

A importância do sal na origem da hipertensão

The role of salt on the origin of hypertension

Maria Teresa Nogueira Bombig¹, Yoná Afonso Francisco¹, Carlos Alberto Machado¹

RESUMO

A alta ingestão de sódio na dieta está associada ao desenvolvimento da hipertensão arterial. Alguns indivíduos são particularmente sensíveis ao sódio na dieta, sendo chamados de “sal sensíveis”. Estes obtêm maior grau de redução na pressão arterial (PA) com a restrição de sódio na dieta. Entretanto, a redução do sódio na dieta pode reduzir a PA tanto em hipertensos quanto em normotensos e melhorar a resposta à maioria das terapias anti-hipertensivas. Além da redução das cifras pressóricas, a redução do sódio na dieta pode reduzir o risco de doença cardiovascular. Portanto, recomenda-se reduzir a ingestão de sódio na dieta para todos os hipertensos. Metas razoáveis de redução diária na ingestão de sódio nas diretrizes atuais são < 100 meq/dia (2,3 g de sódio ou 6 g de sal – cloreto de sódio [1 g de sódio = 44 meq; 1 g de cloreto de sódio contém 17 meq de sódio]). Na população geral, recomenda-se a redução do sódio na dieta com objetivo de prevenir a hipertensão e reduzir o risco de eventos cardiovasculares adversos.

PALAVRAS-CHAVE

Hipertensão; sódio; cloreto de sódio; dieta hipossódica.

ABSTRACT

High sodium intake is associated with hypertension development. Some individuals are particularly sensitive to sodium in their diet, and are called “salt sensitive”. These individuals obtain greater reduction levels in blood pressure when lowering the intake of salt in their diet. Nevertheless, the reduction in sodium intake can reduce blood pressure in hypertensive and normotensive subjects. Besides, there is an improvement in the response to most antihypertensive therapies and a decrease in the risk of cardiovascular disease. Therefore, it is recommended to reduce the intake of sodium for all hypertensive patients. The reasonable targets for reduction of daily sodium intake in the current guidelines are < 100 meq/day (2.3 g of sodium or 6 g of salt – sodium chloride [1 g of sodium = 44 meq, 1 g of sodium chloride contains 17 meq of sodium]). In general population, the reduction in sodium intake is recommended to prevent hypertension and reduce the risk of adverse cardiovascular events.

KEYWORDS

Hypertension; sodium; sodium chloride; diet, sodium-restricted.

INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial da Saúde, a hipertensão arterial (HA) é o principal fator de risco para as doenças crônicas não transmissíveis. Evidências científicas mostram que pequenas reduções na pressão arterial (PA) têm grande impacto na redução da morbidade e da mortalidade cardiovascular.¹

Na abordagem não farmacológica da HA, a redução de sal é uma das mais importantes intervenções, pois, ao reduzir a ingestão de sódio para 2 g/dia ou cloreto de sódio para 5 g/dia, pode-se obter uma redução da PA de 2 a 8 mmHg.²

A associação entre uma dieta rica em sódio e sua excreção urinária como fator etiológico primário da HA em humanos é antiga.³ Evidências epidemiológicas demonstram haver uma correlação direta entre a magnitude da ingestão de sódio na dieta e o aumento da prevalência de HA. Populações com ingestões pequenas de sódio praticamente não apresentam hipertensão.⁴

A HA é observada principalmente em sociedades nas quais a quantidade média ingerida de sódio excede 100 meq ao dia (2,3 g de sódio); porém, é infrequente em sociedades com médias de ingestão menores do que 50 meq ao

dia (1,2 g de sódio).^{5,6} Essas observações sugerem que o desenvolvimento de hipertensão requer níveis limiares de ingestão de sódio e esse efeito parece ser independente de outros fatores de risco para hipertensão, como, por exemplo, a obesidade.

