Øget dødelighed ved den anbefalede saltdiæt på under seks gram

Niels Graudal

STATUSARTIKEL

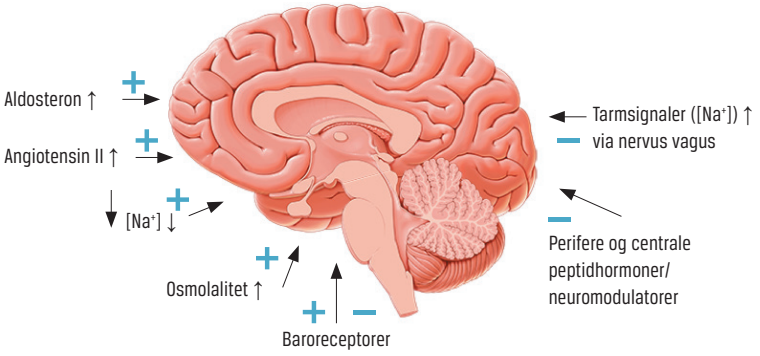
Reumatologisk Klinik, Rigshospitalet

Ugeskr Læger 2018;180:V04170322

Salt indgår i livsnødvendige fysiologiske processer (generering af aktionspotentiale, opretholdelse af membranpotentiale, ekstracellulær volumen og blodtryk (BT)). Den daglige saltindtagelse i populationer varierer mellem 0,5 g og 25 g med individuel variation op til 55 g. Ved indtagelse på under 6 g/dag stiger niveauerne af renin, aldosteron, adrenalin, noradrenalin og lipider [1, 2]. 95% af verdens befolkninger har en gennemsnitligt saltindtagelse i intervallet 6-12 g/dag [3]. Saltindtagelsen er således snævert reguleret i den lave ende af det tolerable interval (0,5-55 g/dag) og lige over det niveau, der fører til stigninger i hormonniveau (6 g/dag), hvilket er i overensstemmelse med, at saltindtagelsen er stramt neurohormonalt styret (**Figur 1**) [4]. Derfor er det tvivlsomt, om det er hensigtsmæssigt eller muligt at nedsætte den nuværende beskedne saltindtagelse i en befolkning [5]. Initiativer til saltreduktion (SR) til et niveau under 6 g/dag [6-8] begrundes med, at lav saltindtagelse vil resultere i BT-fald og efterfølgende nedsat dødelighed. I modstrid hermed viser befolkningsstudier, at lav saltindtagelse er associeret med øget dødelighed [9, 10]. Der er ikke dokumentation for, at interveneret reduktion af normalt BT i befolkningen reducerer dødeligheden, og randomiserede studier med personer med diabetes mellitus har vist, at medikamentel reduktion af normalt BT øgede dødeligheden [11]. Formålet med denne artikel er at resumere den foreliggende evidens inklusive metaanalyser om SR's helbredsvirkninger [2, 9, 10, 12-14], specielt med henblik på at vurdere den kontroversielle anbefalede øvre grænseværdi for daglig saltindtagelse på ca. 6 g [15].

FIGUR 1

Central regulering af saltappetit [6]. Saltindtagelsen er snævert kontrolleret af en række neuroendokrine faktorer. Denne regulering kan være årsagen til, at længerevarende forsøg på saltreduktionsintervention har vist sig at være uigennemførlig, og at kortvarige saltreduktionsstudier ud over blodtrykseffekter har en række potentielt ugunstige effekter.



HOVEDBUDSKABER

- Sundhedsmyndigheder anbefaler lav saltindtagelse på grund af en formodning om, at saltindtagelse over et vist niveau giver højt blodtryk og øget dødelighed. Dette niveau for saltindtagelse er valgt så lavt (under ca. 6 g), at det ligger under befolkningens faktiske saltindtagelse (6-12 g).
- I modsætning til denne antagelse viser nyere undersøgelser, at flertallet af en befolkning med normalt blodtryk ikke får lavere blodtryk af reduceret saltindtagelse, men tværtimod risikerer bivirkninger, og overensstemmende hermed viser befolkningsundersøgelser, at lav saltindtagelse er associeret med øget dødelighed, uanset om man har normalt eller højt blodtryk. Høj saltindtagelse er kun en risikofaktor for personer med højt blodtryk.
- Perspektivet er, at sundhedsmyndighedernes anbefalinger om saltindtagelse bør revideres til at være i overensstemmelse med den foreliggende evidens.

