

A KONYHASÓ-FOGYASZTÁS ÖSSZEFÜGGÉSE AZ ALACSONY ÉS A MAGAS VÉRNYOMÁSSAL

Kiss Zoltán

Csongrád Megyei Egészségügyi Ellátó Központ Hódmezővásárhely-Makó

Belgyógyászati Osztály

H-6900 Makó, Kórház u. 2. P.: 72.

e-mail: kiss.zoltan@csmekhm.hu

Summary

According to the concerning scientific and medical literature, it is obvious that lowered salt (NaCl) intake lowers high blood pressure. Related epidemiologic randomized studies show that the pathomechanism of essential hypertension is debated, obscure and multifactorial, because inflammatory, genetic (tubular Na⁺-retention because of gene mutation), civilization-environmental, life-style, endogen natriuretic factors also play a role and lowered/increased Na⁺-intake – via different mechanism – similarly influences the genesis of hypertension and increased cardiovascular risk adding long-term deleterious central nervous system consequences of limited salt intake. At the same time one can not agree with expert opinion, i.e. the population-wide trials without preliminary screening are unnecessary, because their results differentiate a subgroup, in which the hypertension is salt-dependent or resistant, therefore posttrial investigations will be necessary. The 24-hour urine Na⁺-excretion has a high degree of intraindividual variation, but measures of multiple urine-collections as an average provide more reliable information on Na⁺-homeostasis.

Bevezetés

Már 1 milliárd feletti a magas vérnyomásban szenvedők száma a Földön. 10%-ra becsülik azok számát, akik megfelelő, szakszerű gyógyszeres kezelésre sem reagálnak megfelelően (1). Ez részben utal arra, hogy a pathogenesis nem megoldott. Hosszas fennállás esetén súlyos szövődmények, rokkantságot is okozó szélütés-agyvérzés, dementia (multiinfarct), szív- és veseelégtelenség jelentkezhet. Arra a felismerésre, mely szerint a csökkent konyhasóbevitel (1 g NaCl-ben 400 mg Na⁺=23 mmol van) csökkenti a magas vérnyomást, népegészségügyi programok indultak.

A konyhasóbevitel és a magas vérnyomás összefüggése

Elfogadott teória, hogy a sómegvonás általában csökkenti, a fokozott sóbevitel pedig növeli a vérnyomást (2). A vese csökkent Na⁺-kiválasztása só- és vízretenciával jár, emelkedik a vérplazma és a cerebrospinalis folyadék, a liquor Na⁺-tartalma, ami szimpatikotoniát, következményes vasoconstrictiot és perifériás ellenállás növekedést, vérnyomásemelkedést okoz. Ebben elsősorban a bőr és a vázizomzat sótartalom-növekedésének van szerepe (3). Régóta ismeretes, hogy a magas vérnyomás részben gyulladásos betegség (4).

A gyulladást az IL-17-t termelő lymphocyták közvetítik, szintjük emelkedett hypertóniában és az immunsuppressiv szerek csökkentik a vérnyomást (5). Az immunsejtek (keringő antigénprezentáló monocyták, makrofágok, dendrit sejtek, T-sejtek) beszűrik a vesét, az érrendszer és citokinek révén befolyásolják az excretiot és az ér-relaxációt. Yi és munkatársai (6) kimutatták, hogy a magas sótartalmú étel emberben növeli a keringő monocyták számát az alacsony sótartalommal összehasonlítva. A gyulladásos citokinek (IL-6 és IL-23) szintje nő, az

antiinflammatorikus (IL-10) csökken magas sóbevitel mellett. Az IL-23 növeli és fenntartja az embrionális T-sejtek, T-helper (Th17) -sejtek alakuláshoz szükséges polarizációt.

A reaktív O₂-gyökök (ROS) minden sejt mitochondriumaiban képződnek és az erekben proinflammatorikus géneket aktiválnak (7). Az érbelhártya által termelt NO szerepe is fontos (8), mivel a ROS és a vasodilatator-NO egyensúly eltolódása az előbbi javára insulin-resistentiát, endothel dysfunctiot, bal kamra hypertrophiát okoz sóérzékeny magas vérnyomásban (9).

