca in sodio (8% NaCl) per altre 8 settimane. Alla fine del periodo di osservazione tutti i ratti mantenuti ad elevato consumo di sodio, a differenza di quelli dell'altro gruppo, erano andati incontro ad infarto cerebrale, senza una sostanziale variazione dei valori pressori, stabili a partire dalla quinta settimana. I risultati dell'esperimento evidenziavano, quindi, una notevole accelerazione del danno vascolare in presenza di un più alto introito di sodio in maniera indipendente dalla pressione arteriosa. Un successivo esperimento condotto su ratti spontaneamente ipertesi per un periodo di 16 settimane confermava un accelerato processo

aterosclerotico con una dieta ad alto contenuto di sodio, ancora una volta in presenza di minime variazioni di pressione. In questo secondo studio l'ipertrofia carotidea riscontrata in relazione all'elevato consumo di sale in aggiunta a quella cardiaca si associava ad un maggior accumulo di matrice extracellulare (elastina e soprattutto collagene) e al blocco del recettore β_2 della bradichinina (35).

Un ruolo importante nella risposta all'eccesso di sale è verosimilmente esercitato dalle cellule endoteliali che sembrano funzionare da sensori delle variazioni dell'apporto sodico, generando un segnale di trasduzione che porta alla produzione di alcune molecole, quali il TGF- β_1 e il NOS3, attraverso modifiche della distensione cellulare (36, 37). In relazione anche alla sensibilità all'azione dell'aldosterone, l'endotelio sarebbe un regolatore cruciale del tono vascolare in risposta all'apporto di sodio alimentare. In un recente studio sperimentale condotto su cellule endoteliali umane in vitro, è stata valutata la deformabilità endoteliale in risposta a concentrazioni di sodio crescenti con la tecnica della *atomic force microscopy*. I risultati hanno mostrato che concentrazioni crescenti di sodio extracellulare aumentano progressivamente la rigidità endoteliale in presenza di aldosterone, laddove in presenza di un anti-aldosteronico la rigidità endoteliale non varia. È stato quindi ipotizzato che, in presenza di concentrazioni relativamente elevate di sodio extracellulare, il sodio venga trasportato all'interno della cellula attraverso i canali epiteliali del sodio e determina un incremento del tono muscolare mediato dalla ridotta deformazione "ritmica" delle cellule endoteliali, che a sua volta provoca una riduzione della produzione e del rilascio di ossido nitrico (38). La conferma "in vivo" dell'effetto negativo di un alto consumo di sodio sulla funzione

endoteliale è fornita da un recente studio condotto su un gruppo di soggetti normotesi obesi, nei quali la riduzione del consumo di sodio alimentare per un periodo di due settimane migliorava sensibilmente la espansibilità arteriosa endotelio-mediata in presenza di una modica riduzione dei valori pressori (39).

Consumo di sale e arteriosclerosi: aspetti fisiopatologici e clinici

La relazione fra pressione arteriosa e malattie cardiovascolari (MCV) è lineare e continua a partire da 115/75 mmHg: ciò significa che nella maggior parte dei Paesi a più avanzato sviluppo economico la maggior parte della popolazione adulta è a rischio relativamente aumentato di MCV. Alla luce delle evidenze già discusse risulta chiaro il ruolo dell'abuso di sale nello sviluppo di danno vascolare attraverso l'aumento della pressione arteriosa. Tuttavia, in aggiunta a questo percorso patogenetico, vi sono dimostrazioni crescenti non solo, come si è già detto, a livello cellulare e molecolare ma anche attraverso studi fisiopatologici e clinici, degli effetti nocivi dell'abuso di sale sul sistema cardiovascolare e renale, effetti che appaiono indipendenti e additivi rispetto a quelli esercitati attraverso l'incremento pressorio (*Figura 1*). In alcuni modelli sperimentali è risultato che un elevato consumo di sale promuove la produzione di radicali liberi dell'ossigeno e lo stress ossidativo (40) insieme all'aumento dell'aggregabilità piastrinica (41). Questi risultati sono corroborati dai rilievi di studi clinici che hanno mostrato effetti dannosi dell'elevato consumo di sale sulla massa ventricolare sinistra (42-44), sulla rigidità arteriosa (45) e sulla funzione renale (46, 47), conseguenze almeno in parte non spiegate dall'effetto sulla pressione arteriosa.