SUNDHEDSMYNDIGHEDERNES EVIDENS FOR EFFEKT AF SALTREDUKTION PÅ BLODTRYK

I USA har National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) sponsoreret flere SR-studier, hvoraf kun et har vist væsentlig effekt af SR på BT, nemlig »The dietary approaches to stop hypertension« (DASH)-studiet [16]. Deltagerne i studiet blev udvalgt på basis af præhypertension eller hypertension. De blev randomiseret til basisdiæt eller frugtrig diæt og herefter overkrydset til lav og normal saltindtagelse. Kaliumindholdet i basisdiæten var ca. 60% af indholdet i den amerikanske gennemsnitsdiæt. Effekten af SR i basisdiætgruppen var et BT-fald på –6,5/–3,7 mmHg. I frugtdiætgruppen med rigelig kaliumindtagelse var BT-faldet halvt så stort (–3,0/–1,6 mmHg). En sekundær publikation viste, at aldersgruppen op til 42 år (55% af befolkningen) ikke havde effekt af SR på BT [17]. Dette resultat var foreneligt med resultatet af Cochraneanalysen, der viste et BT-fald ved SR på –1,09/0,03 mmHg blandt normoten-

sive personer [2]. De 412 deltagere i DASH var i gennemsnit overvægtige (BMI: 29 kg/m²) og ti år ældre (47 år) end det amerikanske aldersgennemsnit på 37 år. Institute of Medicine (IOM)-komitéen, hvis formand var en af DASH-studiets hovedforfattere, brugte den BT-effekt, der var opnået hos den kaliumdepleterede kontrolgruppe (–6,5/–3,7 mmHg) og to andre hypertensionsstudier til at begrunde en øvre saltindtagelsesgrænse på 5,8 g for hele befolkningen [18], men IOM så bort fra de øvrige NHLBI-studier og den første Cochraneanalyse fra 2003 [2].

METAANALYSE AF EFFEKTEN AF SALTREDUKTION PÅ BLODTRYK STRATIFICERET EFTER HABITUELT BLODTRYK

I metaanalysen [12], som er en subanalyse af Cochraneanalysen [2], indgår 134 randomiserede studier med en varighed på mindst syv dage, som i longitudinelle undersøgelser er fundet at være tidspunktet for maksimal effekt af SR på BT [13]. Den gennemsnitlige SR var fra et niveau på 11,5 g salt til et niveau på 4 g salt. **Tabel 1** viser den beskedne effekt af SR på BT i stratificerede BT-kvartiler [19].

ASSOCIATION MELLEM SALTINDTAGELSE OG BLODTRYK I BEFOLKNINGSUNDERSØGELSER

I Intersalt-undersøgelsen [20] fik ca. 10.000 deltagere fra 52 centre målt BT og døgnurinsaltudskillelse med samme standardiserede metoder. Korrigeret for kovariater viste analysen, at en person, der havde en gennemsnitlig daglig saltindtagelse på 4,5 g, havde et BT, der er var 1,6/0,05 mmHg lavere end en person, der indtog 9 g. I Prospective Urban Rural Epidemiological (PURE)-studiet med ca. 100.000 personer fandt man en lidt stærkere sammenhæng, idet et 4,5 g større saltindtagelse var associeret med et 4,1/1,5 mmHg højere BT [21], hvilket kan skyldes, at det gennemsnitlige BT var godt 10 mmHg højere end i Intersalt-studiet (131/82 mmHg vs. 120/70 mmHg).