Az alacsony konyhasóbevitel kétségkívül csökkenti a vérnyomást (10), de van egy jelentős csoportja a népességnek, akikben a konyhasómegvonás vagy hosszantartó vízajtó szedése éppen emeli a renin-angiotensin-aldosteron rendszer stimulálása révén. A ROS-emelkedést az angiotensin-II okozza (11).

Az NaCl emeli az extracelluláris folyadéktérfogatot és a perctérfogatot. Ennek ellensúlyozására a vese- és a perifériás vasculáris rezisztencia csökken NO fokozott termelése révén só-rezisztenciában, míg só-szenzitív egyénekben ez elmarad és a vérnyomás emelkedik. Az ok az öröklött vagy szerzett endotel diszfunkció, *TGF*-béta-túltermelés, oxidatív stressz, csökkent NO. A hosszantartó, magas konyhasótartalmú étkezés viszont endotel-diszfunkcióhoz vezet még a sórezisztens egyénekben is.

Civilizációs ártalomként (környezeti toxicus fémek, Al, As és fokozott stress) jelentkezik az ionpumpa, a Na⁺K⁺ATPase bénítása endogen gátlók, ouabain (=Na⁺-uretikus faktor, 12), ill. a bufadienolidok révén. Utóbbi elválasztását a fokozott konyhasóbevitel még tovább fokozza, de eredendően az erek simaizmában emelkedik a citosol Na⁺, a kiegyenlítő Na⁺-Ca⁺⁺ antiport révén nő a citosol Ca⁺⁺, vasoconstrictiot okozva (13), ami kedvezőtlen a szív-érrendszeri morbiditást és halálozást illetően is (14).

A vizelettel történő Na⁺-kiválasztást illetően több mint 100.000 felnőttben 90%-ban magas és mérsékelt (>5.99-, 3-5.99 g/nap) értéket kaptak. 10% <3 g/nap, 4% ennél kevesebbet ürített. A magas Na⁺ és alacsony K⁺-ürítőkben direkt összefüggés volt a magas vérnyomással. A szív-érrendszeri rizikó a magas és alacsony Na⁺ ürítésű csoportban volt magasabb átlag 3,7 éves megfigyelés alatt (15,16) a 17 országot érintő vizsgálatban. A fokozott K⁺-ürítés ellenkező hatású volt. A vesék szerepe etiológiától függetlenül meghatározó a magas vérnyomás kialakulásában.

A NutriCode tanulmányban (17) lineáris összefüggést találtak a szív-érrendszeri halálozás és a nagymértékű konyhasófogyasztás között 1.6 millió esetet vizsgálva. Génhibára utal a disztális nephron epitheliális csatornákon (eNA⁺) zajló Na⁺ absorptio kóros fokozódása miatt kialakuló, ún. sófüggő magas vérnyomás. Ray és munkatársai 300 magas és 300 alacsony vérnyomású emberben vizsgálták a gén polimorfizmust (18) 1 hetes alacsony (51.3 mM Na⁺/nap), ezt követő 1 hetes magas (307.8 mM Na⁺/nap) Na⁺-bevitel mellett 1906 résztvevőben. 16 génmutációt azonosítottak. Fokozott működésű csatornát 4 egyénben mutattak ki, akikben nem működő csatorna is volt. 15% só-szenzitív volt, de a vérnyomásértékek igen szórta, jelezve, hogy 1 génmutáció penetrációja rendkívül változó. A só-szenzitivitás normális vérnyomás esetén is fokozott halálozással jár (19). Öröklődő magas vérnyomást Liddle-szindrómában észleltek, amit az epitheliális vese- Na⁺-csatorna mutációja okoz.

Megbeszélés

A számtalan ellentmondás között az első, hogy a mind a csökkent, mind a fokozott Na⁺ bevitel (3000-5000 mg/nap) növeli a szív-érrendszeri betegségek előfordulását (20).

Idült vesebetegségben a csökkent sóbevitel nagyobb halálozási aránnyal jár (21), de a sóbevitel növelésével szintén nő ennek a kockázata (22). A 24 órás Na⁺ ürítést 2 évig

vizsgálva a növekvő üritéssel együtt nőtt a szív-érrendszeri kockázat (23). Ezen belül a bal kamra hypertrophia (MR-val vizsgálva) a vérnyomástól függetlenül a bőr Na⁺-tartalmával mutatott összefüggést (24).

