

KUHINJSKA SOL
– SKRIVENI OTROV U SVAKODNEVNOJ HRANI

SALT – HIDDEN POISON IN EVERYDAY MEAL

BOJAN JELAKOVIĆ, VEDRAN PREMUŽIĆ, BERISLAV SKUPNJAK, ŽELJKO REINER*

Deskriptori: Prehrana sa smanjenim unosom soli; Kuhinjska sol – štetni učinci; Kardiovaskularne bolesti – prevencija; Hipertenzija – prevencija; Nacionalni zdravstveni programi; Promicanje zdravlja; Hrvatska

Sažetak. Velik broj epidemioloških, evolucijskih i kliničkih istraživanja potvrđuje da je kuhinjska sol bitan čimbenik koji određuje visinu arterijskog tlaka (AT), a time i prevalenciju arterijske hipertenzije (AH). Epidemiološkim istraživanjima uočeno je da jedino uz prekomjeran unos kuhinjske soli dolazi do porasta AT sa starenjem. Osim što determinira AT, pojačan unos soli i nezavisno pridonosi oštećenju ciljnih organa. Opažena je povezanost s koronarnom bolesti, hipertrofijom lijeve klijetke, cerebrovaskularnim inzultom, mikroalbuminurijom. Kuhinjska sol, tj. NaCl mijenjajući odnos vazoaktivnih čimbenika u stijenci krvne žile, utječući na ekspresiju receptora za angiotenzin II i što je osobito bitno povećavajući agregabilnost trombocita, izravno se upleće u proces aterotrombogeneze. S kliničkog, a i javnozdravstvenog stajališta osobito su bitni podaci koje nam pružaju intervensijska istraživanja i koji bjelodano potvrđuju korist smanjivanja unosa NaCl. Ta se korist očituje ne samo u snižavanju AT i smanjivanju kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta nego i u poboljšanju ukupnog zdravlja jer se zna da je prekomjeran unos kuhinjske soli čimbenik rizika i za osteoporozu, nefrolitijazu, karcinom želuca i nazofarinksa itd. Premda je bilo radova koji su unijeli sumnju da bi redukcija unosa kuhinjske soli mogla biti štetna zbog aktivacije kontraregulacijskih mehanizama, znatno veći broj autora je dokazao da umjerena redukcija unosa nije povezana s povećanim rizikom, već naprotiv. Smanjenje unosa kuhinjske soli treba provoditi u sklopu ostalih promjena načina života, primarno uz smanjenje tjelesne mase i povećane tjelesne aktivnosti. Uz redukciju unosa NaCl potrebno je paziti na ostale elektrolite i mikroelemente koji su također važni kamenčići mozaika zdravog življenja. Velika je odgovornost na institucijama vlasti i proizvođačima hrane jer se danas više od 70% NaCl unosi u organizam putem već pripremljene ili polugotove hrane.

Descriptors: Diet, sodium-restricted; Sodium chloride, dietary – adverse effects; Cardiovascular diseases – prevention and control; Hypertension – prevention and control; National health programs; Health promotion; Croatia

Summary. A large number of epidemiologic, evolutionary and clinical studies have confirmed that table salt is a significant factor in determining the blood pressure (BP) level, and thereby in the prevalence of arterial hypertension (AH). It has been observed in epidemiologic studies that BP increases with age only if accompanied by excessive table salt intake. In addition to affecting BP, increased salt intake independently contributes to target organ damage. Correlation has also been observed between coronary artery disease, left ventricular hypertrophy, cerebrovascular insult, microalbuminuria. Table salt, i.e. NaCl, is directly involved in the process of atherothrombogenesis by changing the relation between vasoactive factors in the blood vessel wall, by affecting the expression of receptor for angiotensin II and, which is particularly important, by elevating platelet aggregability. From clinical and public health aspects, the data obtained in interventional studies are particularly important, as well as those that apparently confirm the benefit of restricting NaCl intake. This benefit is manifested not only in decreased BP and reduction in cardiovascular morbidity and mortality, but also in improved total health as it is known that excessive table salt intake is also a risk factor for osteoporosis, nephrolithiasis, gastric and nasopharyngeal carcinoma, etc. Although there were some studies that raised doubt about the fact that reduced table salt intake could be harmful due to activation of counter-regulative mechanisms, a substantially higher number of authors demonstrated that moderate intake reduction was not associated with the increased risk but rather the contrary. Table salt intake restriction should be performed as part of other lifestyle changes, primarily weight loss and increased physical activity. During NaCl intake reduction, it is necessary to pay attention to other electrolytes and microelements that are also important stones in the mosaic of healthy living. Government authorities and food manufacturers bear heavy responsibility as ready or half-cooked food accounts for over 70% of NaCl intake into the body.

Liječ Vjesn 2009;131:146–154

Najveći dio čovječanstva, na neoprostivu sramotu drugog dijela, danas je još uvijek gladan i predviđa se da će pothranjenost ostati glavnim uzrokom umiranja većine ljudskog roda. No, ipak zbirno gledajući, za desetak godina kardiovaskularne (KV) bolesti bit će najvažnijim uzrokom smrti u cijelom svijetu. Dijelom zbog kazne koju bogati svijet plaća zbog svoje pohlepe, a dijelom i zbog toga što svoje loše navike širi i onima koji nemaju izbora. Zbog

* **Klinika za unutrašnje bolesti Kliničkoga bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu** (doc. dr. sc. Bojan Jelaković, dr. med.; Vedran Premužić, dr. med.; akademik Željko Reiner, dr. med.), **MED-EKON, d.o.o. za organizaciju i ekonomiku zdravstva, Zagreb** (prof. dr. sc. Berislav Skupnjak, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. B. Jelaković, Zavod za nefrologiju i arterijsku hipertenziju, KBC Zagreb i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Kišpatićeva 12, Zagreb, e-mail: bojan.jelakovic@zg.htnet.hr
Primljeno 28. siječnja 2009., prihvaćeno 17. ožujka 2009.

gotovo epidemijskih razmjera nužno je provoditi ozbiljne i učinkovite akcije primarne prevencije.

Nebrojeno puta naglašavana je važnost prehrane za zdravlje. Uz potrebu manjeg unosa kalorija, osobito šećera i zasićenih masti, nužno je cijelu populaciju dodatno upozoravati na opasnosti koje nosi prekomjeren unos kuhinjske soli.

Na važnost suvišnog unosa kuhinjske soli za bolesti i preuranu smrt te na potrebu redukcije njezina unosa upućuje nekoliko vrlo dobro argumentiranih činjenica: 1. kuhinjska sol utječe na vrijednosti arterijskog tlaka (AT), povećava prevalenciju arterijske hipertenzije (AH) koja je najvažniji, nezavisni čimbenik KV rizika; 2. unos kuhinjske soli u zapadnim civilizacijama izrazito premašuje fiziološke potrebe; 3. redukcija unosa kuhinjske soli može dovesti do malog, ali značajnog sniženja AT u populaciji čime se značajno smanjuje ukupni KV rizik; 4. u suradnji s vlastima i industrijom moguće je jednostavno i učinkovito smanjiti unos kuhinjske soli primarno mijenjajući prerađenu hranu, osobito kruh koji je jedan od najvažnijih izvora kuhinjske soli na ovim prostorima. Malo je poznato, naime, da 1 kg kruha sadržava oko 5 g NaCl. Smanjenje dnevnog unosa soli s 10 g/dan na 1 g/dan fiziološki je moguće, ali smanjenje na 5 g/dan je realnije i u sadašnjim uvjetima čini se i optimalnim.

Arterijska hipertenzija (AH) je »bolest Zapadne civilizacije«. Ona je prije nekoliko stotina godina jednostavno bila nepoznata čovječanstvu ne zbog činjenice što ljudi nisu poznavali i razumjeli fiziologiju cirkulacije, niti zbog toga što se nije znalo što je arterijski tlak (AT) i koje su njegove vrijednosti, niti zbog toga što se Riva Rocci rodio tek prije kojih stotinjak godina. Hipertenzija, kao najmasovnija bolest čovječanstva, jednostavno nije postojala, baš kao ni metabolički sindrom jer genski ustroj čovjeka nije bio izložen današnjim nepoželjnim vanjskim čimbenicima. Nije bilo suvišnog unosa kalorija, ljudi su se više kretali, nije bilo pretilosti, a unos kuhinjske soli bio je značajno niži nego što je danas, ili preciznije rečeno omjer unosa K: Na bio je >3 i obično oko 10 u odnosu na omjer od <0,4 kakav je danas. Nesumnjivo je da je i u prošlosti bilo ljudi s povišenim AT. Neki od njih su uživali u obilju jela i pića te su imali već tada pravi metabolički sindrom, uričku dijatezu i vjerojatno hipertenziju. No, takvi, kao npr. Henik VIII. bili su rijetki. Hipertenzija se mogla susretati i kod vrlo malog broja osoba koje nisu u to doba bile izložene takvim vanjskim rizičnim čimbenicima, ali su imale određene genske mutacije ili polimorfizme koji su utjecali sasvim sigurno primarno na pojačanu resorpciju natrija u bubrežima.