SUNDHEDSMYNDIGHEDERNES EVIDENS FOR SALTRESTRIKTIONS EFFEKT PÅ DØDELIGHED

I en metaanalyse af befolkningsstudier blev den relative risiko beregnet ved at sammenligne udkomme i gruppen med højest saltindtagelse med udkomme i gruppen med lavest saltindtagelse, dvs. øvre kvintil mod nedre kvintil [22]. Undersøgelsen viste, at den øvre gruppe generelt havde højere risiko for øget dødelighed end den nedre gruppe, som kunne bestå af personer med saltindtagelse under 6 g eller normalt saltindtagelse på 6-12 g (**Tabel 2**). En separat analyse af grupper med saltindtagelse under 6 g og grupper med saltindtagelse i intervallet 6-12 g blev ikke foretaget.

Der eksisterer ikke randomiserede studier, hvor man direkte har undersøgt effekten af SR på dødelighed i en rask befolkning. Dette er forsøgt kompenseret med computergenererede modelstudier. I et sådant studie [23] har man anvendt data fra 2011-udgaven af Cochraneanalysen [2] og konstrueret en lineær dosis-respons-regressionslinje tvunget gennem 0,0 med en koefficient på 3,8 mmHg/100 mmol salt (uden kovariater). Dosis-respons-kurven blev anvendt til modellering af en effekt på dødeligheden ud fra populationsstudier, hvor man har sammenholdt BT med dødelighed. Potentielle bivirkninger af SR (stigende niveauer af lipider og hormoner) er udeladt i modellerne, selv om disse data var tilgængelige i Cochraneanalysen. På Center for Disease Control and Prevention og The Food and Drug Administration anvender man denne dosis-respons-analyse til henstilling til fødevareindustrien om at re-

TABEL 1

Effekt of saltreduktion på systolisk blodtryk og diastolisk blodtryk.

Blodtrykspercentiler[a]	Deltagere (studier), n	Blodtryk, middeldifferens (95% KI), mmHg	Saltreduktion, mmol[b]	p-værdi
Systolisk				
0-25: 〈 110 mmHg	274 (3)	-0,34 (-1,51-0,83)	110	0,57
25-50: 110-119 mmHg	2.077 (29)	-0,41 (-1,12-0,30)	156	0,26
50-75: 119-131 mmHg	5.748 (33)	-2,72 (-3,41--2,03)	91	0,00001
75-100: 〉 131 mmHg	5.108 (69)	-5,62 (-6,64--4,60)	104	0,00001
Diastolisk				
0-25: 〈 64 mmHg	1.530 (12)	0,20 (-0,49-0,90)	135	0,57
25-50: 64-71 mmHg	891 (17)	-0,57 (-1,77-0,64)	143	0,36
50-75: 71-78 mmHg	3.081 (17)	-0,75 (-1,47--0,03)	120	0,04
75-100: 〉 78 mmHg	7.705 (78)	-2,69 (-3,25--2,14)	92	0,00001

KI = konfidensinterval.
a) Fra den amerikanske befolkning [19].
b) 100 mmol ≈ 5,8 g salt.

TABEL 2

Relativ risiko for helbredseffekt ved hhv. høj og lav saltindtagelse bestemt i metaanalyser af befolkningsstudier.

Metaanalyse, reference	Population	Lavt[a] mod normalt[b]			Højt[c] mod normalt[b]/lavt[a]		
		TD	KVH	CI	TD	KVH	CI
Sundheds-myndighederne [22]	Alle	-	-	-	1,06	1,12	1,24*
Uafhængige							
[9]	Alle	1,10*	1,10*	0,96	1,16*	1,12*	1,18*
	Befolkningsrepræsentative	1,16*	1,07	0,95	1,04	1,07	1,21*
[10]	Normalt blodtryk	1,39*	1,28*	-	1,00	0,90	-
	Hypertension	1,39*	1,35*	-	1,39*	1,26*	-

CI = apopleksi; KVH = kardiovaskulær hændelse; TD = total dødelighed.
*) Statistisk signifikant: p 〈 0,05.
a) 〈 6 g/dag.
b) 6-12 g/dag.
c) 〉 12 g/dag.

ducere saltforbruget i fødevareproduktionen [8]. Beregninger, som i henhold til statistikprogrammets manual [24] ikke tvinger regressionslinjen gennem 0,0, viser, at koefficienten kun er 2,2 mmHg/100 mmol salt. Herudover er dosis-respons-analysen drevet af populationer med højt BT (65% af studierne). En separat analyse (uden kovariater) af populationer med BT i den laveste 75%-percentil (under 131 mmHg) viste ingen effekt.