Além do sódio, o cloreto (que acompanha o sódio no sal) também parece ser importante na patogênese da hipertensão primária.⁷ Aumentando-se a ingestão de cloreto de sódio em pacientes sensíveis ao sódio, ocorre expansão de volume e aumento da pressão, enquanto que esses achados não são observados quando o sódio é dado associado a outro ânion (citrato) ou outro cátion (amônia).⁷

A redução da quantidade ingerida de sal de 170 para 100 meq por dia diminui a média pressórica de adultos normotensos em 2/1 mmHg e de adultos hipertensos em 5/3 mmHg, aproximadamente.⁸ Entretanto, no decorrer de 30 anos, a queda pressórica poderia ser até maior, em parte, devido à restrição do sal minimizar a elevação normal da pressão associada com a idade.⁵ O estudo INTERSALT demonstrou claramente que a redução na ingestão de sódio reduz a PA em hipertensos e normotensos.^{4,9}

Na relação entre a PA e o sódio, estão envolvidos fatores hemodinâmicos e não hemodinâmicos, que induzem mecanismos cardiovasculares adversos. Evidências sugerem que o sal pode relacionar-se com hipertrofia de cardiomiócitos e acúmulo exagerado de colágeno dentro da matriz extracelular, pelo menos em parte, independentemente da carga hemodinâmica.¹⁰⁻¹⁴

Os estudos *in vitro* têm dado suporte ao conceito de que o sal pode ter uma influência direta no crescimento do miocárdio.¹⁵ Foi observado que, em culturas de mioblastos cardíacos e de células musculares lisas de vasos, a concentração elevada de sódio induziu hipertrofia, promovendo síntese proteica e impedindo a degradação de proteína. Parece, portanto, que o consumo de sal excessivo, além de aumentar a PA, pode afetar negativamente a estrutura e a função cardiovascular diretamente ou por meio da interação local com hormônios de crescimento e vários outros fatores.¹⁶

SENSIBILIDADE AO SAL

A resposta da PA às variações na ingestão de sal é conhecida como sensibilidade ao sal. O grau de modificação da PA após mudanças abruptas na ingestão de sal varia consideravelmente de indivíduo para indivíduo e no mesmo indivíduo testado em diferentes momentos.¹⁷

A sensibilidade ao sal também aumenta com a idade e é mais marcante em afro-americanos, obesos e pacientes com síndrome metabólica (SM) ou doença renal crônica (DRC).^{17,18} Assim, o excesso na ingestão de sal ao longo de muitos anos

provavelmente pode exercer papel maior no desenvolvimento da hipertensão nesses grupos.

Normotensos sensíveis ao sal podem ser mais propensos a desenvolver HA. Em estudo com média de seguimento de 15 anos, houve aparecimento de hipertensão em 14 de 16 casos considerados originalmente "sal sensíveis", comparados com 10 de 20 originalmente considerados não "sal sensíveis".¹⁹

Os mecanismos de sensibilidade ao sal não estão ainda completamente entendidos. Anormalidades na formulação sódio e/ou cloreto podem levar à expansão de volume e hipertensão. Em comparação, a menor ativação do mecanismo renina-aldosterona pode explicar a maior queda na PA com redução na ingestão de sódio entre idosos, afro-americanos e pacientes com DRC.

A excreção renal de sódio prejudicada pode levar inicialmente à expansão de volume e, depois, à hipertensão.²⁰ Essa elevação da pressão pode ser vista como fisiologicamente apropriada, dado que o aumento associado na pressão de perfusão renal pode, via fenômeno da natriurese pressórica, melhorar diretamente a excreção de sódio e restaurar a volemia normal. Indivíduos normais podem excretar uma carga de sódio sem elevação da pressão pela supressão da liberação de renina e aumento do peptídeo natriurético atrial.