Od paleolitika do danas

Iskustva evolucije

Poznavanja evolucije i ljudskih putovanja kroz prostor i vrijeme uvijek pomažu kako u shvaćanju današnjeg trenutka tako i u planiranju budućnosti. Prema relevantnim arheološkim podacima, ljudski rod počinje svoj put u Africi, u prostorima oskudnim solju (i vodom). Sile prirodne selekcije omogućile su preživljavanje onim pripadnicima ljudskog roda čiji su geni snažnije i učinkovitije zadržavali NaCl u organizmu. Taj »štedljivi genotip za natrij«, kako ga je nazvala L. Gleiberman¹ pandan je »štedljivom genotipu« za sačuvanje, tj. racionalno iskorišćavanje energije.

Fiziološki mehanizmi ljudskog organizma milijunima godina razvijali su se dakle u uvjetima malog unosa natrija i velikog unosa kalija. Razlog tomu vjerojatno leži u činjenici da je većina obitavališta praljudi, od kanjona Oldoway

i Transvaala u Africi do Neanderthala u Njemačkoj bila udaljena više od 150 km od morske obale, na prostorima gdje kiše gotovo ne sadržavaju natrij. U takvim prostorima, ako nema geoloških izvora, sav natrij potječe samo iz pojedene hrane. Paleolitski čovjek uzimao je hranom znatno više minerala od današnjih ljudi, uz samo jednu iznimku, a to je upravo unos natrija koji je bio znatno manji.² Suvremeni čovjek je jedini suhozemni sisavac kod kojega je omjer unosa natrija i kalija mnogo veći od 1. Međutim, ljudi su ipak genski programirani za paleolitsku dijetu i principi evolucijske adaptacije govore da je to optimalan obrazac prehrane za humani organizam budući da se zadržao bez bitnijih promjena gotovo 2 milijuna godina. Potvrda da za normalno funkcioniranje i rast ljudskog tijela nije potrebna velika količina natrija možda se najzornije uočava iz podatka da majčino mlijeko ljudi, ali i gorila i čimpanza, sadržava svega 5–9 mmol/l natrija. Budući da je generacijama živio u uvjetima oskudnim NaCl-om, u čovjeka se razvio poseban nagon za pojačani unos kuhinjske soli u trenucima kada je ona bila dostupna. Danas kada je kuhinjska sol lako dohvatljiva u obilnim količinama, a uz to je jeftina, taj hedonistički rudiment posve je maladaptivan i štetan. Značajno veći unos kuhinjske soli zbio se nedavno na vremenskoj ljestvici razvoja ljudske vrste tako da genska adaptacija još nije bila moguća. Seobama u područja koja su bila hladnija i vlažnija te s početkom konzerviranja hrane usoljavanjem ovaj nekada koristan mehanizam koji je evolucijskim silama i bio odabran, postao je suvišan i konačno štetan dovodeći prvo do porasta AT te hipertenzije i svega ostaloga što slijedi. Isto se događa sa »štedljivim genotipom« za racionalno iskorišćavanje energije (npr. PPAR nuklearni receptori), a tu je posljedica porast pretilosti, inzulinska rezistencija i šećerna bolest tipa 2. Bilo zbog potreba masovne prehrane (zbog porasta populacije), bilo zbog grijeha prekomjernog ića i pića pojedinaca, ljudski je rod vrlo brzo iskoristio sve moguće bonuse i danas je suočen s problemom kako se ponovo prilagoditi.

Prilagodba je, čini se, još daleka sudeći po velikoj prevalenciji AH u svijetu, pa i u Hrvatskoj.³ Je li tako visok postotak hipertoničara posljedica toga što se naš genski ustroj još nije mogao/stigao adaptirati novoj situaciji? Hoće li kroz nekoliko stotina generacija opstati oni čiji su geni prilagođeni ovako neprirodnom načinu života kakvim žive tzv. civilizirani ljudi? (Ne treba pomišljati kako je mogućnost promjene ovako loših navika lako ostvariv put za većinu, barem ne bez nekog oblika prisile ili velikih napora cijele zajednice u zdravstvenom prosvjećivanju.) No, premda je posve jasno da vanjski čimbenici imaju vrlo važnu ulogu, još uvijek (ili, za sada, kako bi rekli pesimisti) 50–60% populacije nema povišen AT premda je izloženo istom načinu života. Ili drugim riječima, u onih u kojih se hipertenzija razvije ipak postoji dodatni genski čimbenik koji je, čini se, u nekih i presudan.

S obzirom na velik porast morbiditeta i mortaliteta od KV bolesti zadnjih desetljeća možda smo sada svjedoci evolucije na djelu, tj. možda je ranija smrtnost prirodna selekcija kojom bivaju eliminirani oni genotipovi koji vrsti u novonastaloj situaciji nisu povoljni. Ako je tomu tako, onda bi se sljedećih godina dobna granica KV morbiditeta i mortaliteta mogla još više pomaknuti prema mlađoj dobi, tj. prema onima u generativnim godinama. No, kako se konačne posljedice prekomjernog unosa NaCl, tj. AH i KV incidenti najvećim dijelom zbivaju u postreproduktivnoj fazi kada selekcijski tlak prema Darwinovoj teoriji nema više utjecaja, nameće se pitanje je li genska adaptacija u

ovom slučaju uopće moguća. Kako je odgovor na to pitanje gotovo posve sigurno negativan (barem u dogledno vrijeme), jasno je koliko je važna kulturološka prilagodba i adaptacija, tj. vraćanje onakvom načinu prehrane za koju je humano tijelo genski preustrojeno. Analizirajući najnovije preporuke nakon studije DASH,⁴ možemo razabrati da su dobrim dijelom u skladu s prosječnom paleolitskom dijetom, što znači da je znanost svjesna gore rečenoga. Sada je potrebno umijeće i to znanje pretočiti u svijest cijele populacije.

Ekološko-epidemiološke potvrde

Na razvoj ljudskog roda idiosinkratski utječe uz gensko ustrojstvo niz čimbenika okoline i kulturoloških običaja. Upravo je obilježje ljudske evolucije da razvoj i preživljavanje vrste, uz prirodnu selekciju, određuju različiti običaji i navike kojima se čovjek nastoji prilagoditi mijenjajući vanjske čimbenike. Homo sapiens je jedina vrsta koja se prilagođava brzom promjenom navika i običaja (npr. topla odjeća u hladnoći). Brojčanim rastom ljudske populacije koji se zbio prije nekoliko tisuća godina, usoljavanje mesa bilo je jedna od takvih prilagodbi koje su osigurale dosta hrane u vrijeme nestašice te je tako omogućen opstanak većem broju pripadnika vrste. U tom trenutku bilo je važnije sačuvati život i produženje vrste, a posljedice ovakve promjene prehrane na zdravlje nisu ni dolazile do izražaja jer su ljudi ionako umirali zbog drugih uzroka prije poremećaja koje izazivaju prekomjeren unos kuhinjske soli i AH. No, i danas diljem svijeta žive populacije različitih kultura na nižem civilizacijskom stupnju od zapadnih koje su zadržale, može se slobodno reći, prirodan fiziološki način prehrane, što između ostaloga znači manji unos natrija, a veći kalija. Oni su živi fiziološki fosil i prozor u prošlost kroz koji možemo promatrati kako je ljudski organizam funkcionirao tijekom više od 99% vremena svog postojanja na Zemlji. U tih populacija srednje vrijednosti AT značajno su niže nego u istovječnih osoba u civilizacijama s povećanim unosom kuhinjske soli.^{5,6} Jedna od najčešće navođenih takvih populacija su Yanomamo Indijanci brazilskih prašuma. Ne samo da su srednje vrijednosti AT u njih niže (102/62 mmHg) nego je i standardna devijacija AT manja, a što je osobito bitno u njih nije uočen porast AT sa starenjem.^{5,6} Prevalencija AH u njih je 0,6–3% što odgovara postotku sekundarnih oblika AH u razvijenom svijetu i vjerojatno je najsnažniji dokaz da esencijalna AH (EH) ne postoji uz nizak unos kuhinjske soli.^{5–8} Istraživanja polinezijskih naroda na Solomonskom otočju također pružaju vrijedne podatke o utjecaju promjena prehrane na fiziološke procese od kojih je jedna fenotipska manifestacija porast AT i veći KV rizik.⁷ Plemena s otočja Samoa koja nisu zapadnjački civilizirana i koja se međusobno ne razlikuju u običajima i navikama, razlikuju se u visini AT i prevalenciji AH ovisno o tome žive li u unutrašnjosti ili uz obalu mora. Oni koji žive uz obalu mora imaju značajno više vrijednosti AT od gorštaka. Razlika između plemena je jedino što su oni uz obalu hranu kuhali u morskoj vodi, dakle uz unos kuhinjske soli jednak onomu na Zapadu. U migracijske studije polinezijskih populacija pokazale su da oni koji su prihvatili kulturne običaje zapadne civilizacije (Havaji, Novi Zeland) imaju viši AT od onih koji su ostali. Isti migracijski dokazi dolaze iz Afrike gdje je slično opaženo selidbom članova plemena Luo u Nairobi.⁸ Jasno da nije unos soli jedina »prednost« zapadnih civilizacija zbog koje rastu vrijednosti AT i KV rizik. Važnu ulogu ima stres, te općenito prekomjeren i obilan unos kalorija. Premda smo svi izloženi napetosti svakodnevnoga zapadnog tempa, da-