SUNDHEDSMYNDIGHEDERNES VURDERING AF BIVIRKNINGER VED SALTREDUKTION

I Cochraneanalysen [2] dokumenteres en række virkninger af SR, som er mere statistisk signifikante end virkningerne på BT. Det drejer sig om stigning i blodkoncentration af saltbevarende hormoner (renin, aldosteron) samt niveau af stresshormoner (adrenalin og noradrenalin) og fedtstoffer (kolesterol og triglycerid), der alle har potentiale til at være associeret med øget dødelighed. Endvidere øger SR hjertefrekvensen [14], hvilket er en effekt, der også er associeret med øget dødelighed [25]. Disse effekter nedgraderes i de rapporter, der danner grundlag for myndighedernes fastsættelse af en øvre grænse for saltindtagelse [6-8, 18]. De henholder sig til en metaanalyse, der ikke viser disse effekter [22]. I denne metaanalyser indgår 20% af de kendte studier, og SR når i gennemsnit ned til den grænse, som WHO anbefaler (5 g salt), men ikke under grænsen. Utilstrækkelig SR og utilstrækkelig statistisk styrke kan derfor forklare, at denne mindre metaanalyse ikke kan bruges til at dokumentere væsentlige bivirkninger.

ASSOCIATION MELLEM SALTINDTAGELSE OG DØDELIGHED I INTERVENTIONSSTUDIER

Dødelighed og kardiovaskulære hændelser er undersøgt i otte studier med hypertensive og præhypertensive overvægtige personer, hvor man har randomiseret deltagerne til høj og lav saltdiæt og opgjort resultaterne i en metaanalyse [26]. SR i studierne foregik inden for det nuværende normale saltinterval på 6-12 g. De er således ikke anvendelige til vurdering af effekten af saltindtagelse over 12 g og under 6 g. Studierne viste en grænsesignifikant 24%-reduktion i kardiovaskulære hændelser i gruppen med lav saltindtagelse (relativ risiko (RR): 0,76; 95% konfidens-interval (KI): 0,57-1,01). Disse hændelser var ikke komplet registrerede (n = 3.397). Der var ingen forskel i dødelighed (RR: 0,96; KI: 0,83-1,10), som var komplet registreret (n = 6.603).

ASSOCIATION MELLEM SALTINDTAGELSE OG DØDELIGHED I BEFOLKNINGSSTUDIER

Denne artikels forfatter medvirkede til en gennemgang af befolkningsundersøgelser i en Institute of Medicine-komité i 2013 [27]. Komitéen konkluderede: »*Science was insufficient and inadequate to establish whether reducing sodium intake below 2,300 mg/d (< 5.8 g salt) either decreases or increases CVD risk in the general population*«. En senere metaanalyse [9] viste, at saltindtagelse såvel under 6 g som over 12 g var associeret med overdødelighed (Tabel 2). Den viste også, at der ikke var forskel på dødeligheden mellem en saltindtagelse i intervallet 6-9 g og intervallet 9-12 g. Den U-formede association mellem saltindtagelse og dødelighed blev bekræftet af to samtidige befolkningsundersøgelser [28, 29]. Alle tre undersøgelser var korrigeret for multiple kovariater, og to af dem viste, at elimination af syge individer forstærkede sammenhængen, hvilket tyder på, at U-kurven ikke kan forklares ved *reverse causality* (det fænomen, at i forvejen syge mennesker spiser enten mere eller mindre salt og derved fejlagtigt medvirker til opfattelsen af, at lav/høj saltindtagelse er risikabelt). I en nyere metaanalyse [10], der ud over PURE-studiet [21, 29] indeholder yderligere tre studier, bekræftes U-kurven, specielt for populationer med højt BT, mens populationer med normalt BT kun har øget dødelighed ved lavt saltindtagelse (Tabel 2). Der er således ikke uoverensstemmelse mellem sundhedsmyndighedernes metaanalyse (Tabel 2) og de uafhængige metaanalyser (Tabel 2). Forskellen er, at man i førstnævnte ikke har analyseret den separate effekt af lav saltindtagelse. Det er endvidere interessant, at der i en meget stor population, hvor der var en direkte association mellem saltindtagelse og BT [21], var en omvendt association mellem saltindtagelse og dødelighed [29]. Det kan skyldes, at bivirkningerne ved lav saltindtagelse overtrumfer den svage BT-effekt [2].

