



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ, ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
Α' ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ & ΟΜΩΝΥΜΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ
«ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ» ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΩΝ/ΝΟΣ Π. ΤΣΙΟΥΦΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΑΙ ΣΥΝΟΔΑ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ-ΝΕΦΡΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ»

«Η επίδραση του διαιτητικού καλίου στην αρτηριακή πίεση»

Δεληπαλταδάκη Μαρία
Γενικός/Οικογενειακός Ιατρός

Μέλη τριμελούς εξεταστικής επιτροπής:

- 1) Δημητριάδης Κυριάκος, Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ, Επιβλέπων
- 2) Τσιούφης Κωνσταντίνος, Καθηγητής Καρδιολογίας, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ
- 3) Μανιός Ευστάθιος, Αν. Καθηγητής Παθολογίας, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

ΑΘΗΝΑ

15-7-2024

Πρόλογος

Η παρούσα διπλωματική εργασία έγινε στα πλαίσια του Μεταπτυχιακού προγράμματος σπουδών «Αρτηριακή Υπέρταση και συνοδά καρδιαγγειακά-νεφρικά νοσήματα», και εστιάζει στην επίδραση του καλίου στην αρτηριακή πίεση, προσλαμβανόμενο τόσο ως φυσικό συστατικό των διαφόρων τροφών, όσο ως συμπλήρωμα διατροφής. Για την συγγραφή της συγκεκριμένης εργασίας αναζητήθηκαν σχετικά επιστημονικά άρθρα με την μορφή των συστηματικών ανασκοπήσεων (Systematic Reviews) σε βιβλιογραφικές βάσεις δεδομένων όπως η PubMed.

Στο σημείο αυτό θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον Καθηγητή Καρδιολογίας της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ κ. Τσιούφη και τον Επιβλέποντα Επίκουρο Καθηγητή Καρδιολογίας του ΕΚΠΑ κ. Δημητριάδη, για την ουσιαστική βοήθεια και καθοδήγησή τους στην ολοκλήρωση αυτού του έργου, αλλά και όλους όσοι συνέβαλλαν στην επιτυχή ολοκλήρωση του συγκεκριμένου προγράμματος.

Περίληψη

Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί έναν σημαντικό τροποποιήσιμο παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου και σχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα κάθε αιτίας σε παγκόσμιο επίπεδο. Είναι χαρακτηριστικό ότι λιγότεροι από τους μισούς από αυτούς που πάσχουν από υπέρταση γνωρίζουν την κατάστασή τους, ενώ από τους διαγνωσμένους υπερτασικούς, μόνο οι μισοί περίπου αντιμετωπίζονται ή αντιμετωπίζονται επαρκώς, παρά το δεδομένο ότι η επιτυχημένη θεραπεία της υπέρτασης μειώνει την παγκόσμια επίπτωση της νόσου και συνεπώς τη θνησιμότητα. Η

αιτιολογία της αρτηριακής υπέρτασης περιλαμβάνει τη σύνθετη αλληλεπίδραση περιβαλλοντικών και παθοφυσιολογικών παραγόντων, καθώς και τη γενετική προδιάθεση. Οι αλλαγές στον τρόπο ζωής, συμπεριλαμβανομένων των διατροφικών τροποποιήσεων και της αυξημένης σωματικής δραστηριότητας, είναι αποτελεσματικές στη μείωση της αρτηριακής πίεσης και στην πρόληψη της υπέρτασης και των συνεπειών της καρδιαγγειακής νόσου. Οι διατροφικές στρατηγικές για την πρόληψη της αρτηριακής υπέρτασης περιλαμβάνουν τη μείωση της πρόσληψης νατρίου, τον περιορισμό της κατανάλωσης αλκοόλ, την αύξηση της πρόσληψης καλίου και την υιοθέτηση γενικότερα ενός πιο υγιεινού διατροφικού προτύπου. Το κάλιο είναι ένα ιχνοστοιχείο απαραίτητο για τη διεκπεραίωση των φυσιολογικών λειτουργιών του οργανισμού. Η διαιτητική πρόσληψη καλίου έχει αποδειχθεί ότι μειώνει σημαντικά την αρτηριακή πίεση με τρόπο που ανταποκρίνεται στη δόση, τόσο σε υπερτασικούς όσο και σε μη υπερτασικούς ασθενείς, κάτι το οποίο έχει υποστηριχθεί σε μελέτες παρατήρησης, κλινικές δοκιμές και αρκετές μετα-αναλύσεις. Βιβλιογραφικές αναφορές και πολυάριθμες μελέτες υποστηρίζουν τη σημασία του καλίου τόσο στην πρόληψη όσο και στην αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης, καθιστώντας το διαιτητικό κάλιο ένα ακόμη «όπλο» ενάντια στα αυξημένα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης, το οποίο μπορεί να χρησιμοποιηθεί επικουρικά, συγχρόνως με την προτεινόμενη αντιυπερτασική φαρμακευτική αγωγή.