leko od toga da je život kojim žive preagrarna plemena posve pastoralan i bez stresa. Život lovaca-skupljača kakvim žive ta plemena, uz siromašan unos kuhinjske soli karakteriziranje periodima gladi koji se izmjenjuju s periodima obilja. Budući da su periodi gladi dulji i metabolizam je prilagođen tom načinu – razvijen je sustav čuvanja NaCl i inzulinska rezistencija. Dolaskom u uvjete zapadne civilizacije periodi gladovanja i obilja prelaze u stanje trajnog obilja, a genska adaptacija koja je ranije bila korisna sada postaje maladaptivna. Dobar primjer za to su Aboridžini koji su se doselili u Sydney i kod kojih je u takvim promijenjenim uvjetima zamijećena epidemija inzulin-ovisne šećerne bolesti u dobi do 35–40 godina.⁹ No, postoji niz opažanja i radova koji upućuju da je prekomjeren unos kuhinjske soli bitniji čimbenik AH od stresa i prekomjernog unosa kalorija. Na to upućuju rezultati istraživanja iranskog plemena Quash-qai.¹⁰ U tom tradicionalnome nomadskom narodu u kojem nema prekomjerne debljine, prevalencija AH je mnogo veća od one koju susrećemo kod ostalih naroda na tom civilizacijskom stupnju i iznosi oko 18%. Ono što razlikuje taj narod od ostalih koji žive u uvjetima rudimentarne hortikulture jest znatno veći unos kuhinjske soli. Natriurija u muškaraca iznosi oko 186 mmol/1, a u žena oko 141 mmol/1, u usporedbi s vrijednostima Yanomamo Indijanaca gdje se kreće od 1 do 10 mmol/1. I opažanja iz Japana govore u prilog kuhinjskoj soli kao najhitnijem čimbeniku porasta AT i KV mortaliteta.¹¹ Stanovnici regije Akita na otoku Honshu unose dnevno hranom veliku količinu kuhinjske soli (oko 26 g/dan), a prevalencija AH prelazi 40%, cerebrovaskularni incidenti (CVI) 4–8 puta su češći nego u SAD-u tako da oko 10% stanovništva dobi od 55 do 59 godina ima zbog toga posljedice. Širokom akcijom smanjen je unos kuhinjske soli što se odrazilo smanjenjem vrijednosti AT i još izraženije manjim brojem CVI što nije bilo praćeno smanjenjem brojem pretilih i prisutnosti drugih čimbenika KV rizika.¹¹

Najočitiiji podatak koliko je NaCl važan za hipertenziju jest taj što u naroda koji danas još uvijek žive s okusom neolitika na nepcu (npr. Yanomamo Indijanci) i unose vrlo malo kuhinjske soli ne dolazi do porasta AT sa starenjem. AH gotovo nema u populacijama čiji pripadnici dnevno konzumiraju manje od 50 mmol NaCl (2,9 g NaCl).¹² Također je važan već spomenuti podatak da u tih naroda dolaskom u »civilizirane« sredine vrlo brzo poraste prevalencija AH. Ta nepoželjna instant evolucija najbolje se vidi u Aboridžina i Afroamerikanaca koji, uz veću učestalost pretilosti i metaboličkog sindroma, imaju najveću prevalenciju AH osjetljive na sol (73% u odnosu na 51% ostalih hipertoničara i 26% normotoničara).¹³ Kod tih je naroda poticaj za ekspresiju gena važnih za zadržavanje Na u bubrezi bio najdulje prisutan i susretom s nezdravom prehranom dolazi do najsnažnijeg odgovora. U Afroamerikanaca koji su kao robovi u srednjem vijeku brodovima odvoženi u Novi svijet i najkasnije masovno napuštali Afriku, ponovo je do izražaja došla evolucijska prednost onih koji su i među njima imali najpovoljnije genske polimorfizme za zadržavanje natrija. U potpalublju bez vode i soli, uz povećan gut-bitak zbog povraćanja i proljeva i uz gladovanje preživjeli su oni čiji su bubrezi najsnažnije zadržavali sol i vodu te oni koji su maksimalno iskoristili unutrašnje energetske zalihe.¹⁴ Nekoliko stotina godina kasnije McDonalds, Big Burger, Pizza Hut, Kentucky Chickens i ostala tzv. junk food upravo kod njih će najizrazitije okrenuti evolucijsku pilu naopako. Tu se zasigurno krije objašnjenje povećane prevalencije AH (i to osjetljive na sol), većeg ukupnog KV rizika i većeg rizika od bubrežne bolesti u Afroamerikanaca.

Genografskim istraživanjima evidentirano je nekoliko alela gena uključenih u promet natrija i adaptaciju na hladnoću koji bi mogli biti povezani s visokom prevalencijom AH u zapadnim civilizacijama (gen za angiotenzinogen, GNB3-gen, beta2-adrenergički gen, gen za alfa-podjedinicu epitelnog Na kanalića...). S obzirom na već spomenuto i vrlo dobro poznato evolucijsko udaljšavanje od iskonskih ognjišta u Africi te s obzirom na činjenicu da je prevalencija AH izrazito viša u tzv. zapadnim civilizacijama, vrlo je važan i zanimljiv sljedeći podatak koji također govori u prilog ključnoj ulozi kuhinjske soli i bubrega u nastanku i održavanju AH. Učestalost genskih varijanata, svih alela bitnih za zadržavanje natrija u organizmu opada s porastom geografske širine. Te genske varijante najčešće su u afričkih populacija, a udaljšavanjem od Ekvatora sve su rjeđe,¹⁵ postepeno se gube i vrlo vjerojatno je to ipak pokazatelj snage evolucije i naznaka genske prilagodbe. Na tu moguću evolucijsku prilagodbu ne smijemo čekati, jer ona neće danas smanjiti učestalost AH, prerane KV smrtnosti i svih drugih pogubnih utjecaja prekomjernog unosa kuhinjske soli.

Filogenetska analogija

Postoji niz eksperimentalnih dokaza na raznim laboratorijskim životinjama, poglavito štakorima koji potvrđuju važnost i mjesto NaCl u patogenezi AH. No, rezultati koje su dobili Denton i sur.¹⁶ u eksperimentu provedenom na čimpanzama, u njihovu prirodnom ambijentu u Gabonu, osobito su impresivni zbog činjenice da su ljudi i čimpanze filogenetski najbliži – genska podudarnost je 98,4%, a u kodnim eksonima i 99,6%. Bez izlaganja stresu i bez promjena u unosu kalija opažen je značajan porast AT dodatkom kuhinjske soli u hranu. Prestankom dodavanja kuhinjske soli životinje su ponovo postale normotenzivne. Uz taj podatak zanimljivo je daje do porasta AT došlo u 8 od 13 životinja što znači da osjetljivost na sol nije specifikum samo ljudi što zbog velike genske sličnosti ovih dvaju specijesa i ne čudi.

Kuhinjska sol i arterijska hipertenzija

Geni ili uvjeti okoline koji povisuju AT mogu se posve razlikovati od populacije do populacije. Ipak, migracijskim studijama zamijećen je približno isti postotak osoba kod kojih je prelaskom iz tradicionalnih uvjeta života u sredine zapadnih civilizacija došlo do porasta AT.^{6-8,17} Taj postotak odgovara prevalenciji hipertoničara (HT) u većini populacija razvijenih zemalja i onih u razvoju¹⁸ i upućuje da oko trećine čovječanstva ima gensku predispoziciju za AH. Do ekspresije gena dolazi u određenim uvjetima kao što je pojačan unos kuhinjske soli.

Bubreg – slavno mjesto regulacije AT, ali i mjesto početnog poremećaja

U raspravi o AH i kuhinjskoj soli nezaobilazna i početna točka je Guytonova hipoteza¹⁹ o središnjem mjestu bubrega u dugoročnoj regulaciji AT i »nevoljkosti bubrega« da izluči povećanu količinu NaCl u bolesnika s EH.²⁰

Porast AT uz povećan unos kuhinjske soli fiziološki je odgovor kojemu je cilj održati homeostazu natrija i vode u ekstracelularnom prostoru. Odnos tlak-natriurija (engl. pressure-natriuresis) glavna je negativna povratna sprega i prema Guytonu glavni mehanizam dugoročne kontrole AT.²¹ Kada AT poraste, rastu diureza i natriureza, te posljedično dolazi do pada AT. Ta povratna sprega, vraća AT na početnu točku kod koje su unos i izlučivanje natrija i vode u ravnoteži.

U hipertoničara osjetljivih na sol krivulja je pomaknuta udesno, tj. za isto izlučivanje natrija i vode potrebne su više vrijednosti AT. Glavni poremećaj koji dovodi do osjetljivosti na sol tj. do pomaka krivulje pressure-natriuresis udesno nalazi se unutar samog bubrega (uglavnom u bubrenim tubulima) ili je posljedica djelovanja vanjskih čimbenika i ekstrarenalnih sustava na bubreg.