Os mecanismos da reabsorção aumentada do sódio não estão bem entendidos. Possibilidades incluem atividade aumentada da troca Na-H no túbulo proximal, um co-transportador Na-K-2Cl na alça ascendente, um co-transportador Na-Cl no túbulo distal e o canal epitelial de sódio no ducto coletor.²¹

Evidências em camundongos transgênicos e ratos hipertensos sensíveis ao sódio sugerem que anormalidades na permuta bidirecional de sódio/cálcio resultam em entrada aumentada de cálcio dentro do músculo liso vascular em resposta à ingestão excessiva de sódio. A entrada aumentada de cálcio provoca vasoconstrição e hipertensão.²²

Algumas evidências sugerem que a PA aumentada proveniente da sensibilidade ao sódio resulta diretamente de prejuízo da dilatação vascular. Um estudo com 23 pacientes afro-descendentes normotensos comparou os efeitos da perda de sódio entre aqueles que eram sódio sensíveis ou resistentes.²³ Durante a sobrecarga de sódio, pacientes sódio sensíveis e não sensíveis tiveram alterações semelhantes no balanço de sódio, peso corporal, volume plasmático e rendimento cardíaco, embora aqueles não sensíveis tivessem grande redução da resistência vascular sistêmica e o grupo sódio sensível não. Isso poderia ser devido, em parte, ao aumento da dimetilarginina assimétrica (inibidora do relaxamento vascular endógeno), induzido pela sobrecarga de sódio.²⁴ Em pacientes resistentes

ao sódio, a sobrecarga de sódio não produziu efeito na dimetilarginina assimétrica.

A sensibilidade ao sódio têm sido associada com certo número de outras anormalidades que podem contribuir para o desenvolvimento de hipertensão, como resistência à insulina, dislipidemia e microalbuminúria, resultando em uma predisposição aterogênica que poderia também induzir ou agravar a hipertensão.²⁵

Múltiplos genes têm sido implicados na patogênese da hipertensão, incluindo aqueles que regulam a absorção de sódio.

A HA é quantitativamente o maior fator de risco cardiovascular, além de ser responsável por aproximadamente 50% da morbidade e da mortalidade cardiovascular. A PA é também um complexo genético clássico, um traço genético, estimado em 30 a 50%. Embora muito se saiba sobre a regulação da PA, a origem intrínseca da hipertensão primária permanece obscura, apesar de vários fatores ambientais serem conhecidos. Análises de raras síndromes monogênicas da HA focam a atenção nas vias que envolvem a homeostase do sódio corporal e o metabolismo esteroide, incluindo a atividade do receptor de mineralocorticoide. A base genética da HA primária, por outro lado, está se tornando acessível pelas abordagens de alta produtividade. Análises de amplo espectro de genomas, livres de vieses estatísticos, identificaram 43 variantes genéticas associadas com a PA sistólica e diastólica, o que torna altamente provável que existam centenas desses loci com pequenos efeitos sobre a PA, abrindo perspectiva de se conhecer a arquitetura genética que se relaciona com a HA. Tais conhecimentos poderão levar a pesquisas com novos alvos terapêuticos.²⁶

EFEITOS DA RESTRIÇÃO DE SÓDIO NA DIETA

No Brasil, a ingestão diária de sal está acima dos limites recomendados; a quantidade diária de sódio disponível para consumo nos domicílios brasileiros foi de 4,5 g por pessoa (ou 4,7 g para uma ingestão diária de 2.000 kcal), excedendo, assim, em mais de 2 vezes, o limite recomendado. Embora a maior parte do sódio disponível para consumo em todas as classes de renda provenha do sal de cozinha e de condimentos à base desse sal (76,2%), a fração proveniente de alimentos processados com adição de sal aumenta linearmente com o poder aquisitivo domiciliar, representando 9,7% do total de sódio no quintil inferior da distribuição da renda *per capita* e 25,0% no quintil superior, mostrando que o consumo de sódio em nosso país excede largamente a recomendação máxima para esse nutriente em todas as macrorregiões brasileiras e em todas as classes sociais.²⁷

Uma dieta com menor teor de sal é recomendada em todas as diretrizes, tanto pela brasileira quanto pelas internacionais, como parte do tratamento não farmacológico da HA.

