

REDUKCIJA UNOSA NATRIJUMA U PREVENCIJI I LEČENJU ARTERIJSKE HIPERTENZIJE

Branislava Ivanović, Dimitra Kalimanovska-Oštrić,
Bosiljka Vujisić-Tešić, Maja Zlatanović, Ana Karadžić

S a ž e t a k : Sa genetske tačke gledišta, hipertenzija predstavlja poligenetsku bolest koja se ispoljava u sadejstvu sa faktorima spoljne sredine koji se poistovećuju sa načinom života. Jedan od tih faktora je i unos natrijuma. Eksces unosa natrijuma, povećanjem udarnog volume i izmenom vaskularne odgovorljivosti ima ulogu u nastanku arterijske hipertenzije. Nasuprot tome, smanjen unos natrijuma uzrokuje redukciju vrednosti arterijskog krvnog pritiska. Kod osoba senzitivnih na so odgovorljivost na ekscesni i redukovani unos soli značajno je veća nego kod onih rezistentnih na nju. Redukovan dnevni unos natrijuma na manje od 100mmol/24h je jedna od devet predloženih nefarmakoloških mera u prevenciji i lečenju arterijske hipertenzije.

Studija Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) (sa dijetom bogatom voćem, povrćem, žitaricama uz redukovani unos holesterola i dr.), iz 1997. godine, predstavlja važan pomak u nefarmakološkom lečenju arterijske hipertenzije. Novim istraživanjem u kome je uz DASH dijetu redukovani unos natrijuma, (do 100mmol/dan) dokazano je da ova kombinacija značajno redukuje vrednosti arterijskog krvnog pritiska. Ostvarena je redukcija koja odgovara onoj kod primenjene monoterapije u lečenju arterijske hipertenzije prvog stepena. Efikasnost dijetskih mera zavisi od doslednosti u njihovoj primeni.

Ključne reči: arterijska hipertenzija, redukovani unos natrijuma.

Abstract: The pathogenesis of arterial hypertension is more clearly understood today because of the availability of data enabling identification of a certain number of precipitating factors. From a genetic standpoint, hypertension would appear to be a multifactorial polygenic disorder with a tendency to interact with certain environmental factors. The latter are mainly related to lifestyle and are potentially modifiable. For example, an excessive sodium intake is responsible for inducing arterial hypertension through increases in cardiac output and effects on vascular reactivity and contractility. On the contrary, restricting sodium intake leads to a reduction in blood pressure levels. In response to a high and low salt

Institut za kardiovaskularne bolesti KC Srbije
Klinika za kardiologiju, Beograd, Koste Todorovića 8
e-mail: lolo@net.yu

intake, salt-sensitive hypertensive individuals respond greater than that salt-resistant individuals. Dietary sodium restriction less than 100mmol/day is one of nine nonpharmacologic approaches recommended at present for lifestyle modification and control of arterial blood pressure elevation.

In 1997., Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) (diet rich in fruits, vegetables, grain products, with inclusion low-fat and fat-free dairy products...) trial marked an important advance in the study of lifestyle factors as they relate health and disease. The current DASH-Sodium trial compared the DASH diet with a low sodium level with the typical diet in the United States.

The reduction of sodium intake (below of 100mmol/day) and the DASH diet both lower blood pressure with greater effects in combination than singly. The pressure reductions are similar in magnitude to that observed in trials of drug monotherapy for mild hypertension. Long-term health benefits will depend on the ability of people to make long-lasting dietary changes.

Key words: arterial hypertension, sodium restriction.

Eksperti Udruženog nacionalnog komiteta SAD za prevenciju, otkrivanje, procenu i lečenje visokog krvnog pritiska, iz 1993. godine, predložili su primenu nefarmakološkog lečenja arterijske hipertenzije prvog stepena, prvih tri do šest meseci od njenog otkrivanja /1/. Pod nefarmakološkim lečenjem podrazumeva se promena dotadašnjeg načina života. Predložene nemedikamentne mere su prikazane na Tabeli 1:

- prekid pušenja
- redukcija telesne težine u slučaju kada je to potrebno
- redukcija unosa natrijuma
- povećanje unosa kalijuma
- povećanje unosa kalcijuma i magnezijuma u slučaju njihovog deficita
- restrikcija unosa zasićenih masti
- ograničenje unosa alkohola
- povećanje fizičke aktivnosti
- korišćenje relaksacione terapije kada je indikovano.