Népesség-méretű vizsgálatban (UK, Finnország, Japán) 19-64 évesekben a napi Na⁺ bevitel 15%-os csökkentésére (560 mg) a szélütés és a iszkémiás szívbetegség halálozása 40%-al csökkent (25), miközben a szisztolés vérnyomás csak 3 Hgmm-el. 2.5 g NaCl (1000 mg Na⁺)/nap fogyasztásakor az átlagos szisztolás vérnyomás csökkenés 1.7 Hgmm volt (26).

Felvetődött a következő mechanizmus is: alacsony Na⁺ bevitelre nő a koleszterin, triglicerid, renin, aldostreon, katekolamin-szint, nő a szív-érrendszeri kockázat. Ugyanakkor az aldostreeron-angiotenzin rendszer fokozott Na⁺ és víz reabszorpcióval helyreállítja a Na⁺-egyensúlyt (27).

A Na⁺ bevitel csökkentés cukorbetegekben javítja a kreatinin clearancet és csökkenti a fehérjevizelést (28). 5912 magas és normális vérnyomású egyénben a Na⁺ bevitel csökkentése 23 %-al csökkentette a szív-érrendszeri eseményeket (29).

Eszenciális magas vérnyomásban több faktor mellett a fokozott Na⁺ és a csökkent Ca⁺⁺ felvétel szerepét is kimutatták. A vörösvértestekben és limfocitákban csökkent Mg⁺⁺ és emelkedett Na⁺-koncentrációt mértek. Kísérleti körülmények között spontán hypertenziós patkányokban az aorta símaizomban alacsonyabb Mg⁺⁺ és magasabb Na⁺ tartalom van a normotenzívekhez képest. Ennek az oka a Na⁺/Mg⁺⁺-csere működészavara (Na⁺-dependens, Mg⁺⁺-efflux). Az emelkedett intracelluláris Na⁺ koncentrációt eszenciális hypertoniában csökkent Na⁺K⁺ATPase aktivitás (Na⁺-pumpa), a fokozott Na⁺H⁺ csere és a Na⁺-Li⁺ ellentranszport okozhatja. Ugyancsak csökkent a mitochondriális ATP synthase spontán hypertenzív patkányokban együtt a Mg⁺⁺ATP-szubsztráttal. Az ér símaizmában az extracelluláris Mg⁺⁺ emelkedés Ca⁺⁺-szint csökkenést okoz. Intracellulárisan viszont a Mg⁺⁺-szint csökkentése csökkent Na⁺K⁺- és Ca⁺⁺ATPase (Ca⁺⁺-pumpa) működéshez vezet, ami fokozott Na⁺-Ca⁺⁺-cserét okoz és így nő az intracelluláris Na⁺-Ca⁺⁺ koncentráció (30).

A Na⁺-pumpa (Na⁺ K⁺ATPase) az ATP terminális foszfát hidjának hidrolízisével működik. A Na⁺K⁺ATPase alfa2 izoformjának gátlása az endogen ligand oubainnal magas vérnyomáshoz vezet (31). Az ACTH túltermelődés Cushing-szindrómában módosítja ennek működését és kísérletesen egérben és emberben is megváltozik az intracelluláris Na⁺, Ca⁺⁺-koncentráció és a jelátviteli utak (Src, PKC, MAPKK), ami az ouabain közvetítésével magas vérnyomást okoz. Öröklött, familiáris magas vérnyomásban a repolarizációban szükség szerint nyitott-zárt-inaktivált K_v csatornák közül K_vB1 mutáció az I_{to} csökkenést, a K_vB2 mutáció pedig magas vérnyomást és az életveszélyes szívritmuszavarokat okozó Brugada szindrómát vált ki.