Postoji nekoliko definicija i postupaka od kojih je najčešće primjenjivan onaj koji predlaže Weinberg.¹³ Osjetljivost na sol određuje se prema razlici u visini AT nakon primjene 2 litre fiziološke otopine i nakon dijete oskudne solju (10 mmol NaCl/dan). Osoba je osjetljiva na sol ako je razlika AT ≥ 10 mmHg, a osoba je rezistentna na sol ako je razlika AT ≤ 5 mmHg.

Prirodna bubrežna greška da veću količinu natrija ne može izlučiti bez porasta sistemskog AT čini se temeljnim poremećajem većine bolesnika s EH. Potvrda da AH slijedi bubreg jesu brojne križne transplantacijske studije na životinjama, ali i dokazi humane transplantacijske medicine.²² Prije više desetljeća uočeno je u štakora, kasnije nazvanih Dahl štakori, da AH »prati« bubreg.²³ Naime, kada su normotenzivnom soju Dahl štakora presadili bubreg hipertenzivnog soja, u normotenzivnog štakora došlo je do porasta AT i nastanka AH. I obrnuto, transplantacijom »normotenzivnog« bubrega hipertenzivnom soju došlo je do normalizacije AT. Rettig i sur.²⁴ transplantirali su bubreg spontano hipertenzivnih štakora (SHR) u jedinku koja nije mogla razviti reakciju odbacivanja, a koja je bila genski programirana (uzgojena) da bude normotenzivna. Prisutnost bubrega životinje koja je bila genski programirana za hipertenziju rezultirala je hipertenzijom u originalno normotenzivnom primatelju. Nakon toga, ista skupina autora²⁵ dokazala je da presađivanje bubrega normotenzivnog soja hipertenzivnoj životinji dovodi do snižavanja AT. To su zorni dokazi da hipertenzija/normotenzija »prate« bubreg. No, možda su još važniji rezultati koji dolaze iz humane medicine. Curtis i sur.²⁶ opazili su da je u šestoro bolesnika kojima je hipertenzija bila uzrok terminalnoga bubrežnog zatajenja i koji su dobili presadak od normotoničara postalo normotenzivno. Autori su zaključili da se u bolesnika s EH povišen AT može izliječiti transplantacijom bubrega od normotenzivnog davatelja. Jasno je da to nije metoda izbora liječenja AH, ali to opažanje govori u prilog bubregu, tj. promjenama u bubregu, kao primarnom uzroku EH.

Sljedeći dokaz o centralnom mjestu bubrega i povezanosti s prekomjernim unosom kuhinjske soli u nastanku hipertenzije su istraživanja monogenskih AH. Kako je Luft²⁷ rekao monogeni, mendelovski oblici hipertenzije svijetla su točka molekularne genetike humane hipertenzije upravo zbog toga jer nam omogućuju da bolje razumijemo mehanizme EH. Svi do sada poznati oblici monogenskih hipertenzija, osim hipertenzije udružene s brahidaktilijom (Sy. Bilginturan) i mendelovskih oblika feokromocitoma (RET-proto-onkogen, NF1-gen, VHL-gen, SDHD, SDHB-geni) imaju svoj efektorski mehanizam u bubregu. U svim monogenim oblicima AH poremećen je promet natrija u bubrezima. Poremećaj transporta je različit u svakom sindromu, u svakom sindromu prisutna je mutacija drugoga gena, no važno je istaknuti daje poremećaj zbog kojeg dolazi do porasta AT u svim oblicima, osim gore navedenih prisutan u bubregu ili je bubreg efektorni organ. Dokaz daje to i glavni (a za neke i jedini) uzrok hipertenzije dolazi ponovo iz transplantacijske medicine. Tako su bolesnici s Liddlovim sindromom koji su bili transplantirani i čiji su donatori bili normotoničari nakon transplantacije bubrega postali normotenzivni.²⁸

Na temelju svih danas dostupnih rezultata nema nikakve dvojbe da je renalna tubularna resorpcija natrija ključan poremećaj u nastanku AH neovisno o tome radi li se o primarnom poremećaju u stanicama tubula, ili su te stanice efektori nekoga drugog sustavnog poremećaja (simpatikus, renin-angiotenzinski sustav, inzulin, mokraćna kiselina...).

Povećana resorpcija natrija u bubrežnim kanalicićima dovodi do ekspanzije ekstracelularnog volumena što u početku dovodi do porasta udarnog volumena i povećanja tkivne perfuzije koja je iznad metaboličkih potreba, te dolazi autoregulacijom do vazokonstrikcije i porasta ukupnoga perifernog vaskularnog otpora. Do porasta perifernoga vaskularnog otpora dolazi učinkom endogenog faktora nalik oubainu čija je sinteza stimulirana porastom ekstracelularnog volumena. Tako je u konačnici, u stabilnoj AH udarni volumen normalan, a ukupan periferni vaskularni otpor značajno povećan. To je hipoteza koju je postavio Blaustein.^{29,30} Faktor nalik oubainu inhibira Na/K ATP-azu zbog čega dolazi do zadržavanja natrija intracelularno, što stimulira Na/Ca izmjenjivački kotransportni sustav i pospješuje ulazak kalcija u stanice. U konačnici povećane su kontraktilnost miokarda i vazokonstrikcija. Pozitivan učinak ovog hormona je da dovodi do natriureze, ali po cijenu povišavanja AT. Hipertenzija je nesretna cijena koja mora biti plaćena da bi homeostaza natrija ostala očuvana.

Osim što utječe na vazokonstrikciju putem poticanja sinteze i otpuštanja faktora nalik oubainu povećan unos natrija izravno stimulira mioblaste i stanice glatke muskulature krvnih žila na hipertrofiju, dovodi do pojačane ekspresije ATI-receptora, aktivira NFκB u stanicama proksimalnih tubula, povećava centralnu aktivnost simpatikusa i povećava aktivnost TGF beta u bubrežnom korteksu.^{31,32}

Učinci kuhinjske soli na aterosklerotski proces

Uz prekomjeran unos NaCl dolazi do aktivacije i drugih sustava – od simpatikusa, poremećene sinteze dušikova oksida u endotelu i aktivacije trombocita. Aktiviraju se brojni faktori koji uz hipertenzivni učinak mogu i izravno ubrzavati proces aterogeneze. Trombociti imaju ključno mjesto u procesu aterotrombogeneze i zbog toga je osobito važan podatak da povećan unos NaCl povećava njihovu reaktivnost.³³ Time se može objasniti zbog čega je opažena snažnija povezanost unosa kuhinjske soli od AT s incidencijom ishemičkoga cerebrovaskularnog infarkta (CVI).³⁴ Mehanizam kojim se povećava reaktivnost trombocita odvija se putem već spomenutog Na:Ca izmjenjivačkog mehanizma na membrani trombocita čime se povećava intracelularna koncentracija Ca. Promjene sinteze vazoaktivnih hormona endotela uz učinak na AT ubrzavaju proces aterogeneze.³⁵ Osim navedenih mehanizama prekomjeran unos soli može povećati KV rizik i porastom inzulinske rezistencije,³⁶ povećanjem ekspresije ATI uz smanjenje ekspresije AT2-receptora,³⁷ što i uz smanjenu perifernu reninsku aktivnost u plazmi može stimulirati i poticati lokalnu tkivnu aktivnost angiotenzina II. Uz porast perifernoga vaskularnog otpora i stimulacije rasta stanica angiotenzin II pospješuje i sam proces aterogeneze. Uz pojačan unos soli zamijećen je porast koncentracije endotelina, a putem TGF beta ubrzana je renalna i kardijalna fibroza.^{35,38}

Osjetljivost i rezistencija na sol – ima li razlika u riziku i terapijskom pristupu?