Εισαγωγή

Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί ίσως τον σημαντικότερο τροποποιήσιμο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου παγκοσμίως, συμπεριλαμβανομένων της στεφανιαίας νόσου, του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, της καρδιακής ανεπάρκειας, του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, της κοιλιακής μαρμαρυγής, της χρόνιας νεφρικής νόσου, της περιφερικής αρτηριακής νόσου και της έκπτωσης των νοητικών λειτουργιών.⁷ Βάσει μιας αξιολόγησης του 2000, τα 2/3 των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (ΑΕΕ) και το 1/2 των οξέων εμφραγμάτων του μυοκαρδίου (ΟΕΜ) οφείλονται στην αρτηριακή υπέρταση.¹⁹ Ο επιπολασμός της αρτηριακής υπέρτασης είναι μεγάλος. Μάλιστα αναμένεται ο αριθμός των υπερτασικών ατόμων από 0,9 δισεκατομμύρια που ήταν το 2000 να αυξηθεί σε 1,58 έως το 2025.²⁰ Σήμερα υπολογίζεται ότι το 50% περίπου των υπερτασικών ατόμων δεν γνωρίζουν ότι έχουν υπέρταση, ενώ από τους διαγνωσμένους υπερτασικούς, περίπου οι μισοί είναι αυτοί που λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή πετυχαίνοντας σωστή ρύθμιση της αρτηριακής τους πίεσης.

Στα αίτια εμφάνισης αρτηριακής υπέρτασης ανήκουν διάφοροι γενετικοί, παθοφυσιολογικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες. Η κληρονομικότητα είναι ένας σημαντικός παράγοντας, καθώς έχουν εντοπιστεί μέχρι σήμερα περίπου 120 διαφορετικές περιοχές γονιδιώματος που επιδρούν στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης.^{16,17,18}

Σαφέστατα, πέρα από το οικογενειακό ιστορικό και την παθοφυσιολογία που αφορά στο ίδιο το άτομο, ο τρόπος ζωής (διατροφικές συνήθειες, σωματική δραστηριότητα, συνήθειες όπως το κάπνισμα και η κατανάλωση αλκοόλ) επηρεάζει σε πολύ μεγάλο βαθμό την ποιότητα υγείας. Στα περισσότερα άτομα, η εμφάνιση εν τέλει αρτηριακής υπέρτασης, είναι αποτέλεσμα συνδυασμού των

ανωτέρω αιτιών. Συγκεκριμένα, το 90-95% των ασθενών με αρτηριακή υπέρταση εμφανίζουν πρωτοπαθή υπέρταση, δηλαδή δεν υπάρχει μία συγκεκριμένη αιτία που οδηγεί σε αυξημένη αρτηριακή πίεση, αλλά συνδυασμός ποικίλων παραγόντων. Το ποσοστό των υπερτασικών στους οποίους τελικά ανευρίσκεται συγκεκριμένη αιτία (π.χ. πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός), είναι ιδιαίτερα μικρό, και εμφανίζουν τη λεγόμενη δευτεροπαθή υπέρταση.