Következtetések

1. Az áttekintett szakirodalom szerint a népesség-szintű sóbevitel csökkentés szerepe a vérnyomáscsökkentésben önmagában kérdéses, mivel a bevitt mennyiségtől függően, illetve függetlenül a magas és az alacsony Na kiválasztás egyaránt növeli a szív-érrendszeri kockázatot. Mind a magas, mind az alacsony exkréció esetén a fokozott K⁺-kiválasztás ellensúlyozza a magas Na⁺ kiválasztást Oparil vizsgálatai szerint (32).
2. Egyidejűleg kimutatták, hogy a konyhasó csökkentése az étrendben csökkenti a gyomorrák, a végstádiumú vesebetegség, a bal kamra hipertrophia, a pangásos szívelégtelenség és az osteoporosis kockázatát. Utóbbi rendkívül kérdéses, mivel a szervezet össz Na⁺ tartalmának 30 %-a a csontokban van (33, 34). Magas vérnyomásban – állatban és emberben egyaránt – a bőrben és a vázizomzatban történő só-felszaporodás a vérben mérténél arányában nagyobb (10) és ez az immunrendszere

hatva vaszkuláris és renális gyulladás közvetítésével hipertoniához vezet. Így a szöveti Na⁺ lehet terápiás cél.

3. Rendkívül fontos az étrend, hiszen a konyhasó közel 75 %-a kész- és félkésztelekből származik és ennek az arányát a különböző epidemiológiai vizsgálatokban nehéz meghatározni. Utóbbiak értékelésénél rendkívül fontos, hogy konyhasó vagy Na⁺-bevitelről van-e szó, hiszen 1g NaCl = 400 mg Na⁺.
4. Az 1998 óta különböző országokban 2007-ig végzett 13 multicentrikus randomizált klinikai vizsgálatokból kiderült, hogy az olyan fokú Na⁺-bevitel csökkentése, amely csökkenti a vérnyomást, egyúttal növeli szimpatikus aktivitást, csökkenti az inzulin-érzékenységet, aktiválja a renin-angiotenzin rendszert és fokozza az aldoszteron elválasztást (35).
5. A csökkentett sóbevitel hosszútávú következménye lehet a hyponatraemia kialakulása (szerum Na <135 mmol/l), amely kórházi beteganyagban gyakran, 15-20 %-ban, a teljes népességben 2%-ban fordul elő. A szövődmények és a halál független előjele szívelégtelenségben (36), májsugorodásban (37) és neurológiai betegségekben (38). Enyhe fokban növeli az idős korban gyakori elesés, zavartság és a kognitív diszfunkció kockázatát és az adott betegség súlyosságát is jelzi, fokozza.
6. A népesség-szintű vizsgálatok nem feleslegesek, mivel lehetőséget adnak a só-szenzitív/rezisztens alcsoportok elkülönítésére, a költséges, alig vállalható, teljeskörű előszűrés kiváltására. Több, mint 100 randomizált tanulmány bizonyítja, hogy a konyhasó bevitel csökkentése mérsékli a vérnyomást felnőttekben és csökkennek a szív-érrendszeri szövődmények is (39). Az ezt megkérdőjelező vizsgálatokban sok a metodikai hiba (40). A 24 órás vizelet-Na⁺ meghatározás eredményei nagy egyéni variációt mutatnak, de többszörös, megismételt vizsgálattal ez a hiba mérsékelhető.

Összefoglalás

A tudományos és az orvosi szakirodalom egységes abban, hogy a csökkent konyhasóbevitel (NaCl) csökkenti a magas vérnyomást. Az ezzel kapcsolatos népegészségügyi szintű randomizált vizsgálatok azonban rámutattak, hogy a magas vérnyomás jelenleg is tisztázatlan patomechanizmusában gyulladós, genetikai (génmutáció miatt fokozott tubuláris Na⁺ visszatartás) civilizációs-környezeti faktorok, életmódi tényezők, endogén natriuretikus faktorok is szerepet játszanak és a csökkent vagy fokozott Na⁺ bevitel – eltérő mechanizmussal – szerepet játszik a magas vérnyomás és a fokozott szív-érrendszeri kockázat kialakulásában, hozzáteve a csökkent sóbevitel hosszútávú kedvezőtlen idegrendszeri következményeit. Ugyanakkor nem lehet egyetérteni azokkal, akik a sok bizonytalansági tényező miatt a populációs szintű vizsgálatokat előszűrés nélkül feleslegesnek tartják, hiszen éppen ezek eredményeiből különíthető el az az alcsoport, amely sófüggő vagy sórezisztens magas vérnyomásban szenved és alapos utánvizsgálatokra érdemes. A 24 órás vizelet-Na⁺-ürítés nagy egyéni variációt mutat, de többször vizsgálva, átlagolva megbízható támpont a Na-homeosztázist illetően.