Ne dolazi u svih osoba do porasta AT uz pojačan unos kuhinjske soli. Kawasaki i sur.³⁹ prvi su izvijestili da se bolesnici s EH razlikuju u tome dolazi li do porasta AT (više

od 10% ili za više od 10 mmHg) uz dijetu obilnu solju. Osobe u kojih AT prati unos kuhinjske soli nazivaju se osjetljivi na sol (S-O), za razliku od onih kod kojih taj fenomen nije opažen i koji su rezistentni na sol (S-R). Od ukupnog broja HT, 51% su S-O, dok je S-O prisutna u 26%–42% NT.⁴⁰ U osoba koje su S-O uočen je izostanak supresije sinteze noradrenalina uz povišen unos soli, smanjena je količina bradikininina i kalikreina u urinu, povećana je mikroalbuminurija (MA), ukupan i LDL-kolesterol, a u njih je registrirana i veća masa lijeve klijetke (LK).^{13,40–44} Evidentno je da su u njih potencirano prisutni svi aterogeni čimbenici. Miyoshi i sur.⁴⁰ u svom su radu pokazali da u S-O postoji disfunkcija endotela, početnog mjesta aterosklerotskog procesa. U S-O uočena je značajno manja vazodilatacija uz acetilkolin nego u S-R osoba. Budući da nakon infuzije L-NMMA nije bilo razlika između S-O i S-R osoba, autori su zaključili da nije smanjena sinteza dušikova oksida primarni poremećaj disfunkcije endotela u tih osoba, nego da bi razlog mogao biti u endogenom hiperpolarizirajućem faktoru ili prostanoidima. U S-O promijenjena je i bubrežna hemodinamika tako daje povišen bubrežni vaskularni otpor što uz smanjen bubrežni protok krvi može pridonijeti bržoj progresiji bubrežnih bolesti, a to se i opaža u nekih S-O bolesnika, osobito u dijabetičara, crnaca i starijih osoba. Povećana natriurija u korelaciji je s MA tako da su u svom istraživanju Cailar i sur.⁴¹ uočili da su bolesnici u najgornjem kvintilu natriurije imali šest puta veću MA od onih u najdonjem kvintilu. U S-O osoba ne dolazi do noćnog pada tlaka što je također povezano s povećanim KV rizikom, a uočene su i značajne razlike u učestalosti hipertrofije LK (HLK).^{42,43} Prema rezultatima Morita i sur.⁴³ HLK je prisutna u 38% S-O i 16% S-R osoba. Weinberg i sur.⁴⁴ dokazali su nakon 25-godišnjeg praćenja daje S-O važan fenomen i u NT. Naime, u S-O bilo da su HT bilo da su NT uočen je znatno veći porast AT sa starenjem od S-R Osobito je dojmljiv rezultat da nije uočena razlika u KV mortalitetu između HT i S-O NT! Ti rezultati potvrđuju važnost kuhinjske soli kao faktora KV rizika i neovisno o vrijednostima AT te upućuju na nužnost provođenja preventivnih dijetnih mjera u cijeloj populaciji. Ta potreba za redukcijom unosa kuhinjske soli u općoj populaciji još je jasnija kada se zna za niz drugih poremećaja koji su povezani s prekomjernim zasoljavanjem.⁴⁵

Utjecaj povećanog unosa kuhinjske soli na KV rizik neovisno o učinku na AT

No, ako je na početku ovog odlomka rečeno da oko trećine čovječanstva nosi povećan rizik od AH, a od njih je samo oko 50% S-O, kako onda u drugih 50%, tj. u onih koji nisu S-O objasniti porast AT uz povećan unos kuhinjske soli i zapadnjački civiliziran život? Jedna je mogućnost da su na početku svi HT S-O, a da kasnije zbog promjena na preglomerularnoj vaskulaturi i općenito sustavnom krvožilju dolazi do S-R. EH je heterogeni poremećaj i jasno je da ne dominiraju u svih bolesnika isti patogenetski mehanizmi. Uz to, valja imati na umu da je AT samo surogat krajnjih promjena KV sustava i konačnih komplikacija, tj. koronarne bolesti (KB), CVI, bubrežnog zatajenja. Ne smije se zaboraviti niti da su i AT i 24-satna natriurija vrlo promjenjive varijable što utječe na preciznost rezultata. Zadnje dvije činjenice, uz ranije navedene mehanizme kojima kuhinjska sol može i izravno djelovati na patogenezu AH i ateroskleroze vjerojatni su razlozi zbog čega je opažena bolja korelacija unosa kuhinjske soli s krajnjim ishodom, tj. s HLK, KB i osobito CVI nego s AT. Prema rezultatima studije Intersalt⁴⁴

izrazitija je korelacija unosa soli i CVI od korelacija AT i CVI. Perry i Beaver⁴⁶ jasno su uočili da je smrtnost od CVI u korelaciji s unosom kuhinjske soli neovisno o sistoličkom AT i indeksu tjelesne mase. Joosens i sur.⁴⁷ još su prije dvadesetak godina registrirali da je smanjenje unosa kuhinjske soli praćeno smanjenjem smrtnosti od CVI u Belgiji. Unos kuhinjske soli procijenjen prema 24-satnoj natriuriji značajan je prediktor debljine stražnje stijenke i mase LK.^{42,43} Povećan unos kuhinjske soli u različitim populacijama povezan je s drugačijim oštećenjima KV sustava, tako je u Japanu¹¹ uočena povezanost s CVI, ali ne s KB, dok je u Finskoj⁴⁸ uočen izrazitiji utjecaj kuhinjske soli na KB u muškaraca. Cailar i sur.⁴¹ verificirali su značajnu korelaciju 24-satne natriurije s MA neovisno o spolu, dobi, indeksu tjelesne mase i sistoličkom AT.

Potrebno je istaknuti da je za učinak bitna cijela molekula NaCl, jer kada se Na pridruži neki drugi anion ili Cl neki drugi kation, tada učinak na porast AT izostaje.^{49,50}

Prekomjeren unos kuhinjske soli ne utječe nepovoljno samo na KV sustav. Opisana je veća učestalost bronhalne astme, osteoporoze, nefrolitijaze, karcinoma želuca i nazofarinksa.^{45,51-57}

Zbog svega može se reći daje priča o zdravlju neslana.

Kontrolirane studije koje govore u prilog koristi snižavanja prekomjernog unosa kuhinjske soli

U prilog kuhinjskoj soli kao nezavisnom čimbeniku govore i intervencijske studije.

Premda je dokazano da kuhinjska sol ima negativan učinak na KV sustav, ali i na cijeli ljudski organizam, još se važnijim čini pitanje dolazi li smanjenjem unosa kuhinjske soli do snižavanja AT i dovodi li ta dijetna mjera do smanjenja učestalosti KV incidenata. Još je početkom prošlog stoljeća uočeno da određen način prehrane snižava AT, a osobito je poznata Kempnerova rižna dijeta iz 1948. godine koja je dugo vremena bila zanemarena,^{58,59} a ni danas joj se ne daje pravo mjesto ne samo u liječenju nego i u primarnoj prevenciji. Tek su rezultati studije DASH ponovo upozorili na moć te vrste terapije kada je opažen značajan učinak na AT uz prehranu bogatu kalijem, a siromašnu natrijem.⁶⁰ Uz smanjenje unosa kalorija i masnoća, obilježje Kempnerove rižno-voćne dijetne je smanjen unos kuhinjske soli. Proteklih desetljeća objavljen je niz istraživanja koja su nesumnjivo potvrdila da redukcija unosa soli dovodi do snižavanja AT. Prema metaanalizi Lawa i sur.⁶¹ smanjenje unosa NaCl za 50 mmol dovodi do snižavanja sistoličkog AT od 5 mmHg u normotoničara i 7 mmHg u hipertoničara. Do sličnih rezultata došli su i Cutler i sur.,⁶² Midgley i sur.⁶³ te Graudal i sur.⁶⁴ u svojim metaanalizama. U nedavno objavljenoj studiji DASH⁴ razabire se učinak smanjenja unosa kuhinjske soli na AT ovisan o dozi. Uz redukciju unosa na 100 mmol došlo je do snižavanja sistoličkog AT za 2,1 mmHg, a smanjenjem unosa na 50 mmol došlo je do dodatnog snižavanja, ukupno za 6,7 mmHg. Rezultati NHANESI koje su u prvi tren pogrešno interpretirali neki autori^{65,66} pokazuju da je razlika od 100 mmol na dan povezana s razlikom od 32% rizika za CVI.^{67,68} Prema rezultatima Bearda i sur.⁶⁹ porast natriurije sa 100 na 200 mmol povezana je s porastom AT od 7,1 mmHg u muškaraca i 4,9 mmHg u žena. U *Trials of Hypertension Prevention – I*⁷⁰ također je uočen povoljan učinak redukcije unosa NaCl na AT. Rezultati ove studije potvrđuju i važnost redukcije tjelesne mase. Korist smanjenog unosa NaCl na AT opisana je i u starijih osoba, u studiji *Trial of Nonpharmacological Intervention in the Elderly,*

*TONE.*⁷¹ Uz smanjenje unosa za 40 mmol uočen je pad sistoličkog AT za 4,3 mmHg i dijastoličkog za 2,0 mmHg. U ovih osoba osobito je važan podatak o sniženju sistoličkog AT koje je i inače teže postići. Prema rezultatima tog istraživanja⁷² u osoba koje su smanjile unos NaCl bilo je 6% više osoba s AT < 140/90 mmHg u usporedbi s kontrolnom skupinom.

Na prvi pogled sniženje od nekoliko milimetara žive može se učiniti nevažno, no nedavno objavljena analiza Cooka i sur.⁷³ potvrđuje itekako da su milimetri važni. Sniženje AT od 2 mmHg povezano je sa smanjenjem vjerojatnosti IM od 6% i CVI od 15%. Takvo sniženje AT prema procjeni MacMahona i sur.⁷⁴ smanjuje u SAD-u broj osoba s dijastoličkim AT >95 mmHg s 11,9 na 9,2 milijuna, što znači 23%-tno smanjenje. Uz smanjen unos kuhinjske soli znatno je manja i potreba za antihipertenzivima što je zasigurno i više nego zanimljivo s ekonomskog stajališta. Uz smanjen unos soli opažena je i manje nuspojava, kao npr. hipokaliemije uz diuretsku terapiju. Smanjen unos NaCl nije samo važan za učinak antihipertenzivne terapije. Heeg i sur.⁷⁵ pokazali su da povećan unos kuhinjske soli utječe na antiproteinurički učinak ACE-inhibitora. Uz porast unosa kuhinjske soli s 50 na 200 mmol/dan potpuno je poništen antiproteinurički učinak lizinopрила.