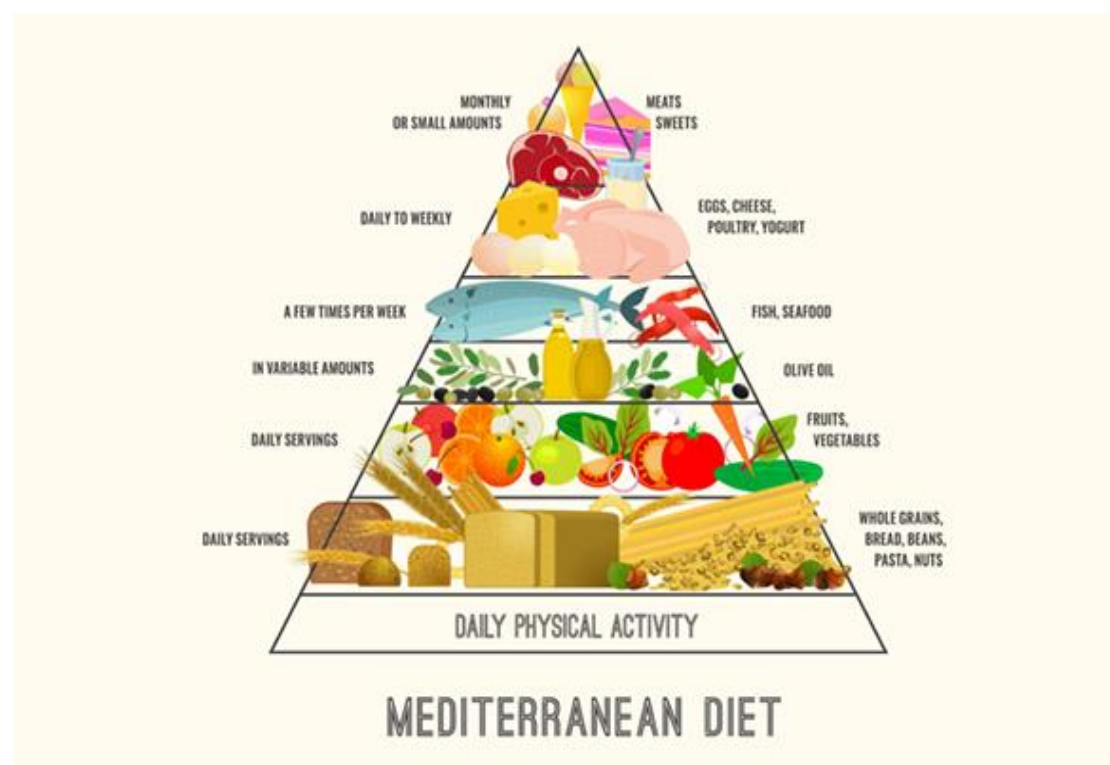
Ο ορισμός της αρτηριακής υπέρτασης εξαρτάται άμεσα από την μέθοδο μέτρησής της. Ως αρτηριακή υπέρταση ορίζεται η αρτηριακή πίεση >140/90mmHg σε τουλάχιστον δύο διαδοχικές επισκέψεις στο ιατρείο, βάσει των ευρωπαϊκών κατευθυντήριων οδηγιών. Βέλτιστες θεωρούνται οι τιμές της αρτηριακής πίεσης μεταξύ 120mmHg και 130mmHg για τη συστολική και <80mmHg για τη διαστολική αρτηριακή πίεση.²¹

Η διατροφή είναι από τους παράγοντες που αναμφισβήτητα παίζουν γενικά καθοριστικό ρόλο στην ποιότητα υγείας ενός ατόμου. Ειδικότερα στην διαμόρφωση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης, η διατροφή μπορεί να επιδράσει είτε θετικά είτε αρνητικά, αναλόγως τις διατροφικές συνήθειες του καθενός, βοηθώντας τόσο στην πρόληψη όσο στην αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης. Δεν είναι τυχαίο ότι τα τελευταία χρόνια πολλές μελέτες έχουν ρίξει το βάρος τους στη διαμόρφωση ενός διαιτητικού προτύπου το οποίο θα μπορεί να οδηγήσει στη διατήρηση φυσιολογικών τιμών της αρτηριακής πίεσης. Εκτός της Μεσογειακής διατροφής (MedDiet), η οποία διατηρεί σταθερά τις τελευταίες δεκαετίες τη θέση της στην επίτευξη καλής υγείας, η δίαιτα DASH