Tabela 1. Prikaz nefarmakoloških mera u lečenju arterijske hipertenzije

Redukcija unosa natrijuma bila je hronološki prva predložena, a postala je i nezaobilazna mera u prevenciji i lečenju arterijske hipertenzije. Ona se pokazala efikasnijom merom od drugih /2/.

Unos natrijuma i arterijska hipertenzija

Unos natrijuma ima ulogu u patogenezi arterijske hipertenzije. On utiče na povećanje cirkulišućeg volumena tečnosti, koje uzrokuje povećanje udarnog volumena, a ovaj uz periferni vaskularni otpor predstavlja osnovnu kariku u nastanku arterijske hipertenzije. Varijacije visine arterijskog krvnog pritiska u zavisnosti od unosa različitih koncentracija soli uslovljene su senzitivnošću na natrijum /3/. U definisanju „osetljivosti na natrijum” korišćeni su različiti protokoli. Ispitivana je odgovorljivost na kratkotrajan nizak i visok unos natrijuma /4,5/. U tim istraživanjima, na osnovu statističke značajnosti razlike u promeni vrednosti arterijskog krvnog pritiska u opterećenju i redukovanom unosu soli, izdvajani su pacijenti sa osetljivošću na so /6/. Weinberger i saradnici su, preciznijim metodološkim postupkom, u grupu pacijenata „osetljivih na natrijum”, svrstali one kod kojih je došlo do smanjenja srednjeg arterijskog krvnog pritiska za 10mmHg (i više) nakon dana u kome bi se unelo samo 10mmol natrijuma uz furosemid podeljen u tri doze (u 10, 14 i 18 časova) /7/. Koristeći navedeni kriterijum našli su da čak kod 51% obolelih od arterijske hipertenzije postoji osetljivost na natrijum i kod 26% normotenzivnih ispitanika.

Isti autori su godinu dana kasnije ukazali na genetsku predodređenost za senzitivnost na natrijum objavivši podatak da je ona udružena sa haptoglobin 1-1 fenotipom /8/. Genetska osnova senzitivnosti na so dokazana je na eksperimentalnim životinjama. Utvrđeno je da je ona, kod zečeva značajno povezana sa SS alelom 18-og hromozoma i da hipertenzivni homozigoti SS/SS značajno bolje reaguju na redukciju unosa soli od heterozigota /9/.

Weinberger i saradnici su, koristeći opisani metodološki postupak izdvajanja osoba osetljivih na so, utvrdili da veća osetljivost na natrijum postoji kod starijih kako normotenzivnih ispitanika tako i kod starih obolelih od arterijske hipertenzije /10/. Povećana

osetljivost na so u starih, uprkos smanjenoj simpatičkoj aktivnosti, objašnjena je većim volumenom tečnosti koji je u vezi sa nižom plazma-reninskom aktivnošću /10,11/.

Pored genetske predispozicije i njene veće učestalosti u starijem životnom dobu, osetljivost na natrijum je udružena sa nekim demografskim činiocima. Ona se javlja češće kod Crnaca. Pretpostavljeno je da je hereditet osnovni uzrok veće učestalosti senzitivnosti na natrijum u populaciji Crnaca /12/.

Senzitivnost na natrijum je udružena sa bubrežnim, endokrinim i vazoaktivnim alteracijama u odgovoru na opterećenje solju (Tabela 2). Njihova uzročno posledična povezanost je posebno ispitivana. Eksperimentalno je dokazano da senzitivnost na so karakteriše izmenjena funkcija bubrega u kojoj veći unos soli dovodi do promene odnosa pritisak - natriureza /13/. U tim okolnostima povećana izloženost kateholaminima, angiotenzinu II, aldosteronu i drugim mineralokortikoidima redukuje senzitivnost odnosa pritisak - natriureza i rezultuje povećanom osetljivošću na so /13/. Suprotan efekat postiže se kod povećane izloženosti natriuretskom peptidu, prostaglandinu E2 i drugimm vazodilatatorima /13/. Eksperimentalno je dokazano da kod osetljivih na so postoji i smanjenje koncentracije sintetaze azot monoksida koji je bitan regulator renalne hemodinamike /14/. Oštećenje bubrega kao ciljanog organa, arterijskom hipertenzijom povećava so senzitivnost. Ona korelira sa mikroalbuminurijom koja je prediktor kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta /15/.