Osim rezultata koji potvrđuju da smanjenjem unosa NaCl dolazi do snižavanja AT, još su važnija opažanja koja između ostalih donose istraživanja *Intersalt*^{6,34} i *TONE.*^{71,72} U njima je naime potvrđeno da umjerenom smanjenjem unosa kuhinjske soli prevenira ili odgađa nastanak AH sa starenjem. I prema rezultatima Stamlera i sur.⁷⁶ učestalost AH je manja za više od 10% uz smanjenje unosa NaCl za oko 25%. U *Hypertension Prevention Trial*^{70,77} smanjen unos NaCl rezultirao je snižavanjem vrijednosti AT i smanjenjem učestalosti AH. U ovom radu autori su opazili, kao i u studiji *TOHP-I*⁷⁷ da je u osoba koje su povisile unos kalija uz smanjen unos natrija ovaj učinak još izraženiji što nas ponovo vraća na potrebu prilagodbe prehrane našem genskom ustroju, tj. približavanju unosa sastojaka po sastavu sličnom prehrani naših predaka.

Smanjen unos kuhinjske soli ima pozitivan učinak na KV komplikacije i CVI neovisno o snižavanju AT. He i sur.⁶⁷ uočili su značajnu pozitivnu korelaciju visokog unosa kuhinjske soli i cerebrovaskularne bolesti neovisno o visini AT. Joosens i sur.⁴⁷ opazili su da je smanjenje unosa kuhinjske soli praćeno smanjenjem smrtnosti od CVI u Belgiji. Prema rezultatima Frolicha i sur.⁷⁸ smanjen unos soli ili diuretska terapija dovode do smanjenja mase LK neovisno o učinku na AT. Taj povoljni učinak na građu i funkciju LK potvrđuju i rezultati već spomenutih istraživanja.^{42,43}

Rezultati i zaključci svih tih studija temeljeni su na relativno kratkom praćenju od nekoliko mjeseci do nekoliko godina i nisu davali odgovor na pitanje o pravom, tj. dugoročnome povoljnom učinku na smanjenje KV, pa i ukupne smrtnosti. To je bio jedan od aduta svih onih koji su se žestoko opirali svim dokazanim činjenicama o potrebi smanjivanja prekomjernog unosa kuhinjske soli. Naposljetku, prije dvije godine su objavljeni rezultati petnaestogodišnjeg praćenja osoba uključenih u kliničke pokuse *TOHP-I* i *TOHP-II* (REF BMJ 79). U osoba kod kojih je prije petnaestak godina bio smanjen unos NaCl za oko 3 g registrirano je 25% manje KV i 20% manje ukupne smrtnosti od onih koji nisu smanjili unos kuhinjske soli. Unatoč nekim ograničenjima ovi rezultati mogu se smatrati konačnim dokazom o koristi smanjivanja unosa NaCl na KV smrtnost.

Može li smanjen unos kuhinjske soli biti štetan?

Unatoč brojnim potvrdama o povoljnom učinku reduciranog unosa kuhinjske soli, nekoliko je autora objavilo radove s rezultatima koji su pokazali da bi smanjen unos soli mogao biti povezan s porastom KV rizika stoje objašnjeno pogoršanjem metaboličkog profila.^{65,66,80,81} No, opažen nepovoljan učinak, tj. aktivacija simpatikusa, renin-angiotenzinskog sustava i povećana inzulinska rezistencija uočeni su jedino uz drastičnu redukciju i bili su kratkotrajni.^{80,81} Važno je promatrati dugoročne učinke umjerene redukcije što su pokazali i rezultati Gomija i sur.⁸¹ koji su uočili razlike u učinku na hormonsku aktivnost i metaboličke pokazatelje promatrajući učinak umjerene redukcije unosa soli u usporedbi sa striktnim smanjenjem. Osobito su veliku sumnju u korist redukcije unosa NaCl na smanjenje KV mortaliteta ostavili rezultati Aldermana i sur.^{65,66} Kasnijom analizom podataka^{67,68} istraživanja NHANES upoznato je na niz pogrešaka, od metodoloških do logičnih tako da se danas zaključci Aldermana i suradnika^{65,66} više ne mogu smatrati relevantnima.

Druga kontroverza je vezana uz pitanje dolazi li uz smanjen unos kuhinjske soli do deficita ostalih minerala i mikronutrijenata. U velikom broju radova to nije opaženo, a redukcija unosa NaCl na 50 mmol/dan ne izaziva inzulinsku rezistenciju i ne mijenja razinu aterosklerotskih lipoproteina.^{82,83}

Zaključak

Ustrajnost u redukciji unosa kuhinjske soli je prema rezultatima istraživanja TOHP-II⁸⁴ jednak problem kao i ustrajnost u uzimanju lijekova. To je i u ovom slučaju izraženije u osoba slabijeg socioekonomskog statusa i nižeg stupnja obrazovanja.⁶ Danas je poznato da razlog tomu nije samo navika, tj. promjena okusa hrane. Veći je problem što većina kuhinjske soli dolazi iz prerađene hrane, gotovih ili polugotovih proizvoda tako da većini ljudi nije ostavljen izbor. Prvi cilj prevencije i dužnost javnozdravstvenih radnika je pučanstvo upoznati s rizicima koje nosi prekomjeren unos soli, organizirati putem vladinih institucija i u suradnji s proizvođačima hrane jasnu deklaraciju količine NaCl u namirnicama. Takav put pokazao se izvediv i učinkovit u drugim zemljama,^{11,48} no zbog očekivanih gubitaka industrije hrane i osobito napitaka može se očekivati otpor kakav je bio pružan i u zapadnim zemljama gdje je izračunato da smanjenje količine NaCl u hrani za 10% nosi gubitak od nekoliko milijuna funti godišnje proizvođačima napitaka.

U populacijskom programu uspjeh bi bio i sniženje AT od nekoliko mmHg i pad prevalencije AH od nekoliko postotaka. Još bi bilo važnije postići smanjenje porasta AT sa starenjem. S preventivnim mjerama potrebno je početi što ranije u životu što potvrđuje nizozemska studija na novorođenčadi⁸⁵ gdje su u djece s oskudnim unosom NaCl izmjerene značajno niže vrijednosti AT u dojenačkom periodu, ali i nakon dugogodišnjeg praćenja.

Pojedinačna genska istraživanja preskupa su (još) za rutinski klinički rad, ali će pomoći u daljnjem rasvjetljavanju patofiziologije te detekciji osoba osjetljivih na sol, tj. određenih genotipova koji su podložniji nastanku osjetljivosti na sol (npr. polimorfizam alfa-ADCINA, haptoglobina i si.⁸⁶) te verificiranju onih u kojih se može očekivati pozitivniji učinak dijetnih mjera (npr. polimorfizam angiotenzinogena⁸⁷).

Glavni cilj koji se želi postići smanjenjem unosa kuhinjske soli je spriječiti porast AT sa starenjem što je obilježje je-

dino civilizacija s prekomjernim unosom NaCl. Uspjeh snižavanja AT za nekoliko mmHg na populacijskoj razini bio bi jednak uspjehu koji se postiže ukupnom antihipertenzivnom terapijom. Procjenjuje se da smanjenje unosa soli za 3 g na dan smanjuje mortalitet od CVI za 20-ak posto. Dakle, za približno onoliko koliko je postignuto i u nedavno objavljenim velikim studijama kao što su LIFE i PROGRESS.^{88,89} U tim velikim farmakoterapijskim istraživanjima uz blokadu renin-angiotenzinskog sustava gotovo 90% bolesnika uzimalo je diuretik koji je pridonio snižavanju AT, ali i smanjivanju količine NaCl u organizmu. I u studiji ALLHAT⁹⁰ vrlo je vjerojatno kuhinjska sol snažno utjecala na konačne rezultate i zaključke. Uz alfa-blokatore osobito je izražen fenomen pseudotolerancije, tj. dolazi do pojačane retencije NaCl. Razumno je pretpostaviti da je to pridonijelo ranijem prekidu doksazosinskog kraka zbog opažene veće učestalosti KV komplikacija posebno kada se zna da je većini tih bolesnika bio iz terapije, prije početka istraživanja, isključen diuretik koji su prethodno uzimali. Diuretik se u istraživanju ALLHAT pokazao nadmoćnijim nad ostalim skupinama antihipertenziva, no to ne čudi kada se pogleda na dizajn studije koji je tomu pridonio. Naime, velika većina bolesnika uključenih u ovo istraživanje bili su osjetljivi na sol crnci, dijabetičari, starije osobe, dakle oni koji najpovoljnije reagiraju na smanjenu količinu NaCl postignutu bilo djetom, bilo diuretikom.