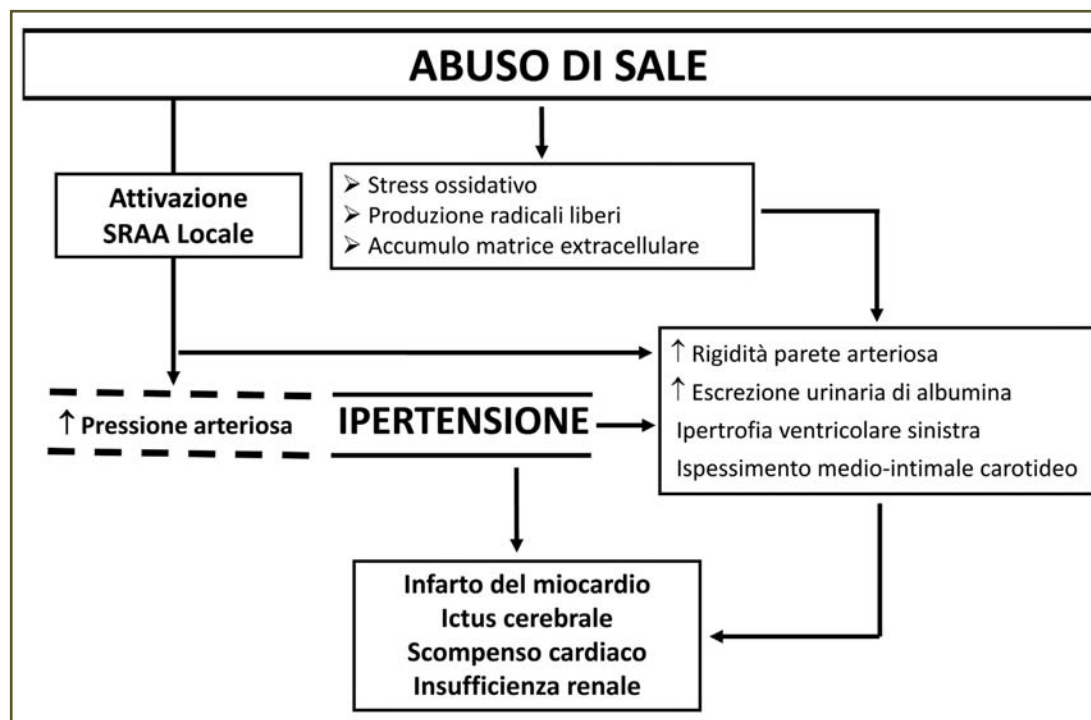


Figura 1 - Potenziali meccanismi coinvolti nella relazione tra consumo eccessivo di sale e danno aterosclerotico.

È noto che l'ipertrofia ventricolare sinistra, un importante predittore di morbilità e mortalità cardiovascolare, correla con elevati valori di pressione arteriosa (48). Tuttavia, studi di tipo osservazionale hanno mostrato una relazione positiva tra l'assunzione abituale di sale e la massa ventricolare sinistra anche indipendentemente dalla pressione arteriosa (42, 43, 49). In uno di questi studi l'escrezione urinaria di sodio delle 24 ore, l'espressione più fedele del consumo abituale di sale, era uno dei più forti predittori della massa ventricolare sinistra, l'aumento della massa risultando probabilmente dall'interazione tra più alti valori pressori, incremento relativo di volume e iperattività del SRAA locale (43). Un secondo lavoro, condotto su 120 individui di sesso maschile e femminile, che ha quantizzato il consumo di sale mediante un questionario alimentare, confermava que-

sta relazione, evidenziando un'interazione significativa tra consumo di sale e valori pressori rispetto alla ipertrofia cardiaca, mostrando cioè che un determinato incremento pressorio conduce ad un maggior incremento di massa ventricolare sinistra qualora si associ ad un consumo di sale più elevato (42). D'altra parte, uno studio di intervento ha dimostrato la possibilità di una riduzione della massa ventricolare sinistra in partecipanti ipertesi attraverso la riduzione dell'apporto sodico, in parte indipendentemente dalla riduzione della pressione arteriosa (49).

Anche l'intima e la media delle grandi arterie risultano specificamente sensibili alle variazioni dell'apporto sodico attraverso meccanismi indipendenti dalla pressione arteriosa (50). Un elevato consumo di sale appare associato a modificazioni rilevanti dell'endotelio e della matrice ex-

tracellulare con incremento della rigidità di parete a livello aortico. A questo riguardo, uno studio epidemiologico ha valutato la relazione tra consumo di sale e rigidità arteriosa in una popolazione adulta cinese, confrontando un gruppo residente in una zona ad alta urbanizzazione ed uno residente in una zona rurale (51). Un classico marker della rigidità arteriosa, la velocità dell'onda di polso, è risultato significativamente maggiore nella comunità urbana che presentava un consumo di sale più elevato rispetto agli abitanti della zona rurale, anche in questo caso in parte indipendentemente dalle differenze di pressione. In un altro studio condotto in Australia, la velocità dell'onda sfingica in soggetti normotesi che consumavano una dieta a basso sodio era significativamente più bassa in confronto a soggetti normotesi a consumo "normale", indipendentemente dai valori pressori (45). Uno studio longitudinale ha valutato le variazioni del diametro e della rigidità arteriosa sodio-indotte in pazienti di età media affetti da ipertensione lieve-moderata (60). In questo campione una dieta a ridotto contenuto di sodio conduceva alla riduzione dei valori pressori e ad un incremento di diametro dell'arteria brachiale. Risultati simili sono stati osservati in pazienti anziani con ipertensione sistolica isolata, nei quali è stata evidenziata un'associazione del consumo di sodio con la sensibilità barorecettoriale (52). È stato anche suggerito che una moderata riduzione del consumo di sale contribuisca alla riduzione della pressione centrale aortica (53) e migliori l'elasticità delle grandi arterie riducendo quindi la rigidità arteriosa (53, 54).

Microalbuminuria e proteinuria costituiscono a loro volta manifestazioni di danno vascolare a livello renale. Studi di popolazione hanno fornito chiara evidenza dell'associazione tra consumo abituale

di sale ed escrezione urinaria di albumina (46, 47), a sua volta predittore di insufficienza renale (55). Un recente lavoro condotto in pazienti ipertesi di origine africana ha mostrato che una moderata riduzione del consumo di sale riduceva significativamente l'escrezione urinaria di proteine (56). In un trial condotto in una popolazione di pazienti diabetici, la riduzione del consumo di sale potenziava l'effetto dei bloccanti del recettore dell'angiotensina II sulla proteinuria (57).

Il consumo di sale è anche un importante determinante dell'escrezione urinaria di calcio. Molti studi hanno dimostrato la diretta associazione tra il consumo abituale di sale e il rischio di sviluppare nefrolitiasi calcica (58) ed un trial randomizzato e controllato ha fornito la dimostrazione che una riduzione del consumo di sale con la dieta è efficace nel prevenire la recidiva di calcolosi (59).

È stato suggerito anche che un elevato introito di sale sia concausa indiretta di obesità promuovendo l'assunzione di bevande zuccherate, specialmente tra i giovani (60).