Drajer i saradnici pretpostavili su da promenjena aktivnost sistema renin angiotenzin aldosteron ima ulogu u patofiziologiji solju indukovanog povećanja arterijskog krvnog pritiska kod osoba sa senzitivnošću na natrijum /16/. De la Siera i saradnici utvrdili su da opterećenje solju kod obolelih od arterijske hipertenzije, a koji su osetljivi na natrijum, dovodi do smanjenja pada plazma aldosterona /17/. Ista grupa autora dokazala je da kod osoba osetljivih na natrijum ekscesni unos soli može dovesti do prenaplašene aktivnosti simpatičkog nervnog sistema. Povećava se plazma nivo kateholamina, presorna odgovorljivost na norepinefrin i urinarna ekskrecija dopamina /17,18/. Povećana aktivnost simpatičkog

nervnog sistema u opterećenju natrijumom kod osetljivih na njega se ogleda i u odgovarajućoj promenljivosti frekvence srčanog rada /19/.

Bubrezi
Odložena ekskrecija soli
Povećana frakcija filtracije
Povećanje intraglomerularnog pritiska
Endokrini sistem
Povećanje nivoa plazma kateholamina
Povećanje presorne reaktivnosti na norepinefrin
Povećanje urinarne ekskrecije dopamina
Smanjenje aktivnosti centralnog dopaminergičkog sistema
Nizak nivo renina i aldosterona u plazmi
Vaskularni sistem
Povećanje vaskularnog otpora
Povećanje hipotenzivnog odgovora na kalcijum blokatore

Tabela 2. Udruženost senzitivnosti na natrijum sa alteriranim odgovorljivošću drugih sistema na povećan unos soli

Dokazano je da kod obolelih od arterijske hipertenzije, kod kojih postoji osetljivost na natrijum, postoji smanjenje distenzibilnosti velikih arterijskih sudova - karotidnih arterija, brahijalnih i femoralnih /20/. Eksperimentalno je dokazano da dijeta bogata solju redukuje vazodilatatorni odgovor na hipoksiju arterija čija je distenzibilnost smanjena /21/. Smanjena vazodilatatorna odgovorljivost može se objasniti i podatkom da kod obolelih od arterijske hipertenzije kod kojih postoji osetljivost na so postoji i disfunkcija endotela /22/. Pretpostavljeno je da je u osnovi te disfunkcije oštećenje puta L-arginin, azot monoksid /23/.

Postoje neslaganja o udruženosti senzitivnosti na so i insulinske rezistencije. Insulinska rezistentnost češća je kod obolelih od arterijske hipertenzije kod kojih postoji osetljivost na so, nego kod onih sa rezistentnošću na so. Uprkos tome, šire je prihvaćeno mišljenje da ova dva entiteta perzistiraju sami za sebe kao faktori rizika u nastanku kardiovaskularnih bolesti /24-26/.

Za populaciju normotenzivnih osoba i obolelih od arterijske hipertenzije kod kojih postoji senzitivnost na so karakteristično je da opterećenje natrijumom dovodi do redukcije noćnog pada arterijskog krvnog pritiska /27,28/.

Neusaglašeni su stavovi o tome da li kod obolelih od arterijske hipertenzije koji su osetljivi na so postoji značajnije povećanje mase leve komore u odnosu na one sa rezistentnošću na so ili ne /29-31/.

Važno je istaći da je osetljivost na so nezavisno od visine arterijskog krvnog pritiska oglašena faktorom rizika u povećanju kardiovaskularnog mortaliteta /32/. Na osnovu toga sledi da kod obolelih od arterijske hipertenzije koji su osetljivi na so postoji sumacija rizika od povećanja kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta. Zato je važno biti dosledan u redukciji unosa soli kod hipertoničara sa senzitivnošću na so.