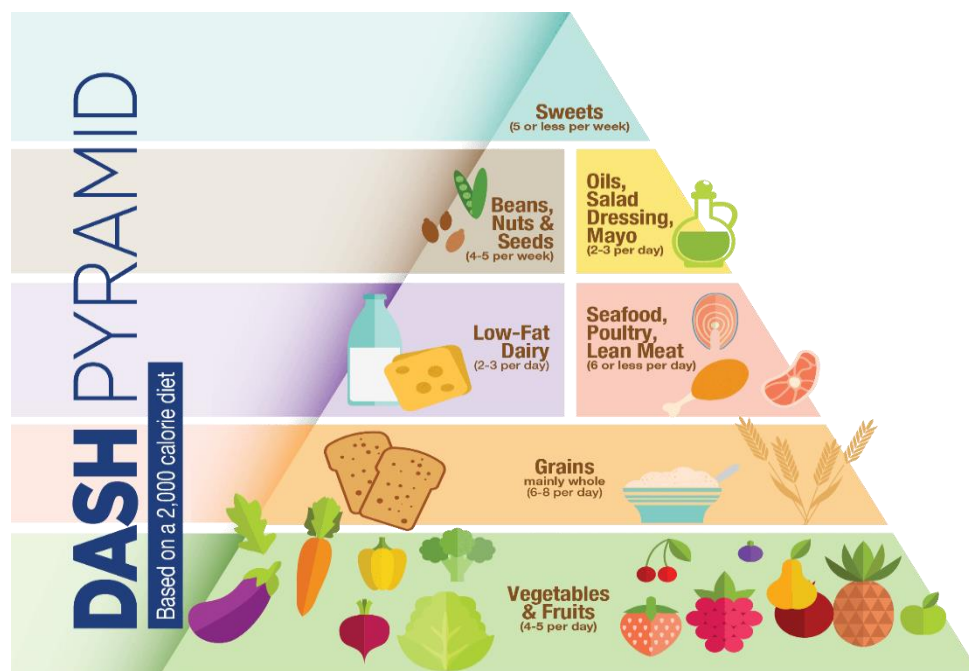
(Dietary Approaches to Stop Hypertension) βασίζεται στην μεγάλη κατανάλωση φρούτων και λαχανικών, γαλακτομικών προϊόντων χαμηλών σε λιπαρά, προϊόντων ολικής άλεσης, πουλερικών και ψαρικών και παράλληλα στον περιορισμό της κατανάλωσης άλατος και κορεσμένων λιπών. Όσον αφορά τη Μεσογειακή διατροφή, αποτελεί ένα από τα πιο μελετημένα και γνωστά διατροφικά πρότυπα παγκοσμίως και έχει συνδεθεί με ένα ευρύ φάσμα πλεονεκτημάτων για την υγεία. Πολυάριθμες μελέτες έχουν υποστηρίξει τα τελευταία χρόνια τα οφέλη της Μεσογειακής διατροφής στην καρδιαγγειακή υγεία, συμπεριλαμβανομένης της μείωσης της συχνότητας εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων καθώς και σημαντικών παραγόντων κινδύνου όπως είναι η παχυσαρκία, η αρτηριακή υπέρταση, το μεταβολικό σύνδρομο και η δυσλιπιδαιμία. Υπάρχουν επίσης δεδομένα στη βιβλιογραφία ότι η Μεσογειακή διατροφή σχετίζεται τόσο με χαμηλότερα ποσοστά εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη όσο και με καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο σε διαβητικούς ασθενείς, σε σύγκριση με δίαιτες ελέγχου. Σε προοπτικές μελέτες, η υιοθέτηση της Μεσογειακής διατροφής μείωσε τη θνησιμότητα, ιδιαίτερα τη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά συμβάματα, ενώ επιπλέον, έχει συσχετιστεί με χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης νευροεκφυλιστικών διαταραχών, ιδιαίτερα της νόσου Αλτσχάιμερ, αλλά και με χαμηλότερο επιπολασμό πολλών τύπων καρκίνου. Όσον αφορά την δίαιτα Dash, έχει φανεί σε σχετικές μελέτες ότι ασκεί νατριουρητική δράση¹²⁹ και αλληλεπιδρά με το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, με αποτέλεσμα αγγειακές και ορμονικές αποκρίσεις που προκαλούν μείωση στα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης. Η δίαιτα DASH μάλιστα οδηγεί σε μεγαλύτερη μείωση των τιμών της αρτηριακής πίεσης σε όσους καταναλώνουν μεγαλύτερη ποσότητα νατρίου σε σχέση με άτομα που

καταναλώνουν μικρότερες ποσότητες άλατος (το αποτέλεσμα μείωσης της αρτηριακής πίεσης κατά την τήρηση της δίαιτας DASH είναι σχεδόν 3 φορές υψηλότερο για εκείνους που παρουσίαζαν υψηλότερη πρόσληψη νατρίου από ό,τι για εκείνους με χαμηλότερη πρόσληψη). Έχει θεωρηθεί ότι οι χαμηλές ποσότητες διατροφικού νατρίου μετριάζουν τις υποτασικές επιδράσεις του καλίου όπως αντίστοιχα η υψηλή περιεκτικότητα σε κάλιο και ασβέστιο της δίαιτας DASH μειώνει τις βλαπτικές επιδράσεις του διαιτητικού νατρίου. Αξίζει να αναφερθεί ότι η δίαιτα DASH μπορεί να οδηγήσει σε μείωση των τιμών τόσο της συστολικής όσο της διαστολικής πίεσης με ή χωρίς ταυτόχρονο ενεργειακό περιορισμό, ανεξάρτητα, δηλαδή, της ποσότητας των προσλαμβανόμενων θερμίδων.