È stato obiettato che la riduzione del consumo di sale potrebbe favorire un aumento dei lipidi plasmatici. In realtà è vero che una riduzione drastica e repentina dell'apporto sodico attraverso la riduzione marcata del volume plasmatico può tradursi in un modesto ma significativo aumento della concentrazione dei lipidi plasmatici (61). Tuttavia, una riduzione moderata e graduale, come dimostrato da studi randomizzati e controllati, è esente da tali effetti (31). Diversi studi clinici randomizzati hanno analizzato inoltre gli effetti delle variazioni dell'apporto sodico sulla tolleranza al glucosio e sulla sensibilità all'insulina (62). Purtroppo anche in questo caso la maggior parte degli studi ha valutato l'effetto di una drastica e brusca riduzione di

sale di breve durata, risultando perciò irrilevanti rispetto alle raccomandazioni degli organi di salute pubblica in favore di una moderata e graduale riduzione protratta nel tempo. Alcuni studi randomizzati hanno mostrato infatti che una moderata riduzione a lungo termine non si associa ad alcun effetto significativo sulla tolleranza al glucosio o la sensibilità all'insulina (63).

Consumo di sale, morbilità e mortalità cardiovascolare: aspetti epidemiologici

Numerosi studi di coorte hanno valutato il ruolo predittivo del consumo di sale con la dieta rispetto al rischio di eventi cardio- e cerebrovascolari. I risultati di questi studi non sono univoci. Nel campione di popolazione di 11.629 uomini e donne partecipanti allo "Scottish Heart Health Study", seguiti per quasi 8 anni (64), un più alto consumo di sale, valutato attraverso un questionario alimentare, era associato significativamente ad un aumentato rischio di eventi coronarici nella popolazione femminile, con un trend positivo, ma non significativo, nella popolazione maschile. Risultati simili si ottenevano attraverso l'analisi dell'escrezione urinaria di sodio delle 24 ore (65). Al contrario, nel caso del Rotterdam Study, che valutò l'escrezione urinaria di sodio limitatamente alle ore notturne, non fu trovata alcuna relazione significativa con il rischio di morte per patologie cardiovascolari (66). Anche i risultati delle analisi condotte sui partecipanti al NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) sono risultati discordanti (67). Infatti, in una prima indagine su 11.348 soggetti di età compresa tra i 25 e i 75 anni, fu riportata una significativa associazione inversa tra consumo di sale e mortalità cardiovascolare, ma la relazione veniva meno correggendo

per l'apporto energetico. In una successiva analisi degli stessi dati, tuttavia, dopo esclusione dei partecipanti già affetti da patologie cardiovascolari, fu osservato che i soggetti con eccedenza ponderale, in presenza di un più alto consumo di sale, presentavano un più alto rischio di morte per patologie coronariche e cardiovascolari totali (68). Infine, nello studio NHANES II, con follow-up di circa 13 anni, fu riscontrato che un consumo di sodio inferiore a 2.300 mg al giorno rispetto ad un consumo maggiore, era associato ad una più elevata mortalità per eventi cardiovascolari in toto, pur in assenza di associazione significativa del consumo di sale con le mortalità per ictus o per patologie coronariche considerate separatamente (69). Come risultato di un ulteriore studio condotto in Finlandia tra il 1982 ed il 1995, fu riportato che ogni aumento di 100 mmol di escrezione urinaria di sodio era associato ad una più alta incidenza di patologia coronarica, morte per patologia coronarica o una più alta incidenza di morti per patologie cardiovascolari (70).

Il TOHP I e TOHP II sono *trials* di intervento che si ponevano l'obiettivo di valutare l'effetto della terapia non farmacologica sulla pressione arteriosa e sul rischio di eventi cardiovascolari. In essi, un gruppo di partecipanti è stato sottoposto ad una moderata restrizione sodica (71, 72). Nel corso dello studio fu evidenziata una significativa riduzione dei valori pressori. In una seconda fase di osservazione, dopo un periodo che andava da 10 a 15 anni nel corso del quale i partecipanti non erano più sottoposti ad alcun tipo di intervento attivo, l'incidenza di patologie cardiovascolari risultò significativamente minore nel gruppo che inizialmente aveva ridotto il consumo di sale con la dieta rispetto al gruppo di controllo (73).

In letteratura, inoltre, sono presenti an-

che molti studi che hanno valutato l'effetto del consumo di sale sulla incidenza di eventi cerebrovascolari. Tra questi, uno studio condotto su circa 8.000 soggetti di origine giapponese e di età 45-68 anni, dopo 10 anni di follow-up, non fornì alcuna evidenza di una relazione tra consumo di sale e rischio di ictus (74). Viceversa, un altro studio condotto a Taiwan, su poco più di 8.000 individui di entrambi i sessi seguiti per 4 anni, dimostrò che un alto consumo di sale al basale era associato ad un maggior rischio di ictus (75). He et al., in aggiunta alla dimostrazione dell'interazione tra eccedenza ponderale e consumo di sale sul rischio cardiovascolare totale, hanno confermato la relazione positiva tra sovrappeso e morbilità e mortalità per ictus cerebrale nella stessa popolazione

(68). Infine nel Takayama Study, uno studio prospettico condotto in Giappone, che incluse circa 30.000 partecipanti di sesso maschile e femminile, dopo aver escluso gli individui con patologie cardiovascolari e dopo 7 anni di follow-up, fu dimostrato che coloro che si trovavano nel terzile più alto di consumo abituale di sale presentavano un maggior rischio di morte per ictus (76). Questa relazione risultava più forte negli uomini che nelle donne ed in generale nei partecipanti con IMC superiore a 23.