Irodalomjegyzék

1. Judd, E., Calhoun, D.A.: Apparent and true resistant hypertension: definition, prevalence and outcomes. *J. Hum. Hypertens.* 28, 463-468, 2014.
2. Ha, S.K.: Dietary salt intake and hypertension. *Electrolyte Blood Press* 12, 7-18, 2014.
3. Kopp, C., Linz, P., Dahmann, A., Hammon, M., Jantsch, J., Müller, D.N., Schmieder, R.E., Cavallaro, A., Eckardt, K.U., Uder, M., Luft, F.C., Titze, J.: ²³Na magnetic resonance

imaging-determined tissue sodium in healthy subjects and hypertensive patients. *Hypertension* 61, 635-640, 2013.

4. McMaster, W.G., Kirabo, A., Madhur, M.S., Harrison, D.G.: Inflammation, immunity, and hypertensive end-organ damage. *Circ. Res.* 116, 1022-1033, 2015.

5. Madhur, M.S., Lob, H.E., McCann, L.A., Iwamura, Y., Blinder, Y., Guzik, T.J., Harrison, D.G.: Interleukin 17 promotes angiotensin II-induced hypertension and vascular dysfunction. *Hypertension* 55, 500-507, 2010.

6. Yi B, Titze J, Rykova M, Feuerecker M, Vassilieva G, et al. Effects of dietary salt levels on monocytic cells and immune responses in healthy human subjects: a longitudinal study. *Trans. Res.* 166, 103-110, 2015.

7. Rao, G.N., Berk, B.C.: Active oxygen species stimulate vascular smooth muscle cell growth and proto-oncogene expression. *Circ. Res.* 70, 593-599, 1992.

8. Tolins JP, Shultz PJ: Endogenous nitric oxide synthesis determines sensitivity to the pressor effect of salt. *Kidney Int.* 46, 230-236, 1994.

9. Laight, D.W., Carrier, M.J., Anggard, E.E.: Antioxidants, diabetes and endothelial dysfunction. *Cardiovasc. Res.* 47, 457-464, 2000.

10. Sacks, F.M., Svetkey, L.P., Vollmer, W.M., Appel, L.J., Bray, G.A., Harsha, D. et al.: Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N. Engl. J. Med.* 344, 3-10, 2001.

11. Graudal, N.A., Galloe, A.M., Garred, P.: Effects of sodium restriction on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol and triglyceride: a meta-analysis. *JAMA.* 279, 1383-1391, 1998.

12. Blaustein MP, Physiological effects of endogenous ouabain: control of intracellular Ca²⁺ stores and cell responsiveness. *Am J Physiol.* 264, C1367-C1387, 1993.

13. Iwamoto, T., Kita, S.: Hypertension, Na⁺/Ca²⁺ exchanger, and Na⁺,K⁺-ATPase. *Kidney International* 69, 2148-2154, 2006.

14. Graudal, N.A., Hubeck-Graudal, T., Jürgens, G.: Effects of low-sodium diet vs. high-sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol and triglyceride (Cochrane Review). *Am. J. Hypertens.* 25, 1-15, 2012.

15. Mente, A., O'Donnell, M.J., Rangarajan, S. et al.: Association of urinary sodium and potassium excretion with blood pressure. *N. Engl. J. Med.* 371, 601-611, 2014.

16. O'Donnell, M.J., Mente, A., Rangarajan, S. et al.: Urinary sodium and potassium excretion, mortality, and cardiovascular events. *N. Engl. J. Med.* 371, 612-623, 2014.

17. Mozaffarian, D., Fahimi, S., Singh, G.M. et al.: Global sodium consumption and death from cardiovascular causes. *N. Engl. J. Med.* 371, 624-634, 2014.

18. Ray, E.C., Chen, J., Kelly, T.N., He, J., Hamm, L.L., Gu, D., Shimmin, L.C., Hixson, J.E., Rao, D.C., Sheng, S., Kleyman, T.R.: Human epithelial Na⁺ channel missense variants identified in the GenSalt study alter channel activity. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 311, F908-F914, 2016.