A redução do sódio da dieta pode reduzir a PA em normotensos, pré-hipertensos e em hipertensos, incluindo os idosos.²⁸ Uma estimativa da quantidade de queda pressórica foi evidenciada em meta-análises de 17 estudos de pacientes com hipertensão e de 11 com pacientes com pressão normal.²⁹ Uma redução na ingestão de sódio de aproximadamente 75 meq/dia durante 4 ou mais semanas resultou em queda da PA de 5/3 mmHg entre hipertensos e 2/1 mmHg entre normotensos.

Embora as reduções da PA observadas em normotensos tenham sido pequenas, se mantidas durante períodos maiores, elas poderiam proporcionar proteção considerável para eventos cardiovasculares.³⁰

Além do efeito direto na PA, a redução do volume extracelular pela diminuição da ingestão de sódio pode melhorar a resposta à maioria dos medicamentos anti-hipertensivos, exceto, possivelmente, aos bloqueadores dos canais de cálcio (BCC).³¹ A restrição de sódio pode também diminuir o grau da depleção de potássio após tratamento com diurético.³²

A redução de sódio na dieta pela liberação aumentada da renina torna a PA mais dependente da angiotensina II e, portanto, mais responsiva à terapia com inibidor da enzima conversora da angiotensina (IECA) ou bloqueador de receptores da angiotensina (BRA).³³ Uma resposta menor do sistema renina angiotensina pode ser uma razão pela qual afro-descendentes parecem ter maior sensibilidade à restrição de sódio do que brancos.³⁴ Mesmo pacientes tratados com uma combinação de diurético e um IECA podem se beneficiar de uma redução na ingestão de sódio (de 195 para 105 meq/dia).

Em pacientes com DRC e com proteinúria, que já estão em tratamento com IECA, ao reduzir a ingestão de sódio, diminuiu-se substancialmente ambos — a PA e a proteinúria a um grau maior do que o adquirido pela adição de um BRA a um IECA.³¹

A ingestão de sódio não parece ter influência importante no grau de controle pressórico alcançado pelos fármacos BCC.³⁵ Em alguns estudos, mas não em todos, os BCC não forneceram efeito anti-hipertensivo adicional aos diuréticos.^{36,37} Um mecanismo possível é que a terapia inicial com BCC é frequentemente associada à natriurese similar àquela vista com um diurético. Esse efeito parece ser mediado pelas reduções na reabsorção do sódio no túbulo proximal e distal. O bloqueio de canal de cálcio induzido pela perda de sódio é revertido com a interrupção do tratamento, aproximadamente 40 a 150 meq de sódio retidos na primeira semana.³⁸

O efeito natriurético dos BCC pode surpreender em vista do edema periférico apresentado por alguns pacientes tratados com diidropiridínicos; no entanto, o edema nesse cenário é resultante da redistribuição de fluido do espaço vascular dentro do interstício em vez da retenção de sódio.³⁹

EFEITOS DA RESTRIÇÃO DE SAL NA DIETA NA DOENÇA CARDIOVASCULAR E NA MORTALIDADE

Existem evidências clínicas apoiando benefícios cardiovasculares da restrição de sal.⁴⁰ Os melhores resultados vêm de duas meta-análises de estudos randomizados com períodos de intervenção de até seis meses. Uma meta-análise analisou separadamente estudos de pacientes que eram normotensos ou hipertensos.⁴¹ Eventos foram melhores com restrição de sódio, mas o efeito não foi estatisticamente significativo. A segunda meta-análise combinou os resultados em pacientes normotensos e hipertensos.⁴² Com grande número de pacientes, a restrição de sódio associou-se com redução significativa de eventos cardiovasculares (8,0 *versus* 10,1%), mas o benefício na mortalidade ainda não foi significativo. Esse benefício talvez seja devido, pelo menos em parte, à queda obtida na pressão com a restrição de sódio.⁴¹

Numerosos estudos prospectivos populacionais apóiam a conclusão de que uma ingestão alta de sódio independentemente aumenta o risco de doença cardiovascular e morte.⁴³⁻⁴⁵