Εικόνα 1, διατροφική πυραμίδα Μεσογειακής διατροφής



Εικόνα 2, διατροφική πυραμίδα διαίτας Dash



Και τα δύο αυτά βασικά διατροφικά πρότυπα έχουν ως βάση την καθημερινή κατανάλωση επαρκούς ποσότητας φρούτων και λαχανικών. Τα φρούτα και τα λαχανικά είναι ιδιαίτερα επωφελή τρόφιμα για την υγεία, γι' αυτό και συστήνεται κατανάλωση επαρκών μερίδων καθημερινά. Ένα από τα σημαντικά θρεπτικά συστατικά πολλών φρούτων και λαχανικών είναι το κάλιο (K^+). Το κάλιο είναι ένας ζωτικής σημασίας ηλεκτρολύτης για τον ανθρώπινο οργανισμό. Αποτελεί το σημαντικότερο ενδοκυττάριο κατιόν, καθώς το 98% του συνολικού K^+ στο σώμα μας βρίσκεται εντός του κυττάρου. Η φυσιολογική συγκέντρωση του καλίου μέσα στο κύτταρο είναι περίπου 150mmol/l, ενώ η φυσιολογική εξωκυττάρια συγκέντρωσή του είναι 3,5-5,5mmol/l¹. Η εξωγενής πρόσληψη του K^+ γίνεται με την κατανάλωση τροφών πλούσιων σε κάλιο (όπως είναι λ.χ. οι μπανάνες, τα πορτοκάλια, διάφορα αποξηραμένα φρούτα, η ντομάτα, η πατάτα, το γάλα, τα όσπρια, οι ξηροί καρποί και τα φυλλώδη λαχανικά), με τη λήψη

συμπληρωμάτων καλίου ή υποκατάστατων άλατος (χλωριούχο κάλιο) και από την παρεντερική διατροφή.

Εικόνα 3, παραδείγματα τροφών πλούσιων σε κάλιο

	Βάρος	mmol Καλίου
1 μήλο	120 γραμ.	4
1/2 αβοκάντρο	75 γραμ.	9
1 μέση μπανάνα	140 γραμ.	14
1 κλεμεντίνη	40 γραμ.	2
1 πορτοκάλι	200 γραμ.	6
1 χουρμάς ωμός	25 γραμ.	2
" ξηρός	15 γραμ.	2.5
1 σύκο ξηρό	20 γραμ.	5
1 κουτ. ξηρές σταφίδες	10 γραμ.	3
10 ρόγες σταφύλι	50	5
1 φέτα πεπόνι	200 γραμ.	5
1 ροδάκινο	110 γραμ.	5
1 αχλάδι	150 γραμ.	5
1 ποτήρι χυμός μήλου	200 ml	8
1 " " πορτοκάλι	200 ml	6
1 " " ντομάτας	200 ml	12

Οι βασικές φυσιολογικές λειτουργίες του K^+ είναι α) η ρύθμιση του δυναμικού ηρεμίας της κυτταρικής μεμβράνης, β) η διατήρηση της ωσμωτικότητας, γ) η ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας και δ) η συμμετοχή στον κυτταρικό μεταβολισμό (π.χ. σύνθεση πρωτεϊνών, γλυκογόνου). Οι νεφροί είναι το όργανο που διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην ομοιόσταση του K^+ στον ανθρώπινο οργανισμό με τις διαδικασίες της απέκκρισης και της επαναρρόφησης. Η μεγαλύτερη ποσότητα του προσλαμβανόμενου καλίου επαναρροφάται στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο και στην αγκύλη του Henle. Οι παράγοντες που καθορίζουν τη νεφρική διαχείριση του καλίου είναι ορμόνες όπως η

αλδοστερόνη, η προγεστερόνη και η αντιδιουρητική ορμόνη, η συγκέντρωση του καλίου στο πλάσμα, η συγκέντρωση των διττανθρακικών στο σωληναριακό υγρό και η σωληναριακή ροή.

Η φυσιολογική συγκέντρωση του καλίου στο πλάσμα είναι συνυφασμένη με τη διατήρηση της ζωής, γι'αυτό και η βέλτιστη πρόσληψή του καθημερινά είναι σημαντική.

Παρ'ολ'αυτά, στις σύγχρονες κοινωνίες, όπου επικρατεί η κατανάλωση επεξεργασμένων τροφίμων και η ολοένα και μικρότερη κατανάλωση φρούτων και λαχανικών, η ημερήσια προσλαμβανόμενη ποσότητα K^+ φαίνεται να είναι αρκετά χαμηλότερη από αυτή που συνιστά ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO), δηλαδή $<90\text{mmol/day}$.¹