ER ET OFFENTLIGT KURSSKIFTE PÅ VEJ?

National Academy of Medicine (NAM, indtil 1. juli 2015 IOM) har hidtil via komitérapporter understøttet beslutningsprocessen i Dietary Guidelines for the Americans (DGA) [6], hvor man har SR som en topprioritet. I en helt ny kritisk NAM/IOM-rapport om DGA efterlyses der bl.a. større gennemsigtighed, bedre håndtering af interessekonflikter, flere uafhængige eksperter involveret i beslutningsprocessen og en højere grad af videnskabelig stringens [30]. Rapporten danner grundlag for en kommende reorganisering af DGA-processen. Det skal blive interessant at følge, om denne reorganisering får afsmittende effekt på diætvejledningerne.

KONKLUSIONER

1) Der er ingen evidens for den teoretiske forudsætning for SR, nemlig at BT-reduktion i en rask befolkning med normalt BT sænker dødeligheden, 2) sundhedsmyndighedernes evidens for effekterne af SR er ikke baseret på tilfældige stikprøver af befolkningen og inddrager ikke potentiel risiko ved lav saltindtagelse,

3) sammenhængen mellem saltindtagelse og BT er minimal for personer med normalt BT, men gælder i moderat grad for personer med højt BT, 4) den svage sammenhæng mellem saltindtagelse og BT i randomiserede studier er nogenlunde overensstemmende med den tilsvarende sammenhæng i befolkningsundersøgelser, 5) høj saltindtagelse over 12 g er ikke associeret med øget dødelighed for personer med normalt BT, men er associeret med øget dødelighed for personer med højt BT, 6) lav saltindtagelse under 6 g er associeret med øget dødelighed for alle, uanset BT, 7) lav saltindtagelse medfører forøgelse af niveauerne af renin, aldosteron, adrenalin, noradrenalin, kolesterol og triglycerid samt hjertefrekvens. Det er ikke direkte undersøgt, om disse virkninger har indflydelse på mortaliteten, og 8) neuroendokrine effekter er muligvis afgørende for, at 95% af verdens befolkninger har en saltindtagelse, der ligger i et meget snævert interval (6-12 g) i det lave område af det tolerable interval (0,5-55 g) og lige over det niveau, hvor bivirkningerne begynder at indtræffe (5-6 g).

SUMMARY

Niels Graudal:

Increased mortality on a daily salt intake below six grammes

Ugeskr Læger 2018;180:V04170322

Randomised controlled trials of healthy individuals show that the effect of reduced dietary salt intake (SR) on blood pressure (BP) is less than 1 mmHg. Still, health authorities use BP effects obtained in studies of participants with high BP to simulate reduced mortality in computer modeling studies. These simulations are in contrast to real data from observational studies, which show that a low salt intake is associated with an increased mortality of about 15% in healthy as well as in hypertensive individuals. Consequently, SR at the population level should not be a public health priority.