O efeito da ingestão de sódio na saúde da população permanece controverso. Em estudo recente, a relação entre medidas individuais da ingestão de sódio na dieta e eventos em estudos coortes (23) e estudos randomizados e controlados (2) foram integrados em meta-análises ($n = 274.683$), com o objetivo de investigar a incidência de mortalidade por todas as causas e eventos por doença cardiovascular em populações expostas à ingestão de dietas com baixo teor de sódio (< 115 mmol), teor usual (usual baixo: 115 – 165 mmol; usual alto: 166 – 215 mmol) e com alto teor (> 215 mmol). Os dados mostraram que tanto baixas quanto altas ingestões de sódio estão associadas com mortalidade aumentada, consistente com uma associação em forma de U entre ingestão de sódio e resultados da saúde.⁴⁶

Outras consequências de baixas ingestões de sal que podem melhorar com a restrição de sódio na dieta, independente da PA, incluem:

- redução da excreção urinária de cálcio, que pode proteger contra cálculos e desenvolvimento de osteoporose com a idade;⁴⁷

- aumento do efeito antiproteinúrico dos inibidores da angiotensina em pacientes com DRC;⁴⁸
- regressão da hipertrofia ventricular esquerda.⁴⁹

RECOMENDAÇÕES

Dados os benefícios potenciais e baixo risco, a restrição moderada de sódio na dieta é recomendada como parte do tratamento não farmacológico da hipertensão por quase todas as organizações nacionais e internacionais.

O JNC-7 de 2003 recomenda redução na ingestão de sódio na dieta de 150 a 200 meq/dia para abaixo de 100 meq/dia (aproximadamente 2,3 g de sódio).⁵⁰ Já a diretriz europeia de hipertensão, de 2007, recomenda menos que 85 meq/dia (2,0 g de sódio).⁵¹ A VI Diretriz Brasileira de Hipertensão considera que a necessidade diária de sódio para os seres humanos é a contida em 5 g de cloreto de sódio ou sal de cozinha.²

Já que 80% do sal da dieta é derivado do sal adicionado nas comidas e bebidas processadas, a maneira mais fácil de se obter significativa redução em toda a população é pela diminuição do conteúdo de sal adicionado aos alimentos processados.⁵²

Uma intervenção regulatória, que proporcione redução na ingestão de sal para a população em geral, poderia promover substancial melhora na qualidade de vida e economia nos gastos com cuidados à saúde.⁵³⁻⁵⁵

REFERÊNCIAS

1. Whelton PK, He J, Appel LJ, et al. National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from The National High Blood Pressure Education Program. *JAMA*. 2002;288(15):1882-8.
2. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Rev Bras Hipertens*. 2010;17(1):18-21.
3. Dahl LK, Love RA. Relation of sodium chloride intake to essential hypertension in humans. *Fed Proc*. 1954;13:426.
4. Stamler J, Elliott P, Kesteloot H, et al. Inverse relation of dietary protein markers with blood pressure. Findings for 10,020 men and women in the INTERSALT Study. INTERSALT Cooperative Research Group. *INTERnational study of SALT and blood pressure*. *Circulation* 1996;94(7):1629-34.
5. Elliott P, Stamler J, Nichols R, et al. Intersalt revisited: further analyses of 24 hour sodium excretion and blood pressure within and across populations. Intersalt Cooperative Research Group. *BMJ*. 1996;312(7041):1249-53.
6. Adrogué HJ, Madias NE. Sodium and potassium in the pathogenesis of hypertension. *N Engl J Med*. 2007;356:1966-78.
7. Kurtz TW, Al-Bander HA, Morris RC Jr. "Salt-sensitive" essential hypertension in men. Is the sodium ion alone important? *N Engl J Med*. 1987;317:1043-8.
8. He FJ, MacGregor GA. How far should salt intake be reduced? *Hypertension*. 2003;42(6):1093-9.
9. Stamler J. The Intersalt Study: background, methods, findings, and implications. *Am J Clin Nutr*. 1997;65(suppl):626-42.
10. Yu HC, Burrell LM, Black MJ, et al. Salt induces myocardial and renal fibrosis in normotensive and hypertensive rats. *Circulation*. 1998;98(23):2621-8.
11. Fields NG, Yuan BX, Leenen FH. Sodium-induced cardiac hypertrophy. Cardiac sympathetic activity versus volume load. *Circ Res*. 1991;68(3):745-55.
12. Meggs LG, Ben-Ari J, Gammon D, Goodman AI. Myocardial hypertrophy: the effect of sodium and the role of sympathetic nervous system activity. *Am J Hypertens*. 1988;1(1):11-5.
13. Yuan B, Leenen FHH. Dietary sodium intake and left ventricular hypertrophy in normotensive rats. *Am J Physiol*. 1991;261:H1397-401.