Una rassegna sistematica degli studi prospettici disponibili ha dimostrato di recente inequivocabilmente una diretta e significativa associazione tra un più alto consumo di sale e il rischio di ictus ma anche, più in generale, di malattia cardiovas-

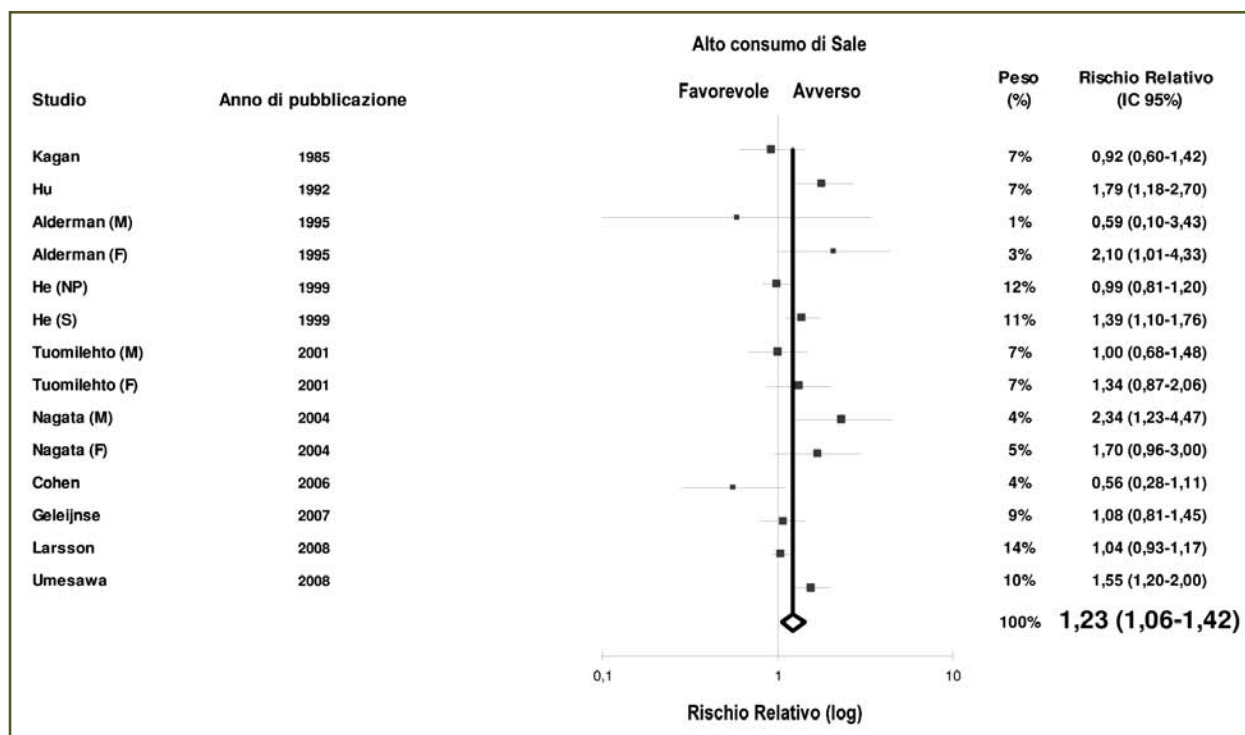


Figura 2 - Rischio di eventi cerebrovascolari associato ad una maggiore assunzione di sale rispetto ad una minore assunzione, in 14 coorti (10 studi). Partecipanti totali: 154.282; numero di eventi: 5.346. I risultati sono espressi come Rischio Relativo (RR) e Intervalli di Confidenza al 95% (IC 95%). M = coorte maschile, F = coorte femminile, NP = coorte con peso normale, S = coorte con sovrappeso (modificato da ref. 77).

scolare (77). Lo studio ha valutato l'effetto del consumo abituale di sale con la dieta ed il rischio cardiovascolare, includendo 13 studi, pubblicati tra il 1998 ed il 2008, con la partecipazione di circa 170.000 soggetti e oltre 11.000 eventi vascolari. Dopo un follow-up che andava da un minimo di 3,5 ad un massimo di 19 anni, una differenza di circa 5 g di sale al giorno è risultata associata ad una differenza rispettivamente del 23% e del 17% nel rischio di ictus e MCV totali (Figura 2 e 3). L'associazione osservata si riferisce ad una differenza nell'assunzione di sale vicina alle reali condizioni di vita e coerente con le raccomandazioni dell'OMS e delle principali linee guida nazionali e internazionali. Questi risultati supportano le attuali raccomandazioni di ridurre sostanzialmente

il consumo di sale per la prevenzione delle patologie cardiovascolari.

Conclusioni e prospettive

L'evidenza disponibile attraverso una serie molto ampia di studi di varia tipologia è a favore di un legame di tipo causale tra abuso alimentare di sale e arteriosclerosi, non soltanto attraverso gli accertati effetti dell'abuso di sale sulla pressione arteriosa, ma anche, indipendentemente da questi ultimi, attraverso l'aumento dello stress ossidativo, l'alterazione della funzione endoteliale, la stimolazione di reazioni infiammatorie e profibrotiche e la compromissione della espansibilità della parete arteriosa (Tabella 1). Tutti questi effetti nel loro insieme spiegano l'incremento