Όσον αφορά τη σχέση του καλίου με την αρτηριακή υπέρταση, αν και το κάλιο φαίνεται να έχει αρνητική επίδραση στην αρτηριακή πίεση, αυτό βάσει ορισμένων μελετών δεν είναι απόλυτα τεκμηριωμένο, ούτε έχει καθοριστεί από κάποια μελέτη η βέλτιστη ποσότητα καλίου, η πρόσληψη της οποίας θα οδηγήσει στην επίτευξη του μέγιστου οφέλους στην υγεία. Βάσει τριών παλαιότερων συστηματικών ανασκοπήσεων^{2,3,4}, η αυξημένη πρόσληψη K^+ σε ενήλικες με ή χωρίς αρτηριακή υπέρταση οδήγησε στη μείωση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης. Εντούτοις, μια μετα-ανάλυση μελετών που περιελάμβανε μόνο άτομα με υπάρχουσα αρτηριακή υπέρταση δεν έδειξε σημαντική διαφορά στις τιμές της αρτηριακής πίεσης.⁵ Μία άλλη συστηματική ανασκόπηση χωρίς μετα-ανάλυση, κατέληξε επίσης στο συμπέρασμα ότι η πρόσληψη καλίου οδηγεί σε σαφή μείωση της αρτηριακής πίεσης.⁶

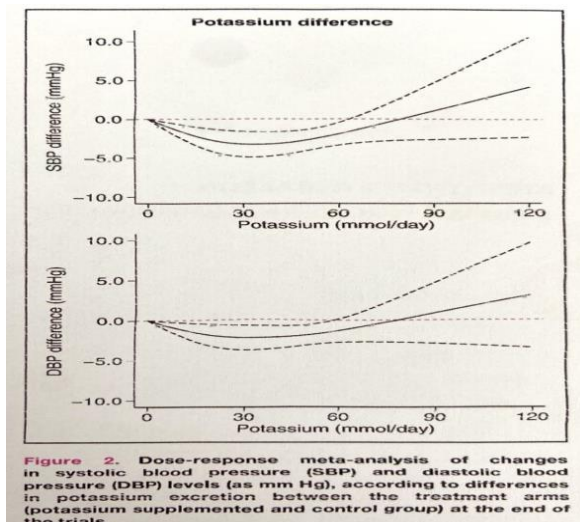
Επίδραση K⁺ στην αρτηριακή πίεση

Ποικίλες επιδημιολογικές μελέτες, συμπεριλαμβανομένων κλινικών δοκιμών, έχουν αναδείξει σαφή συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης καλίου και των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης.

Βάσει 32 τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών οι οποίες δημοσιεύθηκαν μεταξύ 1982 και 2016, με χρονική διάρκεια τουλάχιστον 4 εβδομάδων, οι οποίες συμπεριέλαβαν 1764 ενήλικα άτομα (ηλικίας 18-79 ετών), φαίνεται να υπάρχει μία μη γραμμική σχέση μεταξύ των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης και της λήψης συμπληρωμάτων καλίου. Οι συμμετέχοντες στις μελέτες αυτές ήταν υπερτασικοί ή νορμοτασικοί (κριτήριο εξαίρεσης αποτέλεσε η παρουσία δευτεροπαθούς υπέρτασης), ενώ η λήψη καλίου αξιολογήθηκε με ερωτηματολόγια διατροφής και μετρήσεις στα ούρα. Συγκεκριμένα από τις 32 μελέτες, οι 27 διεξήχθησαν σε άτομα με αρτηριακή υπέρταση και μάλιστα στις 6 από αυτές οι συμμετέχοντες συνέχισαν να λαμβάνουν την αντιυπερτασική αγωγή που ήδη λάμβαναν (κυρίως β-αναστολείς, θειαζιδικά διουρητικά ή αναστολείς διαύλων ασβεστίου). Τα άτομα που πήραν μέρος σε αυτές τις δοκιμές λάμβαναν καθημερινά 30-140mmol καλίου (χρησιμοποιήθηκαν συμπληρώματα καλίου, όχι μόνο διαιτητικό κάλιο μέσω τροφών, με τη μορφή χλωριούχου καλίου, κιτρικού, ανθρακικού, ασπαρτικού και/ή γλυκορονικού). Το συμπέρασμα στο οποίο κατέληξαν είναι ότι η σχέση μεταξύ αρτηριακής πίεσης και K⁺ περιγράφεται από μία καμπύλη μορφής U.⁸ Τόσο η χαμηλή όσο και η υψηλή κατανάλωση καλίου οδηγεί σε αύξηση της αρτηριακής πίεσης, κυρίως σε άτομα με υπάρχουσα αρτηριακή υπέρταση. Ο μηχανισμός με τον οποίο το κάλιο οδηγεί σε μείωση της αρτηριακής πίεσης δεν είναι απόλυτα κατανοητός.

Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε μείωση των επιπέδων τόσο της συστολικής όσο της διαστολικής αρτηριακής πίεσης στην ομάδα ελέγχου όπου η διαφορά στις τιμές K^+ ούρων πριν και μετά τη λήψη συμπληρωμάτων K^+ ήταν 30 mmol/d. Η μείωση της αρτηριακής πίεσης συνεχίστηκε για διαφορές K^+ ούρων έως και 80mmol/d περίπου. Σε μεγαλύτερες διαφορές (>90mmol/d) παρατηρήθηκε αύξηση των τιμών της αρτηριακής πίεσης, και μάλιστα όσο μεγαλύτερη ήταν η διαφορά τόσο μεγαλύτερη ήταν και η αύξηση της αρτηριακής πίεσης (αυτή η δοσοεξαρτώμενη σχέση αποτυπώνεται και στο διάγραμμα 1). Παρ'όλα τα στοιχεία όμως ότι το κάλιο δύναται να συμβάλλει στη μείωση της αρτηριακής πίεσης, δεν αναδείχθηκε συγκεκριμένη δόση καλίου η οποία θα επιφέρει τα βέλτιστα οφέλη στη μείωση της πίεσης και του καρδιαγγειακού κινδύνου γενικότερα.

Διάγραμμα 1, δοσοεξαρτώμενη σχέση μεταξύ ποσότητας προσλαμβανόμενου K^+ και επιπέδων αρτηριακής πίεσης.



Βάσει μιας άλλης συστηματικής ανασκόπησης του 2016²² η οποία συμπεριέλαβε 18 μελέτες, φάνηκε ότι η αρνητική αυτή επίδραση της

πρόσληψης καλίου στην αύξηση της αρτηριακής πίεσης είναι πιο έκδηλη σε υπερτασικά άτομα στα οποία τα επίπεδα καλίου είναι στα κατώτερα φυσιολογικά όρια, δεν λαμβάνουν αντιυπερτασική αγωγή και η διατροφή τους είναι πλούσια σε νάτριο.²² Το συμπέρασμα στο οποίο κατέληξαν ήταν ότι η λήψη συμπληρωμάτων καλίου μείωσε τη συστολική αρτηριακή πίεση κατά 4,48 mmHg και τη διαστολική αρτηριακή πίεση κατά 2,96 mmHg. Εκτός αυτού, άτομα με χαμηλότερη πρόσληψη καλίου (<90mmol/day) και υψηλότερη πρόσληψη νατρίου (>4gr/day) κατά την έναρξη των μελετών που δεν λάμβαναν αντιυπερτασική αγωγή (στα άτομα αυτά επομένως και ο λόγος νατρίου/καλίου ήταν μεγαλύτερος) εμφάνισαν μεγαλύτερες μειώσεις των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης. Η λήψη δηλαδή των συμπληρωμάτων καλίου σε υπερτασικούς ναι μεν σχετίστηκε γενικά με μειωμένη αρτηριακή πίεση, η μείωση όμως ήταν πιο μεγάλη ιδιαίτερα σε υπερτασικούς που κατανάλωναν τροφές με υψηλή περιεκτικότητα σε νάτριο, δεν λάμβαναν φαρμακευτική αγωγή και παρουσίαζαν προηγουμένως χαμηλή πρόσληψη καλίου. Επίσης, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι για τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης θα πρέπει να επιτυγχάνεται επαρκής διαιτητική πρόσληψη καλίου, της τάξης των 90 mmol/ημέρα τουλάχιστον.

Μία τυχαίοποιημένη διασταυρούμενη μελέτη εξέτασε τις επιδράσεις του καλίου, αλλά και του νατρίου στην αρτηριακή πίεση και την αρτηριακή ακαμψία σε άτομα με υπέρταση που δεν λάμβαναν φαρμακευτική αγωγή, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.⁵⁸ Υπήρξε μια περίοδος προετοιμασίας των συμμετεχόντων διάρκειας μιας εβδομάδας, κατά την οποία ακολουθήθηκε δίαιτα χαμηλή σε κάλιο και νάτριο. Μετά την περίοδο αυτή, οι συμμετέχοντες για 4 εβδομάδες κάθε φορά λάμβαναν ημερησίως συμπλήρωμα νατρίου 3gr (τα οποία αντιστοιχούν σε