Dijete sa redukovanim unosom soli

Na osnovu navedenih karakteristika senzitivnosti na so, moglo se pretpostaviti da restriktivni unos natrijuma dovodi do redukcije vrednosti arterijskog krvnog pritiska smanjenjem udarnog volumena. Omvik i Lund-Johansen su, 1986. godine, to i dokazali /33/. Benetos je ukazao da smanjeni unos soli uzrokuje i smanjenje perifernog vaskularnog otpora /34/. Međutim, 1999. godine Omvik i saradnici su utvrdili da opterećenje solju a potom redukcija njegovog unosa uzrokuju statistički značajno veću redukciju arterijskog krvnog pritiska u grupi hipertoničara osetljivih u odnosu na one sa rezistentnošću na so (27/9 mmHg vs -2/1 mmHg), ali da nema razlike u promenama hemodinamskih parametara (udarni volumen, periferni vaskularni otpor) između ove dve grupe ispitanika /35/. To je dovelo u pitanje dotadašnje stavove o mehanizmu redukcije vrednosti arterijskog krvnog pritiska ali je njeno ostvarenje u restriktivnom unosu soli apsolutno dokumentovano.

Ambard je početkom prošlog veka (1906. godine) prvi prikazao efekte redukcije unosa soli na visinu arterijskog krvnog pritiska /36/. Do polovine prošlog veka insistiralo se na radikalnoj redukciji unosa natrijuma. Tako je predlagan unos od svega 10 mmol/dan /36/.

Zbog svoje rigidnosti ovaj princip prevencije i lečenja nije mogao da dá zadovoljavajuće rezultate /36/. Pored toga, na eksperimentalnim životinjama dokazano je da tako redukovani unos soli može usloviti smanjenje sposobnosti odgovora na gubitak volumena cirkulišuće tečnosti pri izlaganju visokim temperaturama /38/.

Daleko efikasnijom pokazala se umerena redukcija unosa do 100mmol/na dan natrijuma (2,3g natrijuma ili 5,8g natrijum hlorida). Analizom dvadeset studija objavljenih ranih devedesetih godina prošlog veka, došlo se do zaključka da taj unos natrijuma dovodi do redukcije sistolnog arterijskog krvnog pritiska za $4,9 \pm 1,3$ mmHg a dijastolnog za $2,6 \pm 0,08$ mmHg /37/. Do sličnih rezultata došli su i Law i saradnici analizom više od 70 istraživanja o uticaju umerene redukcije unosa natrijuma na visinu arterijskog krvnog pritiska /38/. Isti autori su ukazali da je efikasnost redukcije unosa natrijuma bolja što je inicialno vrednost arterijskog krvnog pritiska veća. Mac Gregor i saradnici su ispitujući uticaj tri različita nivoa unosa natrijuma (50, 100 i 200mmol/dan) ukazali na dozna zavisnu linearnu odgovorljivost na redukciju unosa soli /39/.

Podaci da je učestalost arterijske hipertenzije manja u manje razvijenim sredinama kao i da vegetarijanci u proseku imaju niže vrednosti arterijskog krvnog pritiska, uticali su da se osim redukcije unosa soli promeni globalni stav o dijetetskom režimu /40,41/. Započelo se sa primenom dijeta u kojima je redukcija unosa soli kombinovana sa povećanjem unosa nutritienata bogatim kalijumom, magnezijumom i kalcijumom. Appel i saradnici dokazali su da je kombinovana dijeta sa voćem, povrćem, uz nisko-masne mlečne proizvode, žitarice, živinsko meso, ribu i orahe, malu količinu crvenog mesa, slatkiše i veoma malu količinu zasićenih masti i holesterola sa unosom do 3g natrijuma, efikasnija u regulisanju vrednosti arterijskog krvnog pritiska od isključivo vegetarijanske dijetete, a posebno u poređenju sa uobičajenim načinom ishrane prosečnog Američkog građanina /42/. Ovom dijetom je nakon dve nedelje ostvarena redukcija sistolnog arterijskog krvnog pritiska za 5,5 mmHg i dijastolnog za 3,0mmHg. Dokazano je da je primenom ove dijetete ostvarena redukcija arterijskog krvnog pritiska kod normotenzivnih osoba pa je zaključeno da je ona