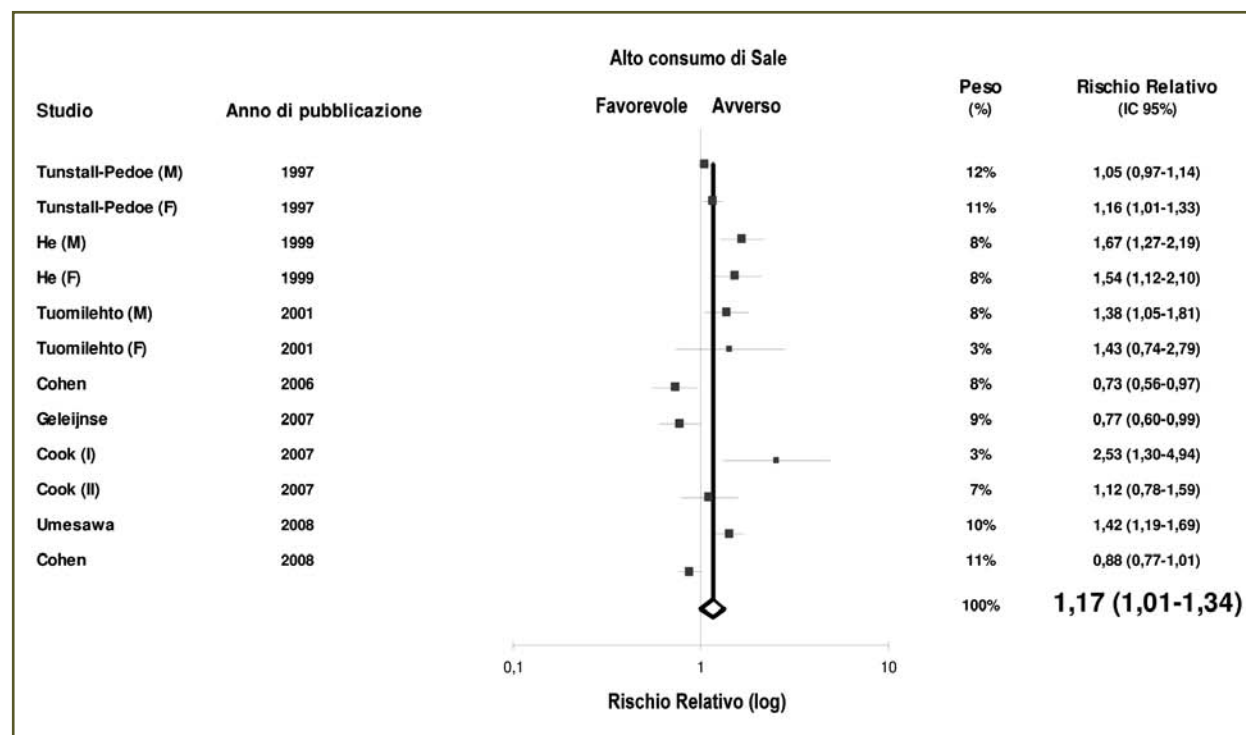


Figura 3 - Rischio di eventi cardiovascolari associato ad un più alto consumo di sale rispetto ad uno più basso. Popolazione totale 12 coorti (8 studi): 101.996; numero di eventi: 5.044. I risultati sono espressi come Rischio Relativo (RR) e Intervalli di Confidenza al 95% (IC 95%). M = coorte maschile, F = coorte femminile. (modificato da ref. 77).

Tabella I - Tipi di studi che hanno valutato l'effetto del consumo di sodio sulla pressione arteriosa e le malattie cardiovascolari.

	RCT	Studi di coorte	Studi ecologici	Studi sperimentali
Pressione arteriosa	x		x	x
Danno cardiovascolare sub-clinico	x	x		x
Eventi cardiovascolari		x	x	

del rischio cardiovascolare sia in termini di morbilità che di mortalità evidenziato in numerosi studi prospettici e confermato di recente da una meta-analisi di questi ultimi (77). Essendo le patologie cardiovascolari la prima causa di morte nei soggetti oltre i 60 anni e la seconda nei soggetti di età compresa tra 15 e 59 anni (78) e in considerazione della relazione causale e progressiva tra pressione arteriosa e incidenza di malattie cardiovascolari a partire già da 115 mmHg di pressione sistolica (79), è ragionevole attendersi un beneficio significativo dalla riduzione del consumo di sale sul rischio di eventi cardiovascolari. Secondo un recente rapporto della World Heart Federation, il numero totale di morti per ictus nel mondo è pari ad oltre 5,5 milioni e il numero totale di morti per eventi cardiovascolari è vicino ai 17.5 milioni per anno (80). In base a questi dati e ai risultati determinati dalla meta-analisi precedentemente discussa (77), ad una riduzione del consumo di sale pari a 5 grammi al giorno potrebbe conseguire una riduzione di circa 1.250.000 morti per ictus e di circa 3.000.000 di morti per eventi cardiovascolari in toto su scala globale per anno.

Nella maggior parte delle nazioni occidentali il consumo di sale è vicino ai 10 grammi al giorno (e molto più alto in diverse nazioni dell'Europa orientale), in pratica il doppio rispetto alle raccomandazioni dell'OMS. L'obiezione sollevata da alcuni che l'evidenza diretta dell'impatto

della riduzione del consumo abituale di sale sulla morbilità e mortalità cardiovascolare attraverso uno studio d'intervento controllato e randomizzato non è a tutt'oggi disponibile ha una risposta incontrovertibile nell'impossibilità di condurre uno studio simile in virtù della lunghissima durata di osservazione necessaria, della elevata numerosità del campione, della difficoltà nelle condizioni attuali di mantenere un grosso numero di soggetti a dieta iposodica controllata per un tempo così lungo, della difficoltà di raccogliere un budget che copra i costi molto elevati di un simile trial e, non ultimo, nella esistenza di problemi di ordine etico nel mantenere un gruppo di controllo a dieta ad elevato contenuto di sale per molti anni alla luce delle prove già raccolte dei danni causati da questa pratica. Esistono d'altra parte già diverse evidenze in favore della fattibilità di una strategia di riduzione del consumo di sale (81, 82) e numerosi dati in favore di un rapporto costo-beneficio favorevole (83-85). Un recente studio relativo alla popolazione residente negli Stati Uniti ha quantizzato il beneficio in un "risparmio" compreso tra i 10 e i 24 miliardi di dollari l'anno per una riduzione media di 3 grammi di sale al giorno a livello della popolazione generale (86). Altri studi forniscono stime sostanzialmente in accordo con queste ultime (87-89).