19. Weinberger MH, Fineberg NS, Fineberg SE, Weinberger M. Salt sensitivity, pulse pressure, and death in normal and hypertensive humans. *Hypertension* 37,429-432, 2001.

20. Mente A, O'Donnell M, Rangarajan S, et al. Associations of urinary sodium excretion with cardiovascular events in individuals with and without hypertension: a pooled analysis of data from studies. *Lancet* 2016 May 20 (Epub ahead of print).

21. Cogswell ME, Zhang Z, Carriquiry AL, et al. Sodium and potassium intakes among US adults: NHANES 2003-2008. *Am J Clin Nutr.* 96, 647-57, 2012.
22. Poggio R, Gutierrez L, Matta MG, Elorriaga N, Irazola V, Rubinstein A. Daily sodium consumption and CVD mortality in the general population: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Public Health Nutr.* 18, 695-704, 2015.
23. Mills KT, Chen J, Yang W, et al. Sodium excretion and the risk of cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *JAMA.* 315, 2200-10, 2016.
24. M.P. Scheiner, U.Raff, C.Kopp, et al: Skin Sodium Concentration Correlates with Left Ventricular Hypertrophy in CKD. *J Am Soc. Nephrol.* 28: 1867-1876, 2017.
25. He FJ, Pombo-Rodrigues S, Macgregor GA, Salt reduction in England from 2003 to 2011: its relationship to blood pressure, stroke and ischaemic heart disease mortality. *BMJ Open* 2014;4(4) :e004549.
26. Mozaffarian D, Fahimi S, Singh GM, et al. Global sodium consumption and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 371, 624-34, 2014.
27. Graudal NA, Hubeck-Graudal T, Jürgens G. Effects of low-sodium diet vs. high-sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride (Cochrane Review). *Am J Hypertens.* 25, 1-15, 2012.
28. McMahon EJ, Campbell KL, Bauer JD, Mudge DW, Altered dietary salt intake for people with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2, CD010070, 2015.
29. 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 (THOP). *BMJ.* 334, 885-8, 2007.
30. Alvarez-Leefmans, F.J., Giraldez, F. and Gamino, S. M. Intracellular free Mg^{2+} in excitable cells: its measurement and its biologic significance. *Can. J. Physiol Pharmacol.* 65, 915-925, 1987.
31. Kaplan H. J, The sodium pump and hypertension: A physiological role for the cardiac glycoside binding site of the Na, K-ATPase, *PNAS*, 102, 15723-15724, 2005.
32. Oparil, S: Low Sodium Intake – Cardiovascular Health Benefit or Risk?, *N.Engl. J. Med.* 677-679, 371-7, 2014.
33. Appel J. L. Anderson, A.M. Cheryl: Compelling Evidence for Public Health Action to Reduce Salt Intake, *N. Engl. J. Med.* 650-652., 362-7, 2010.
34. Alderman H. M: Reducing Dietary Sodium, The Case for Caution, *JAMA*, 303, 2010.
35. Gradual NA, Galloe AM, Garred P. Effects of sodium restriction on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride: a meta-analysis. *JAMA.* 279, 1383-1391, 1998.
36. Klein, L., O'Connor, C.M., Leimberger, J.D., et al.: Lower serum sodium is associated with increased short-term mortality in hospitalized patients with worsening heart failure: results from the Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF) study. *Circulation* 111, 2454-60, 2005.
37. Wu, C.C., Yeung, L.K., Tsai, W.S., et al.: Incidence and factors predictive of acute renal failure in patients with advanced liver cirrhosis. *Clin. Nephrol.* 65, 28-33, 2006.
38. Bhardwaj, A.: Neurological impact of vasopressin dysregulation and hyponatremia. *Ann. Neurol.* 59, 229-36, 2006.
39. He FJ, Pombo-Rodrigues S, Macgregor GE. Salt reduction in England from 2003 to 2011: its relationship to blood pressure, stroke and ischaemic heart disease mortality. *BMJ Open* 4(4):e0045-49, 2014.

40. Cobb LK, Anderson CA, Elliott P, et al, Methodological issues in cohort studies that relate sodium intake to cardiovascular disease outcomes: a science advisory from the American Heart Association. *Circulation*, 129, 1173-86, 2014.