14. Sen S, Young DR. Role of sodium in modulation of myocardial hypertrophy in renal hypertensive rats. *Hypertension*. 1986;8(10):918-4.
15. Gu JW, Anand V, Shek EW, et al. Sodium induces hypertrophy of cultured myocardial myoblasts and vascular smooth muscle cells. *Hypertension*. 1998;31(5):1083-7.
16. Frohlich ED, Varaic J. The role of sodium in hypertension is more complex than simply elevating arterial pressure. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2004;1(1):24-30.
17. Obarzanek E, Proschan MA, Vollmer WM, et al. Individual blood pressure responses to changes in salt intake: results from the DASH-Sodium trial. *Hypertension*. 2003;42(4):459-67.
18. 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.
19. Barba G, Galletti F, Cappuccio FP, et al. Incidence of hypertension in individuals with different blood pressure salt-sensitivity: results of a 15-year follow-up study. *J Hypertens*. 2007;25:1465-71.
20. De Wardener HE, He FJ, MacGregor GA. Plasma sodium and hypertension. *Kidney Int*. 2004;66:2454-66.
21. Capasso G, Cantone A, Evangelista C, et al. Channels, carriers, and pumps in the pathogenesis of sodium-sensitive hypertension. *Semin Nephrol*. 2005;25:419-24.
22. Iwamoto T, Kita S, Zhang J, et al. Salt-sensitive hypertension is triggered by Ca^{2+} entry via Na^+/Ca^{2+} exchanger type-1 in vascular smooth muscle. *Nat Med*. 2004;10:1193-9.
23. Schmidlin O, Sebastian AF, Morris RC Jr. What initiates the pressor effect of salt in salt-sensitive humans? Observations in normotensive blacks. *Hypertension*. 2007;49(5):1032-9.
24. Schmidlin O, Forman A, Leone A, Sebastian A, Morris RC Jr. Salt sensitivity in blacks: evidence that the initial pressor effect of NaCl involves inhibition of vasodilatation by asymmetrical dimethylarginine. *Hypertension*. 2011;58(3):380-5.
25. 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.
26. Ehret GB, Caulfield MJ. Genes for blood pressure: an opportunity to understand hypertension. *Eur Heart J*. 2013;34:951.
27. Sarno F, Claro RM, Levy RB, Bandoni DH, Ferreira SRG, Monteiro CA. Estimativa de consumo de sódio pela população brasileira, 2002-2003. *Rev Saúde Pública*. 2009;43(2):219-25.
28. Appel LJ, Espeland MA, Easter L, et al. Effects of reduced sodium intake on hypertension control in older individuals: results from the Trial of Nonpharmacologic Interventions in the Elderly (TONE). *Arch Intern Med*. 2001;161:685-93.
29. He FJ, Li J, MacGregor GA. Effect of longer-term modest salt reduction on blood pressure: Cochrane systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2013;346:f1325.
30. 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):885-92.
31. Slagman MC, Waanders F, Hemmelder MH, et al. Moderate dietary sodium restriction added to angiotensin converting enzyme inhibition compared with dual blockade in lowering proteinuria and blood pressure: randomised controlled trial. *BMJ*. 2011;343:d4366.
32. Ram CV, Garrett BN, Kaplan NM. Moderate sodium restriction and various diuretics in the treatment of hypertension. *Arch Intern Med*. 1981;141:1015-9.
33. Turner ST, Schwartz GL, Chapman AB, Boerwinkle E. WNK1 kinase polymorphism and blood pressure response to a thiazide diuretic. *Hypertension*. 2005;46(4):758-65.