In prospettiva, appare dunque altamente raccomandabile un impegno concordato

to dei governi nel promuovere una strategia di riduzione graduale del consumo di sale a livello dell'intera popolazione, concentrando i maggiori sforzi nelle campagne di informazione atte a modificare responsabilmente l'orientamento dei consumatori in questa direzione e nella apertura di negoziati sistematici con l'industria alimentare aventi l'obiettivo di pervenire ad una progressiva riduzione del contenuto di sale nell'intera gamma di prodotti disponibili sul mercato.

Elenco degli argomenti trattati

- Il consumo di sale risulta molto elevato nella popolazione globale.
- L'abuso alimentare di sale è associato in modo causale ai valori di pressione arteriosa media, all'incremento medio della pressione arteriosa con l'età e alla prevalenza di ipertensione nella popolazione.
- Numerose evidenze sperimentali ed epidemiologiche dimostrano una relazione diretta tra consumo di sale, danno aterosclerotico e rischio di eventi cardiovascolari, in parte anche indipendentemente dai valori pressori.
- I dati disponibili suggeriscono che l'impatto sociale ed economico della riduzione del consumo di sale con la dieta a livello di popolazione debba essere molto favorevole.

Bibliografia

1. Cordain L, Eaton SB, Miller JB, et al. The paradoxical nature of huntergatherer diets: meat-based, yet non-atherogenic. *Eur J Clin Nutr.* 2002; 56 (Suppl. 1): S42-S52.
2. Eaton SB, Konner M. Paleolithic nutrition. A consideration of its nature and current implications. *N Engl J Med.* 1985; 312: 283-89.
3. Leclercq C, Ferro-Luzzi A. Total and domestic consumption of salt and their determinants in three regions of Italy. *Eur J Clin Nutr.* 1991; 45: 151-9.
4. World Health Organization. Reducing salt intake in populations: report of a WHO forum and technical meeting. WHO Geneva 2007; 1-60 (ISBN 978 92 4 1595377).
5. He FJ, MacGregor GA. A comprehensive review on salt and health and current experience of worldwide salt reduction programmes. *J Hum Hypertens.* 2009; 23: 363-84.
6. 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.
7. Hofman A, Hazelbrock A, Valkenburg HA. A randomized trial of sodium intake and blood pressure in newborn infants. *JAMA.* 1983; 250: 370-3.
8. Geleijnse JM, Hofman A, Witteman JCM, et al. Long-term effects of neonatal sodium restriction on blood pressure. *Hypertension.* 1997; 29: 913-7.
9. He FJ, Mac Gregor GA. Importance of salt in determining blood pressure in children: meta-analysis of controlled trials. *Hypertension.* 2006; 48: 861-9.
10. Denton D, Weisinger R, Mundy NI, et al. The effect of increased salt intake on blood pressure of chimpanzees. *Nat Med.* 1995; 1: 1009-16.
11. Svetkey LP, Sacks FM, Obarzanek E, et al. The DASH Diet, Sodium Intake and Blood Pressure Trial (DASH-sodium): rationale and design. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *J Am Diet Assoc.* 1999; 99 (Suppl. 8): S96-104.
12. He FJ, Mac Gregor GA. Effect of longer-term modest salt reduction on blood pressure. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2004, Issue 1. Art. No.: CD004937.
13. Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S, et al. Effects of Dietary Sodium Reduction on Blood Pressure in Subjects With Resistant Hypertension Results From a Randomized Trial. *Hypertension.* 2009; 54: 475-81.
14. Strazzullo P, Galletti F, Dessì-Fulgheri P, et al. on behalf of the salt-sensitivity Study Group of the Italia Society of Hypertension: Prediction and consistency of blood pres-