optimalna u prevenciji arterijske hipertenzije. Od posebnog značaja u afirmaciji ove dijete bio je podatak da je u obolelih od arterijske hipertenzije ostvarena redukcija skoro ekvivalentna monoterapiji. Na osnovu postignute redukcije vrednosti arterijskog krvnog pritiska ostvaren je osnovni cilj - smanjena je učestalost koronarne bolesti za oko 15% i cerebrovaskularnih insulta za oko 27%. Na osnovu navedenih rezultata koncipiran je dijetetski princip poznat pod nazivom Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH). Istraživanjem Sacks-a i saradnika čiji su rezultati objavljeni početkom ove godine, potvrđena je efikasnost ove dijete u redukciji vrednosti arterijskog krvnog pritiska kod normotenzivnih osoba i obolelih od arterijske hipertenzije prvog stepena. Istovremeno je naglašeno da se daleko bolji efekat dijete ostvaruje u kombinaciji sa redukcijom unosa natrijuma. Ispitivali su uticaj varijabilnog unosa natrijuma koji se kretao od 150mmol/dan, 100mmol/dan do 50mmol/dan. Sva tri nivoa unosa soli, visoki srednji i niski su u kombinaciji sa DASH dijetom doveli do redukcije vrednosti arterijskog krvnog pritiska, kako kod normotenzivnih ispitanika tako i kod obolelih od arterijske hipertenzije. U poređenju sa kontrolnom dijetom DASH dijeta sa malim unosom soli uslovlila je pad srednjeg sistolnog pritiska za 11,5mmHg kod obolelih od arterijske hipertenzije i 7,5mmHg kod normotenzivnih osoba u periodu od mesec dana. Navedeno smanjenje srednjeg sistolnog arterijskog krvnog pritiska kod obolelih bilo je apsolutno ekvivalentno monoterapiji. Ovi rezultati nedvosmisleno su ukazali da je ova kombinovana dijeta efikasna kako u prevenciji tako i lečenju arterijske hipertenzije prvog stepena.

Osnovni cilj ovog i njemu sličnih istraživanja je inkorporiranje dijete sličnih DASH uz redukovan unos natrijuma do 100mmol/dan uz preporuke o prevenciji i lečenju arterijske hipertenzije. Dobit od navedene i sličnih dijeta zavisi isključivo od sposobnosti i raspoloženja obolelih od arterijske hipertenzije da je stalno primenjuju. Nedostatak u primeni ove a i ostalih nemedikamentnih mera prevencije i lečenja je u tome što one u bitnoj meri utiču na slobodu u načinu življenja. Sa stručne tačke gledišta, svaka procena uticaja svih nemedikamentnih mera na kardiovaskularni morbiditet i mortalitet je indirektna, pa nije moguće utvrditi njihov pravi značaj.

Literatura:

1. The Joint national committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The fifth report of the Joint national committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC V). *Arch. Intern. Med.* 1993; 153:154-832.
2. Blacher J., Tartiere J.M., Amah G., Campa P., Raison J., Safar M.: Hypertension arterielle, traitement non medicamenteux et risque cardiovasculaire. *Ann. Cardiol. Angeiol. (Paris)* 1998 Feb; 47(2): 81-5.
3. Pardell H., Armario P., Hernandez R.: Pathogenesis and epidemiology of arterialhypertension *Drugs* 1998; 56 Suppl. 2:1-10.
4. Galletti F., Ferrara I., Stinga F., Iacone R., Noviello F., Strazzullo P.: 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 Apr; 10(4 Pt 1): 462-6.
5. Mattes R.D., Falkner B.: Salt-sensitivity classification in normotensive adults. *Clin. Sci.* 1999 May; 96(5): 449-59.
6. Strazzullo P., Galletti F., Dessi-Fulgheri P., Ferri C., Glorioso N., Malatino L., Mantero F., Manunta P., Semplicini A., Ghiadoni L., Zoccali C.: Prediction and consistency of blood pressure salt-sensitivity as assessed by a rapid volume expansion and contraction protocol. Salt-Sensitivity Study Group of the Italian Society of Hypertension. *J. Nephrol.* 2000 Jan-Feb; 13(1):46-53.
7. Weinberger M.H., Miller J.Z., Luft F.C., Grim C.E., Finberg N.S.: Definitions and characteristics of sodium sensitivity and blood pressure resistance. *Hypertension* 1986; (Suppl II): II-127-134.
8. Weinberger M.H., Miller J.Z., Finberg N.S. Luft F.C., Grim C.E., Cristian C.: Association of haptoglobin with sodium sensitivity and resistance of blood pressure. *Hypertension* 1987; 10:443-6.
9. Cowley A.W., Stoll M., Greene A.S., Kaldunski M.L., Roman R.J., Tonellato P.J., Schork N.J., Dumas P., Jacob H.J.: Genetically defined risk of salt sensitivity in an intercross. Brown Norway and Dahl S. *Physiol. Genomics* 2000 Apr 27; 2(3): 107-15.
10. Weinberg M.H., Finberg N.S.: Sodium and volume sensitivity of blood pressure. Age and pressure change over time. *Hypertension* 1991; 18: 67-71.
11. Piccirillo G., Fimognari F.L., Munizzi M.R., Bucca C., Cacciafesta M., Marigliano V.: Age-dependent influence on heart rate vari-