U zaključku bitno je ponoviti da kuhinjska sol izravno utječe na AT i učestalost AH. Uz to NaCl neovisno o AT povećava KV djelujući na bitne procese ateroskleroze, utječući na HLK, povećavajući MA itd. Umjerena redukcija unosa kuhinjske soli smanjuje AT i KV rizik i nije povezana s povećanjem KV rizika na što su upućivale neke dubiozne interpretacije. Pragmatičan i »prirodan« pristup je onaj koji nudi dijeta DASH tj. ukupna promjena načina prehrane, koja je velikim dijelom u skladu s pretpostavljenom paleolitskom dijetom, u sklopu koje osobitu važnost, uz smanjenje tjelesne mase, ima smanjen unos kuhinjske soli. Kako je rekao Braudel: »Povijest neke civilizacije jest traganje među starim koordinatama za onima koje i danas ostaju valjane.«

LITERATURA

- Gleibermann L. Blood pressure and dietary salt in human populations. *Ecol Food Nutr* 1973;1:143–56.
- Eaton S, Eaton S III, Konner M, Shostak M. Evolutionary perspective enhances understanding human nutritional requirements. *J Nutr* 1996; 126:1732–40.
- Jelaković B, Željковиć-Vrkić T, Pećin I i sur. EHUH istraživačka skupina. Arterial hypertension in Croatia. Results of EH-UH study. *Acta Med Croat* 2007;61(3):287–92.
- Sacks F, Svetkey L, Vollmer W i sur. 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.
- James G, Baker T. Human population biology and blood pressure: evolutionary and ecological consideration and interpretations of population studies. U: Laragh JH, Brenner BM, ur. Hypertension, diagnosis and management, 2. izd. New York: Raven Press; 1995, str. 115–35.
- Carvalho J, Baruzzi R, Howard P i sur. Blood pressure in four remote populations in the Intersalt study. *Hypertension* 1989; 14:238–46.
- Page L, Damon A, Moellering R. Antecedents of cardiovascular disease in six Solomon Islands societies. *Circulation* 1974; 49:1132–34.
- Trowell H. From normotension to hypertension in Kenyans and Ugandans. *East Africa Med J* 1980;57:167–73.
- O'Dea K. Obesity and diabetes in the »land of milk and honey«. *Diabetes Metabol Rev* 1992; 8:373–88.
- Page L, Vandeventer D, Nader K, Lubin L, Page R. Blood pressure of Quash qai pastoral nomads in Iran in relation to culture, diet and body form. *Am J Clin Nutr* 1981;34:527–38.
- Ikedo M, Kasahara M, Koizumi A, Watanabe T. Correlation of cerebrovascular disease standardised mortality ratios with dietary sodium and sodium-potassium ratios among the Japanese population. *Prev Med* 1986; 15:46–59.

12. *Mancilha-Carvalho JJ, de Oliveira R, Esposito RJ.* Blood pressure and electrolyte excretion in the Yanomamo Indians, an isolated population. *J Hum Hypertens* 1989;3(5):309–14.
13. *Weinberger MH.* Salt sensitivity of blood pressure in humans. *Hypertension* 1996;27:481–90.
14. *Wilson TW, Grim CE.* Biohistory of slavery and blood pressure differences in blacks today. A hypothesis. *Hypertension* 1991;17(1Suppl):1122–8.
15. *Nakajima T, Wooding S, Sakagami T i sur.* Natural selection and population history in the human angiotensinogen gene (AGT): 736 complete AGT sequences in chromosomes from around the world. *Am J Hum Genet* 2004;74(5):898–916.
16. *Denton D, Weisinger R, Mundy N i sur.* The effects of increased salt intake on blood pressure of chimpanzees. *Nat Med* 1995;1:1009–16.
17. *Shaper A.* Cardiovascular disease in tropics:III. Blood pressure and hypertension. *Br Med J* 1972;3:805–7.
18. *Fuentes R, Ilmaneni N, Laurikainen E, Toumilehto J, Nissinen A.* Hypertension in developing economies: a review of population-based studies carried out from 1980 to 1998. *J Hypertens* 2000; 18:521–9.
19. *Guyton AC.* Kidney and fluids in pressure regulation. *Hypertension* 1992;19(suppl 1):12–18.
20. *de Wardener HE.* Franz Volhard lecture 1996. Sodium transport inhibitors and hypertension. *J Hypertens* 1996;14(suppl 5):S9–S18
21. *Guyton AC, Coleman TG, Cowley AV Jr, Scheel KW, Manning RD Jr, Norman RA Jr.* Arterial pressure regulation. Overriding dominance of the kidneys in long-term regulation and in hypertension. *Am J Med* 1972;52(5):584–94.
22. *Jelaković B, Mayer G.* A renocentric view of essential hypertension: lessons to be learned from kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1995;42:1510–12.
23. *Dahl LK, Heine M, Thompson K.* Genetic influence of renal homografts on the blood pressure of rats from different strains. *Proc Soc Exp Biol Med* 1972;140(3):852–6.
24. *Rettig R, Folberth C, Stauss H, Kopf D, Waldherr R, Unger T.* Role of the kidney in primary hypertension: A renal transplantation study in rats. *Am J Physiol* 1990; 258:F606–F611.
25. *Patschan O, Kuttler B, Heeman U, Uber A, Rettig R.* Kidneys from normotensive donors lower blood pressure in young transplanted spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol* 1997;273:R175–R180.
26. *Curtis JJ, Luke RG, Dustan HP i sur.* Remission of essential hypertension after renal transplantation. *N Engl J Med* 1983;309:1009–15.
27. *Luft F.* Mendelian forms of human hypertension and mechanisms of disease. *Clin Med Res* 2003;1:291–300.
28. *Goodwin J, Geller D.* Monogenic disorders of blood pressure regulation. U: Dominiczak A, Connell J, ur. Genetics of hypertension. Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St. Louis, Sydney, Toronto: Elsevier; 2007, str. 29–47.
29. *Blaustein M.* How salt causes hypertension: the natriuretic hormone-Na/Ca exchange – hypertension hypothesis. *Klin Wochenschr* 1985; 63(Suppl 3):82–5.
30. *Blaustein M, Hamlyn J, Pallone T.* Sodium pumps: ouabain, ion transport, and signaling in hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 293(1):F438.
31. *Rodriguez-Iturbe B, Vaziri ND.* Salt-sensitive hypertension – update on novel findings. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(4):992–5.
32. *Blaustein M.* Endogenous ouabain. *Kidney Int* 1996;49:1748–53.
33. *Gow I, Padfield P, Reid M, Stewart S, Edward C, Williams B.* High sodium intake increases platelet aggregation in normal females. *J Hypertension* 1985;7:972–8.
34. *Elliot P, Stamler J, Nichols R, Dyer A, Stamler R, Kesteloot H.* Intersalt revisited:further analyses of 24 hour sodium excretion and blood pressure within and across populations. *Br Med J* 1996;312:1249–53
35. *Ferri C, Bellini C, Desideri G, Mazzocchi C, De Siati L, Santucci A.* Elevated plasma and urinary endothelin-I levels in human salt-sensitive hypertension. *Clin Sci* 1997; 93:35–41.
36. *Bigazzi R, Bianchi S, Baldari G, Campese V.* Clustering of cardiovascular risk factors in salt-sensitive patients with essential hypertension: role of insulin. *Am J Hypert* 1995;9:24–32.
37. *Schmid C, Castrop H, Reitbauer J, Della Bruna R, Kurtz A.* Dietary salt intake modulates angiotensin II type 1 receptor gene expression. *Hypertension* 1997;29:923–9
38. *Yu H, Burell L, Black M.* Salt induces myocardial and renal fibrosis in normotensive and hypertensive rats. *Circulation* 1998; 98:2621–8.
39. *Kawasaki T, Delea C, Barter F, Smith H.* The effect of high-sodium and low-sodium intakes on blood pressure and other related variables in human subjects with idiopathic hypertension. *Am J Med* 1978;64:193–8.
40. *Miyoshi A, Suzuki H, Fujiwara M, Masai M, Iwasaki T.* Impairment of endothelial function in salt-sensitive hypertensive in humans. *Am J Hypert.* 1997;10:1083–90.
41. *Cailar G, Ribstein J, Mimran A.* Dietary sodium and target organ damage in essential hypertension. *Am J Hypert* 2002;15:222–9.
42. *Schmieder R, Langenfeld M, Friedrich A, Schobel H, Gatzka C, Wehprecht H.* Angiotensin II related to sodium excretion modulates left ventricular structure in human essential hypertension. *Circulation* 1996;94:1304–9.
43. *Morito A, Uzu T, Fujii T i sur.* Sodium sensitivity and cardiovascular events in patients with essential hypertension. *Lancet* 1997;350:1734–7.
44. *Weinberger M, Fineberg N, Fineberg S, Weinberger M.* Salt sensitivity, pulse pressure, and death in normal and hypertensive humans. *Hypertension.* 2001;37:429–32.
45. *Antonios T, MacGregor G.* Salt intake: potential deleterious effects excluding blood pressure. *J Hum Hypert* 1995;9:511–5.
46. *Perry I, Beevers D.* Salt intake and stroke: a possible direct effect. *J Hum Hypertens* 1992;6:23–9.
47. *Joosens J, Kesteloot H.* Trends in systolic blood pressure, 24-hour sodium excretion and stroke mortality in the elderly in Belgium. *Am J Med* 1991;90(suppl 3A):5S–11S.
48. *Tuomilehto J.* Urinary sodium excretion and cardiovascular mortality in Finland: a prospective study. *Lancet* 2001;357:848–51.
49. *Schorr U, Distler A, Sharma A.* Effect of sodium chloride- and sodium bicarbonate – rich mineral water on blood pressure and metabolic parameters in elderly normotensive individuals: a randomized double-blind crossover trial. *J Hypertens* 1996;14:131–5.
50. *Kurtz T, Al-Bander H, Morris C.* Salt sensitive hypertension in men. Is the sodium ion alone important? *N Engl J Med* 1987; 317:1043–8.
51. *Hoffmann IS., Cubeddu LX.* Salt and the metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc* 2008;xx:1–6.
52. *Strumylaitė L, Zickute J, Duzdevicius J, Dregval L.* Salt-preserved foods and risk of gastric cancer. *Medicina (Kaunas)* 2006;42(2):164–70.
53. *Martini LA, Cuppari L, Colugnati FAB.* High sodium chloride intake is associated with low bone density in calcium stone-forming patients. *Clin Nephrol* 2000;54:85–9.
54. *Frassetto L, Curtis Morris RJ, Sellmeyer DE, Sebastian A.* Adverse effects of sodium chloride on bone in the aging human population resulting from habitual consumption of typical american diets. *J Nutr* 2008; 138(2):419S–422S.
55. *Tsugane S.* Salt, salted food intake, and risk of gastric cancer: epidemiologic evidence. *Cancer Sci* 2005;96:1–6.
56. *Sjodahl K, Jia C, Vatten L i sur.* Salt and gastric adenocarcinoma: a population-based cohort study in Norway. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17(8):1997–2001.
57. *Borghli L, Meschi T, Maggiore U, Prati B.* Dietary therapy in idiopathic nephrolithiasis. *Nutr Rev* 2006;64:301–12.
58. *Kempner W.* Treatment of hypertensive vascular disease with rice diet. *Am J Med* 1948;4:545–77.
59. *Kempner W.* Treatment of heart and kidney disease and of hypertensive and arteriosclerotic vascular disease with the rice diet. *Ann Intern Med* 1949;31(5):821–56.
60. *Appel L, Brands M, Daniels S, Karanja N, Elmer N, Sacks F.* American Heart Association Dietary approaches to prevent and treat hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2006;47(2):296–308.
61. *Law M, Frost C, Wald N.* By how much does dietary salt reduction lower blood pressure? III. Analysis of data from trials of salt reduction. *Br Med J* 1991;302:819–23.
62. *Cutler J, Follmann D, Allender P.* Randomized trials of sodium reduction: an overview. *Am J Clin Nutr* 1997;65(supl):643S–651S.
63. *Midgley J, Matthew A, Greenwood C, Logan A.* Effect of reduced dietary sodium on blood pressure. A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Med Assoc* 1996;275:1590–7.
64. *Graudal N, Galloe A, Garred P.* Effects of sodium restriction on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterols, and triglyceride. A meta-analysis. *J Am Med Assoc* 1998;279:1383–91.
65. *Alderman M, Cohen H, Madhavan S.* Dietary sodium intake and mortality: the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I). *Lancet* 1998;351:781–5
66. *Alderman M, Madhavan S, Cohen H, Sealey J, Laragh J.* Low urinary sodium is associated with greater risk of myocardial infarction among treated hypertensive men. *Hypertension* 1995;25(6):1144–52.
67. *He J, Ogden L, Vupputuri S, Bazzano L, Loria C, Whelton P.* Dietary sodium intake and subsequent risk of cardiovascular disease in overweight adults. *J Am Med Assoc* 1999; 282:2027–34.
68. *Hajjar J, Grim C, George V, Kotchen T.* Impact of diet on blood pressure and age-related changes in blood pressure in the US population. Analysis of NHANES III. *Arch Intern Med* 2001;161:589–93.
69. *Bread T, Blizzard L, O'Brien D, Dwyer T.* Association between blood pressure and dietary factors in the dietary and nutritional survey of British adults. *Arch Intern Med* 1997;157:234–8.
70. *The Hypertension Prevention Trial:* three year effects of dietary changes on blood pressure. *Arch Intern Med* 1990;150:153–62.
71. *Appel L, Espeland M, Easter L, Wilson A, Folmar S, Lacy C.* Effects of reduced sodium intake on hypertension control in older individuals. Results from the Trial of Nonpharmacological Interventions in the Elderly (TONE). *Arch Intern Med* 2001; 161:685–93.