34. Siffert W, Düsing R. Sodium-proton exchange and primary hypertension. An update. *Hypertension*. 1995;26(4):649.
35. Geleijnse JM, Kok FJ, Grobbee DE. Blood pressure response to changes in sodium and potassium intake: a metaregression analysis of randomised trials. *J Hum Hypertens*. 2003;17:471-80.
36. Nicholson JP, Resnick LM, Laragh JH. Hydrochlorothiazide is not additive to verapamil in treating essential hypertension. *Arch Intern Med*. 1989;149:125-8.
37. Frishman WH, Zawada ET Jr, Smith LK, et al. Comparison of hydrochlorothiazide and sustained-release diltiazem for mild-to-moderate systemic hypertension. *Am J Cardiol*. 1987;59:615-23.
38. Cappuccio FP, Markandu ND, Sagnella GA, et al. Acute and sustained changes in sodium balance during nifedipine treatment in essential hypertension. *Am J Med*. 1991;91:233-8.
39. Pedrinelli R, Dell'Ormo G, Mariani M. Calcium channel blockers, postural vasoconstriction and dependent oedema in essential hypertension. *J Hum Hypertens*. 2001;15:455-61.
40. Rodriguez CJ, Bibbins-Domingo K, Jin Z, Daviglius ML, Goff DC Jr, Jacobs DR. Association of sodium and potassium intake with left ventricular mass: coronary artery risk development in young adults. *Hypertension*. 2011;58(3):410-6.
41. Taylor RS, Ashton KE, Moxham T, et al. Reduced dietary salt for the prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials (Cochrane review). *Am J Hypertens*. 2011;24:843-53.
42. He FJ, MacGregor GA. Salt reduction lowers cardiovascular risk: meta-analysis of outcome trials. *Lancet*. 2011;378:380-2.
43. Yang Q, Liu T, Kuklina EV, et al. Sodium and potassium intake and mortality among US adults: prospective data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med*. 2011;171:1183-91.
44. Strazzullo P, D'Elia L, Kandala NB, Cappuccio FP. Salt intake, stroke, and cardiovascular disease: meta-analysis of prospective studies. *BMJ*. 2009;339:b4567.
45. O'Donnell MJ, Yusuf S, Mente A, et al. Urinary sodium and potassium excretion and risk of cardiovascular events. *JAMA*. 2011;306(20):2229-38.
46. Graudal N, Jürgens G, Baslund B, Alderman MH. Compared with usual sodium intake, low- and excessive-sodium diets are associated with increased mortality: a meta-analysis. *Am J Hypertens*. 2014;20. [Epub ahead of print]
47. Hoon DS, Okun E, Neuwirth H, Morton DL, Irie RF. Aberrant expression of gangliosides in human renal cell carcinomas. *J Urol*. 1993;150(6):2013-8.
48. Weir MR. Dietary salt, blood pressure, and microalbuminuria. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2004;6(11 Suppl 3):23-6.
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(3):1023-31.
50. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42:1206-52.
51. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007;25:1105-87.
52. Cappuccio FP, Capewell S, Lincoln P, McPherson K. Policy options to reduce population salt intake. *BMJ*. 2011;343:d4995.
53. 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.
54. Smith-Spangler CM, Juusola JL, Enns EA, Owens DK, Garber AM. Population strategies to decrease sodium intake and the burden of cardiovascular disease: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med*. 2010;152:481-3.
55. Wang G, Labarthe D. The cost-effectiveness of interventions designed to reduce sodium intake. *J Hypertens*. 2011;29:1693-9.