- ability in salt-sensitive hypertensive subjects. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1996 May; 44(5): 530-8.
12. Svetkey L.P., McKeown S.P., Wilson A.F.: Heritability of salt sensitivity in black Americans. *Hypertension* 1996 Nov; 28(5):854-8.
 13. Cowley A.W.: Genetic and nongenetic determinants of salt sensitivity and blood pressure *Am. J. Clin. Nutr.* 1997 Feb; 65(2 Suppl): 587S-593S.
 14. Raij L.: Nitric oxide, salt sensitivity, and cardiorenal injury in hypertension. *Semin. Nephrol.* 1999 May; 19(3):296-303.
 15. Gonzalez-Albarran O., Ruilope L.M., Villa E., Garcia Robles R.: Salt sensitivity: concept and pathogenesis. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1998 Apr; 39 Suppl: S15-26.
 16. Draaijer P, de Leeuw P, Maessen J., van Hooff J., Leunissen K.: Salt-sensitivity testing in patients with borderline hypertension: reproducibility and potential mechanisms *J. Hum. Hypertens.* 1995, Apr; 9(4): 263-9.
 17. De la Sierra A., Luch M.M., Coca A., Aguilera M.T., Giner V., Bragulat E., Urbano-Marquez A.: Fluid, ionic and hormonal changes induced by high salt intake in salt-sensitive and salt-resistant hypertensive patients. *Clin. Sci.* 1996 Aug; 91(2):155-61.
 18. Berezniakov I.G.: The reaction of the sympathoadrenal system to an acute peroral salt load in young persons with arterial hypertension, *Lik Sprava* 1995 Sep-Dec; (9-12):114-7.
 19. Piccirillo G., Bucca C., Durante M., Santagada E., Munizzi M.R., Cacciafesta M., Marigliano V.: Heart rate and blood pressure variabilities in salt-sensitive hypertension, *Hypertension* 1996 Dec; 28(6): 944-52.
 20. Ernsberger P, Koletsky R.J., Collins L.A., Bedol D.: Sympathetic nervous system in salt-sensitive and obese hypertension: amelioration of multiple abnormalities by a central sympatholytic agent. *Cardiovasc. Drugs. Ther.* 1996 Jun; 10 Suppl. 1: 275-82.
 21. Draaijer P, Kool M.J., van Bortel L.M., Nieman F, de Leeuw P.W., van Hooff J.P., Leunissen K.M.: Vascular compliance in sodium-sensitive and sodium-resistant borderline hypertensive patients *Kidney Int.* 1995 Jan; 47(1): 169-76.
 22. Liu Y., Fredricks K.T., Roman R.J., Lombard J.H.: Response of resistance arteries to reduced PO₂ and vasodilators during hypertension and elevated salt intake. *Am. J. Physiol.* 1997 Aug; 273(2 Pt 2): H869-77.