- sure salt-sensitivity as assessed by a rapid volume expansion and contraction protocol. *J Nephrol.* 2000; 13: 46-53.
15. Siani A, Guglielmucci G, Farinaro E, et al. Increasing evidence for the role of salt and salt-sensitivity in hypertension. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2000; 10: 93-100.
 16. Strazzullo P, Barbato A, Vuotto P, et al. Relationships between salt-sensitivity of blood pressure and sympathetic nervous system activity: a short review of evidence. *Clin Exp Hypertens.* 2001; 23: 25-33.
 17. Strazzullo P, Galletti F, Barba G. Altered renal handling of sodium in human hypertension: short review of the evidence. *Hypertens.* 2003; 41: 1000-5.
 18. Galletti F, Ferrara I, Stinga F, et al. Evaluation of a rapid protocol for the assessment of salt sensitivity against the blood pressure response to dietary sodium chloride restriction. *Am J Hypertens.* 1997; 10: 462-6.
 19. Galletti F, Strazzullo P, Ferrara I et al. NaCl sensitivity of essential hypertensive patients is related to insulin resistance. *J Hypertens.* 1997; 15: 1485-91.
 20. Vecchione C, Morisco C, Fratta L, et al. Dietary sodium restriction impairs endothelial effect of insulin. *Hypertens.* 1998; 31: 1261-5.
 21. Strazzullo P, Barba G, Cappuccio FP, et al. Altered renal sodium handling in men with abdominal adiposity and insulin resistance: a link to hypertension. *Journal of Hypertension.* 2001; 19: 2157-64.
 22. Rocchini AP, Key J, Bondie D, et al. The effect of weight loss on the sensitivity of blood pressure to sodium in obese adolescents. *N Engl J Med.* 1989; 321 (9): 580-5.
 23. Strazzullo P, Barbato A, Galletti F, et al. Abnormalities of renal sodium handling in the metabolic syndrome. Results of the Olivetti Heart Study. *J Hypertens.* 2006; 24(8):1633-9.
 24. Chen J, Gu D, Huang J, et al. Metabolic syndrome and salt sensitivity of blood pressure in non-diabetic people in China: a dietary intervention study. *Lancet.* 2009; 373: 829-35.
 25. Venezia A, Barba G, Russo O, et al. Dietary sodium intake in a sample of adult male population in southern Italy: results of the Olivetti Heart Study. *Eur J Clin Nutr.* 2010; 64 (5): 518-24.
 26. He J, Ogden LG, Vupputuri S, et al. Dietary sodium intake and subsequent risk of cardiovascular disease in overweight adults. *JAMA.* 1999; 282: 2027-34.
 27. Brunner HR, Chang P, Wallach R, et al. Angiotensin II vascular receptors: their avidity in relationship to sodium balance, the autonomic nervous system, and hypertension. *J Clin Invest.* 1972; 51: 58-67.
 28. Nickenig G, Strehlow K, Roeling J, et al. Salt induces vascular AT1 receptor overexpression in vitro and in vivo. *Hypertension.* 1998; 31: 1272-7.
 29. Frohlich ED. The salt conundrum: a hypothesis. *Hypertension.* 2007; 50: 161-6.
 30. McCarron DA, Druke TB, Stricker EM. Science trumps politics: urinary sodium data challenge US dietary sodium guideline. *Am J Clin Nutr.* 2010; 92: 1005-6.
 31. 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: 761-70.
 32. Beckmann SL, Os I, Kjeldsen SE, et al. Effect of dietary counselling on blood pressure and arterial plasma catecholamines in primary hypertension. *Am J Hypertens.* 1995; 8: 704-11.
 33. Laragh JH, Baer L, Brunner HR, et al. Renin, angiotensin and aldosterone system in pathogenesis and management of hypertensive vascular disease. *Am J Med.* 1972; 52: 633-52.
 34. Tobian L, Hanlon S. High sodium chloride diets injure arteries and raise mortality without changing blood pressure. *Hypertension.* 1990; 15: 900-3.
 35. Partovian C, Benetos A, Pommies JP, et al. Effects of a chronic high-salt diet on large artery structure: role of endogenous bradykinin. *Am J Physiol.* 1998; 274: H14230-H14238.
 36. Sanders PW. Salt intake, endothelial cell signaling, and progression of kidney disease. *Hypertension.* 2004; 43: 142-6.
 37. Zineh I, Beitelshes AL, Haller MJ. NOS3 polymorphisms are associated with arterial stiffness in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2007; 30: 689-93.

38. Oberleithner H, Riethmuller C, Schillers H, et al. Plasma sodium stiffens vascular endothelium and reduces nitric oxide release. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007; 104: 16281-6.
39. Dickinson KM, Keogh JB, Clifton PM. Effects of a low-salt diet on flow-mediated dilatation in humans. *Am J Clin Nutr*. 2009; 89(2): 485-90.
40. Koga Y, Hirooka Y, Araki S, et al. High salt intake enhances blood pressure increase during development of hypertension via oxidative stress in rostral ventrolateral medulla of spontaneously hypertensive rats. *Hypertens Res*. 2008; 31(11): 2075-83.
41. Somova L, Mufunda J. Platelet activity and salt sensitivity in the pathogenesis of systemic (essential) hypertension in black Africans. *Clin Exp Hypertens*. 1993; 15: 781-96.
42. Kupari M, Koskinen P, Virolainen J. Correlates of left ventricular mass in a population sample aged 36 to 37 years. Focus on lifestyle and salt intake. *Circulation*. 1994; 89:1041-50.
43. Schmieder RE, Messerli FH, Garavaglia GE, Nunez BD. Dietary salt intake. A determinant of cardiac involvement in essential hypertension. *Circulation*. 1988; 78: 951-6.
44. du Calair G, Ribstein J, Daures JP, Mimran A. Sodium and left ventricular mass in untreated hypertensive and normotensive subjects. *Am J Physiol*. 1992; 263 (1 Pt 2): H177-H181.
45. Avolio AP, Clyde KM, Beard TC, et al. Improved arterial distensibility in normotensive subjects on a low salt diet. *Arteriosclerosis*. 1986; 6: 166-9.
46. du Calair G, Ribstein J, Mimran A. Dietary sodium and target organ damage in essential hypertension. *Am J Hypertens*. 2002; 15: 222-9.
47. Verhave JC, Hillege HL, Burgerhof JG et al. Sodium intake affects urinary albumin excretion especially in overweight subjects. *J Intern Med*. 2004; 256: 324-30.
48. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med*. 1990; 322: 1561-6.
49. Jula AM, Karanko HM. Effects on left ventricular hypertrophy of long-term nonpharmacological treatment with sodium restriction in mild-to-moderate essential hypertension. *Circulation*. 1994; 89: 1023-31.
50. Safar ME, Thuilliez C, Richard V, Benetos A. Pressure-independent contribution of sodium to large artery structure and function in hypertension. *Cardiovasc Res*. 2000; 46: 269-76.
51. 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: 202-10.
52. 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.
53. He FJ, Marciniak M, Visagie E, et al. Effect of Modest Salt Reduction on Blood Pressure, Urinary Albumin, and Pulse Wave Velocity in White, Black, and Asian Mild Hypertensives. *Hypertension*. 2009; 54(3): 482-8.
54. Seals DR, Tanaka H, Clevenger CM, et al. Blood pressure reductions with exercise and sodium restriction in postmenopausal women with elevated systolic pressure: role of arterial stiffness. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38: 506-13.
55. Arnlöv J, Evans JC, Meigs JB, et al. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart study. *Circulation*. 2005; 112: 969-75.
56. Swift PA, Markandu ND, Sagnella GA, et al. Modest salt reduction reduces blood pressure and urine protein excretion in black hypertensives: a randomized control trial. *Hypertension*. 2005; 46: 308-12.
57. Houlihan CA, Allen TJ, Baxter AL, et al. A low-sodium diet potentiates the effects of losartan in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002; 25: 663-71.
58. Cappuccio FP, Kalaitzidis R, Duneclift S, et al. Unravelling the links between calcium excretion, salt intake, hypertension, kidney stones and bone metabolism. *J Nephrol*. 2000; 13: 169-77.