72. *Whelton P, Apepl L, Espeland M i sur.* Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons. A randomized controlled Trial of Nonpharmacologic Interventions in the Elderly (TONE). *J Am Med Assoc* 1998;279:839–46
73. *Cook N, Cohen J, Hebert P, Taylor J, Hennekens C.* Implications of small reductions in diastolic blood pressure for primary prevention. *Arch Intern Med* 1995;155:701–9.
74. *MacMahon S, Cutler J, Neaton J.* for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Relationship of blood pressure to coronary and stroke morbidity and mortality in clinical trials and epidemiological studies. *J Hypertens* 1986;4(suppl 6):514–6.
75. *Heeg J, de Jong P, van der Hem, de Zeeuw D.* Efficacy and variability of the antiproteinuric effect of ACE inhibition by lisinopril. *Kidney Int* 1989;36:272–80.
76. *Stamler R, Stamler J, Gosch F i sur.* Primary prevention of hypertension by nutritional-hygienic means. Final report of a randomized, controlled trial. *J Am Med Assoc* 1989; 262:1801–7.
77. *Cook N, Kumanyika S, Cutler J.* Effect of change in sodium excretion on change in blood pressure corrected for measurement error. *The Trials of Hypertension Prevention, Phase I. Am J Epidemiol* 1998;148:431–44.
78. *Frolich E.* Relationship between dietary sodium intake, haemodynamics and cardiac mass in SHR and WKY (Wistar-Kyoto) rats. *Am J Physiol* 1993;264:R30–R34.
79. *Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E i sur.* Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). *Br Med J* 2007;334:885.
80. *Del Rio, Rodriguez-Villamil J.* Metabolic effects of strict salt restriction in essential hypertensive patients. *J Intern Med* 1993;233:409–14.
81. *Gomi T, Shibuya Y, Hirawa N, Hasegawa K, Ikeda T.* Strict dietary sodium reduction worsens insulin sensitivity by increasing sympathetic nervous activity in patients with primary hypertension. *Am J Hypertens* 1998;11:1048–55.
82. *Korhonen M, Jarvinen R, Sarkkinen E, Uustupa M.* Effects of a salt-restricted diet on the intake of other nutrients. *Am J Clin Nutr* 2000; 72:414–20.
83. *Grey A, Braatvendt G, Holdaway I.* Moderate dietary salt restriction does not alter insulin resistance or serum lipids in normal men. *Am J Hypertens* 1996;9:317–22.
84. *The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group.* Effects of weight loss and sodium restriction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high-normal blood pressure. *The Trials of Hypertension Prevention, Phase II. Arch Intern Med* 1997;157:657–67.
85. *Geleijnse J, Hofman A, Witteman J, Hazebroek A, Valkenburg H, Grobbee D.* Long-term effects of neonatal sodium restriction on blood pressure. *Hypertension* 1997;29:913–17.
86. *Cusi D, Barlassina C, Azzani T i sur.* Polymorphisms of alfa-adducin and salt sensitivity in patients with essential hypertension. *Lancet* 1997; 349:1353–7.
87. *Hunt S, Cook N, Oberman A.* Angiotensinogen genotype, sodium restriction, weight loss, and prevention of hypertension. *Hypertension* 1998;32:393–401.
88. *Bjoern D in the name of the working group.* Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized, trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995–1003.
89. *PROGRESS Collaborative Group.* Randomised trial of a perindopril-based blood pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033–41.
90. *The ALLHAT Officers and coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group.* Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to prevent heart attack trial. *J Am Med Assoc* 2002;288: 2981–97.

Napomena autora: Dijelovi teksta objavljeni su u člancima koji su tiskani u neindeksiranim zbornicima radova. Jelaković B, Laganović M. Kuhinjska sol, hipertenzija i ateroskleroza – mit o povezanosti ili stvarni rizik (Zbornik radova sa znanstvenog skupa Prevencija ateroskleroze – utjecaj prehrane, održanog 14. travnja 2003. godine u Hrvatskoj akademiji znanosti i umjetnosti); i Jelaković B, Fodor Lj. Povećana tubularna reapsorpcija natrija kao osnovni uzrok hipertenzije (Zbornik radova simpozija Nefrologija danas – Bubrež i hipertenzija, održanog 7. ožujka 2008. godine u Hrvatskome liječničkom zboru)