23. Bragulat E., de la Sierra A., Antonio M.T., Coca A.: Endothelial dysfunction in salt-sensitive essential hypertension. *Hypertension* 2001 Feb; 37(2 Part 2): 444-8.
24. Ter Maaten J.C., Voordouw J.J., Bakker S.J., Donker A.J., Gans R.O.: Salt sensitivity correlates positively with insulin sensitivity in healthy volunteers. *Eur. J. Clin. Invest.* 1999 Mar; 29(3): 189-95.
25. Fuenmayor N., Moreira E., Cubeddu L.X.: Salt sensitivity is associated with insulin resistance in essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1998 Apr; 11(4 Pt 1): 397-402.
26. Giner V., Coca A., de la Sierra A.: Increased insulin resistance in salt sensitive essential hypertension. *J. Hum. Hypertens.* 2001 Jul; 15(7): 481-5.
27. Higashi Y., Oshima T., Ozono R., Nakano Y., Matsuura H., Kambe M., Kajiyama G.: Nocturnal decline in blood pressure is attenuated by NaCl loading in salt-sensitive patients with essential hypertension: noninvasive 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 1997 Aug; 30(2 Pt 1): 163-7.
28. Wilson D.K., Sica D.A., Miller S.B.: Ambulatory blood pressure nondipping status in salt-sensitive and salt-resistant black adolescents. *Am. J. Hypertens.* 1999 Feb; 12(2 Pt 1):159-65.
29. De la Sierra A., Lluch M.M., Pare J.C., Coca A., Aguilera M.T., Azqueta M., Urbano-Marquez A.: Increased left ventricular mass in salt-sensitive hypertensive patients. *J. Hum. Hypertens.* 1996 Dec; 10(12): 795-9.
30. Coca A., De la Sierra A.: Salt sensitivity and left ventricular hypertrophy. *Adv Exp. Med. Biol.* 1997; 432: 91-101.
31. Gerds E., Lund-Johansen P., Omvik P.: Factors influencing left ventricular mass in salt sensitive and salt resistant essential hypertensive patients. *Blood. Press.* 1998. Jul; 7(4):223-
32. Weinberger M.H., Fineberg N.S., Fineberg S.E., Weinberger M.: Salt sensitivity, pulse pressure, and death in normal and hypertensive humans. *Hypertension* 2001. Feb; 37(2): 429-32.
33. Omvik P., Lund-Johansen P.: Issodium restrictiion effective treatment of bordeline and mid essentielle hypertension? A long-term hemodynamic at rest and during exercise. *J. Hypertension* 1986; 4:535-41.
34. Benetos A., Yang-Yan X., Cuche J., Hanaert P., Safar M.: Arterial effects of salt restriction in hypertensive patients. A 9-week randomized double-blind cross-over study. *J. Hypertension* 1992; 10:355-60.

35. Omvik P, Gerds E., Myking O., Lund-Johansen P: Similar central hemodynamics in salt-sensitive and salt-resistant hypertensive patients. *Blood Press.* 1999; 8(4):233-41.
36. Watkin D.M., Froeb H.F., Hatach F.T., Gutman A.B.: Effects of diet in essential hypertension II. Results with unmodified Kempner rice diet in fifty hospitalized patients. *Am. J. Med.* 1950; 9:441-491.
37. Cutler J.A., Follman D., Elliot P, Suh I.L.: An overview of randomized trials of sodium reduction and blood pressure. *Hypertension* 1991, 17(Suppl):27-33.
38. Law M.R., frost C.D., Waid N.J.: III- Analysis of data from trials of salt reduction *Br. Med. J.* 1991; 302:819-824.
39. Mac Gregor G., Markandu N.D., Sagnella G.A., Singer D.R.J., Cappuccio P.P.: Double blind study of three sodium intakes and long-term effects of sodium restriction in essential hypertension *Lancet* 1989; 2:1244-7.
40. Carvalho J.M.M., Baruzzi R.G., Howard P.F. et al.: Blood pressure in four remote populations in the INTERSALT study. *Hypertension* 1989;14: 238-246.
41. Appel L.J., Moore T.J., Obarzanek E., et al.: A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336:1117-1124.
42. Sacks F.M., Svetkey L.P., Vollmer W.M., et al.: Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344:3-10.