KORRESPONDANCE: *Niels Graudal*. E-mail: graudal@dadlnet.dk

ANTAGET: 30. maj 2018

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 13. august 2018

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Brunner HR, Laragh JH, Baer L et al. Essential hypertension: renin and aldosterone, heart attack and stroke. N Engl J Med 1972;286:441-9.
2. Graudal N, Hubeck-Graudal T, Jürgens G. Effects of sodium restriction on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterols, and triglyceride. Cochrane Database Syst Rev 2017;4:CD004022.
3. McCarron DA, Kazaks AG, Geerling JC et al. Normal range of human dietary sodium intake: a perspective based on 24-hour urinary sodium excretion worldwide. Am J Hypertens 2013;26:1218-23.
4. Geerling JC, Loewy AD. Central regulation of sodium appetite. Exp Physiol 2008;93:177-209.
5. Graudal N. Saltreduktionsinitiativer er formålsløse og uvirksomme. Ugeskr Læger 2017;179:V68823.
6. Dietary Guidelines for the Americans 2015-2020. https://health.gov/dietaryguidelines/2015/guidelines/ (22. jun 2018).
7. Sodium intake for adults and children. WHO, 2012.
8. Cogswell ME, Mugavero K, Bowman BA et al. Dietary sodium and cardiovascular disease risk – measurement matters. N Engl J Med 2016; 375:580-6.
9. Graudal N, Jürgens G, Baslund B et al. Compared with usual sodium intake, low- and excessive-sodium diets are associated with increased mortality: a meta-analysis. Am J Hypertens 2014;27:1129-37.
10. 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 four studies. Lancet 2016;388:465-75.
11. Brunström M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. BMJ 2016;352:i717.
12. Graudal N. A radical sodium reduction policy is not supported by randomized controlled trials or observational studies: grading the evidence. Am J Hypertens 2016;29:543-8.
13. Graudal NA, Hubeck-Graudal T, Jürgens G et al. The significance of duration and dose of sodium reduction intervention in normotensive and hypertensive individuals. Adv Nutr 2015;6:169-177.
14. Graudal NA, Hubeck-Graudal T, Jürgens G. Reduced dietary sodium intake increases heart rate. Front Physiol 2016;7:111.
15. Graudal N Con. Reducing salt intake at the population level: is it really a public health priority? Nephrol Dial Transplant 2016;31:1398-403.
16. Sacks F, Svetkey LP, Vollmer WM et al. Effects on BP of reduced dietary sodium and the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet. N Engl J Med 2001;344:3-10.
17. Sacks FM, Campos H. Dietary therapy in hypertension. N Engl J Med 2010:362:2102-12.
18. IOM (Institute of Medicine). Dietary reference intakes: water, potassium, sodium, chloride, and sulfate. National Academies Press, 2005:379.
19. Wright JD, Hughes JP, Ostchega Y et al. Mean systolic and diastolic blood pressure in adults aged 18 and over in the United States, 2001–2008. Nat Health Stat Rep 2011;35:1-24.
20. Intersalt Cooperative Research Group. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. BMJ 1988;297:319-28.
21. Mente A, O'Donnell MJ, Rangarajan S et al. Association of urinary sodium and potassium excretion with blood pressure. N Engl J Med 2014;371:601-11.
22. Aburto NJ, Ziolkovska A, Hooper L et al. Effect of lower sodium intake on health: systematic review and meta-analyses. BMJ 2013;346: f1326.
23. Mozaffarian D, Fahimi S, Singh GM et al. Global sodium consumption and death from cardiovascular causes. N Engl J Med 2014;37:624-34.
24. Harbord RM, Higgins JPT. Meta-regression in Stata. Stata J 2008;8:493-519.
25. Jensen MT, Marott JL, Allin KH et al. Resting heart rate is associated with cardiovascular and all-cause mortality after adjusting for inflammatory markers: the Copenhagen City Heart Study. Eur J Prev Cardiol 2012;19:102-8.
26. Adler AJ, Taylor F, Martin N et al. Reduced dietary salt for the prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev 2014;12: CD009217.
27. IOM. (Institute of Medicine). Sodium intake in populations: assessment of evidence. National Academies Press, 2013.
28. Pfister R, Michels G, Sharp SJ et al. Estimated urinary sodium excretion and risk of heart failure in men and women in the EPIC-Norfolk study. Eur J Heart Fail 2014;16:394-402.
29. O'Donnell M, Mente A, Rangarajan S et al. Urinary sodium and potassium excretion, mortality, and cardiovascular events. N Engl J Med 2014;371:612-23.
30. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Redesigning the process for establishing the Dietary Guidelines for Americans. The National Academies Press, 2017.