59. Borghi L, Schianchi T, Meschi T, et al. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med.* 2002; 346: 77-84.
60. He FJ, Markandu ND, Sagnella GA, MacGregor GA. Effect of salt intake on renal excretion of water in humans. *Hypertension.* 2001; 38: 17-320.
61. Ruppert M, Overlack A, Kolloch R, et al. Neurohormonal and metabolic effects of severe and moderate salt restriction in non-obese normotensive adults. *J Hypertens.* 1993; 11 (7): 3-749.
62. Townsend RR, Kapoor S, McFadden CB. Salt intake and insulin sensitivity in healthy human volunteers. *Clin Sci. (London)* 2007; 113: 141-8.
63. Meland E, Laerum E, Aakvaag A, et al. Salt restriction: effects on lipids and insulin production in hypertensive patients. *Scand J Clin Lab Invest.* 1997; 57: 501-5.
64. Tunstall-Pedoe H, Woodward M, Tavendale R, et al. 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: 722-9.
65. Hooper L, Bartlett C, Davey Smith G, et al. Systematic review of long term effects of advice to reduce dietary salt in adults. *BMJ.* 2002; 325: 628.
66. Geleijnse JM, Witteman JC, Stijnen T, et al. Sodium and potassium intake and risk of cardiovascular events and all-cause mortality: the Rotterdam Study. *Eur J Epidemiol.* 2007; 22 (11): 763-70.
67. Alderman MH, Cohen H, Madhavan S. Dietary sodium intake and mortality: the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I). *Lancet.* 1998; 351 (9105): 781-5.
68. He J, Ogden LG, Vupputuri S, et al. Dietary sodium intake and subsequent risk of cardiovascular disease in overweight adults. *JAMA.* 1999; 282(21): 2027-34.
69. Cohen HW, Hailpern SM, Fang J, et al. Sodium intake and mortality in the NHANES II follow-up study. *Am J Med.* 2006; 119 (3): 275.e7-14.
70. Tuomilehto J, Jousilahti P, Rastenyte D, et al. Urinary sodium excretion and cardiovascular mortality in Finland: a prospective study. *Lancet.* 2001; 357: 848-51.
71. TOHP I 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: 1213-20.
72. TOHP II 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. The trials of hypertension prevention collaborative research group. *Arch Intern Med.* 1997; 157: 657-67.
73. Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E, et al. Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP) *BMJ.* 2007; 334 (7599): 885.
74. Kagan A, Popper JS, Rhoads GG, et al. Dietary and other risk factors for stroke in Hawaiian Japanese men. *Stroke.* 1985; 16: 390-6.
75. Hu HH, Sheng WY, Chu FL, et al. Incidence of stroke in Taiwan *Stroke.* 1992; 23: 1237-41
76. Nagata C, Takatsuka N, Shimizu N, et al. Sodium intake and risk of death from stroke in Japanese men and women. *Stroke.* 2004; 35 (7): 1543-7.
77. Strazzullo P, D'Elia L, Kandala NB, Cappuccio FP. Salt intake, stroke, and cardiovascular disease: meta-analysis of prospective studies. *BMJ.* 2009; 339: b4567.
78. World Health Organization. The World Health Report, 2002 - Reducing risks Promoting Healthy Life. Geneva, World Health Organization, 2002.
79. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. 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.
80. World Health Organization. The World Health Report 2004 - Changing History. Geneva, World Health Organization, 2004.

81. Forte JG, Miguel JM, Miguel MJ et al. Salt and blood pressure: a community trial. *J. Hum. Hypertens.* 1989; 3: 179-84.
82. Laatikainen T, Pietinen P, Valsta L, et al. Sodium in the Finnish diet: 20-year trends in urinary sodium excretion among the adult population. *Eur J Clin Nutr.* 2006; 60: 965-70.
83. Selmer RM, Kristiansen IS, Haglerod A et al. Cost and health consequences of reducing the population intake of salt. *J Epidemiol Community Health.* 2000; 54: 697-702.
84. Murray CJ, Lauer JA, Hutubessy RC, et al. 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.
85. Asaria P, Chisholm D, Mathers C, et al. Chronic disease prevention: health effects and financial costs of strategies to reduce salt intake and control tobacco use. *Lancet.* 2007; 370: 2044-53.
86. Bibbins-Domingo K, Chertow GM, Coxson PG, et al. Projected effect of dietary salt reductions on future cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2010; 362: 590-9.
87. Palar K, Sturm R. Potential societal savings from reduced sodium consumption in the US adult population. *Am J Health Promot.* 2009; 24: 49-57.
88. Dall TM, Fulgoni VL 3rd, Zhang Y, et al. Potential health benefits and medical cost savings from calorie, sodium, and saturated fat reductions in the American diet. *Am J Health Promot.* 2009; 23: 412-22.
89. Labarthe D, Wang G. Cost-effectiveness of salt reduction interventions. In: *Creating an enabling environment for population based salt reduction strategies.* WHO-FSA joint meeting; London; July 2010.