7,6gr άλατος), συμπλήρωμα καλίου 3gr ή placebo με τυχαία σειρά. Τα αποτελέσματα σχετικά με την επίδραση στην αρτηριακή πίεση και στην αρτηριακή ακαμψία πάθθηκαν με μετρήσεις τόσο στην αρχή όσο μετά το τέλος των 4 εβδομάδων κάθε φορά (με μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης στο ιατρείο και σε 24ωρη καταγραφή). Από τα 37 άτομα που συμμετείχαν, τα 36 ολοκλήρωσαν τη μελέτη. Κατά τη διάρκεια της λήψης συμπληρωμάτων νατρίου, η αρτηριακή πίεση στο ιατρείο αυξήθηκε σημαντικά, κατά 7,5/3,3 mmHg, η 24ωρη αρτηριακή πίεση κατά 7,5/2,7 mmHg και η κεντρική αρτηριακή πίεση κατά 8,5/3,6 mmHg. Κατά τη διάρκεια της λήψης συμπληρωμάτων καλίου, η 24ωρη αρτηριακή πίεση μειώθηκε σημαντικά κατά 3,9/1,6 mm Hg και η κεντρική παλμική πίεση κατά 2,9 mmHg. Η ταχύτητα κύματος παλμού και ο δείκτης αύξησης δεν επηρεάστηκαν σημαντικά από τη λήψη συμπληρωμάτων νατρίου ή καλίου. Συμπερασματικά, η αύξηση της πρόσληψης νατρίου προκάλεσε σημαντική αύξηση της αρτηριακής πίεσης σε άτομα με ήδη αυξημένα επίπεδα αρτηριακής πίεσης που δεν λάμβαναν αγωγή. Η αυξημένη πρόσληψη καλίου, πέρα από μια δίαιτα σχετικά χαμηλής περιεκτικότητας σε νάτριο, είχε ευεργετική επίδραση στην αρτηριακή πίεση, οδηγώντας σε σημαντική μείωση των τιμών της συστολικής και διαστολικής πίεσης. Όσον αφορά την αρτηριακή ακαμψία δεν άλλαξε ουσιαστικά κατά τη διάρκεια των 4 εβδομάδων λήψης νατρίου ή καλίου.⁵⁸

Μετα-αναλύσεις έχουν επίσης ασχοληθεί με τη σχέση της αρτηριακής πίεσης με τα επίπεδα απέκκρισης του καλίου στα ούρα. Και σε αυτές τις μελέτες υπάρχει ως βάση η παραδοχή ότι τα συμπληρώματα καλίου μειώνουν την αρτηριακή πίεση, κυρίως στα άτομα των οποίων η πίεση είναι στα ανώτερα φυσιολογικά όρια⁵⁹ και ότι η χαμηλή πρόσληψη καλίου μέσω της διατροφής αυξάνει τον

κίνδυνο ανάπτυξης υπέρτασης σε νορμοτασικά άτομα.⁶⁰ Η μελέτη PREVEND (Prevention of Renal and Vascular End-stage Disease) συμπεριέλαβε 8592 συμμετέχοντες από τους οποίους οι 6000 είχαν επίπεδα αλβουμίνης ούρων >10mg/l.⁶¹ Εξαιρέθηκαν άτομα με ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, άτομα με νεφρική νόσο τελικού σταδίου σε αιμοκάθαρση και άτομα με ελλιπείς μετρήσεις στην ανάλυση ούρων. Η μελέτη περιελάμβανε 2 επισκέψεις σε εξωτερικά ιατρεία με χρονική απόσταση μεταξύ τους 3 εβδομάδες. Πριν από την πρώτη επίσκεψη, όλοι οι συμμετέχοντες συμπλήρωσαν ένα ερωτηματολόγιο σχετικά με τα δημογραφικά στοιχεία, το ιστορικό καρδιαγγειακών και νεφρικών παθήσεων, τις καπνιστικές συνήθειες, την κατανάλωση αλκοόλ και τη χρήση φαρμάκων (συμπεριλαμβανομένων των αντιυπερτασικών). Κατά την πρώτη επίσκεψη, αξιολογήθηκε επίσης το ύψος και το βάρος των συμμετεχόντων. Την τελευταία εβδομάδα πριν από τη δεύτερη επίσκεψη, τα άτομα έπρεπε να συλλέξουν 2 διαδοχικά δείγματα ούρων 24ωρου μετά από αυστηρή καθοδήγηση, στα οποία προσδιορίστηκε η συγκέντρωση καλίου. Κατά τη διάρκεια της συλλογής ούρων, ζητήθηκε από τους συμμετέχοντες να αποφεύγουν τη βαριά άσκηση όσο το δυνατόν περισσότερο. Τα άτομα έλαβαν επίσης οδηγίες να αναβάλουν τη συλλογή ούρων σε περίπτωση λοίμωξης του ουροποιητικού συστήματος, εμμήνου ρύσεως ή πυρετού. Τα συμπεράσματα ήταν υπέρ της θετικής δράσης του καλίου στη μείωση της αρτηριακής πίεσης. Η απέκκριση του καλίου στα ούρα συσχετίστηκε αντιστρόφως ανάλογα με τον κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο και πιο συγκεκριμένα με τον κίνδυνο για οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, οξεία και υποξεία ισχαιμική καρδιοπάθεια και διαδερμική αγγειοπλαστική των στεφανιαίων αγγείων, ανεξάρτητα από την ηλικία και το φύλο. Αυτή η συσχέτιση δεν ήταν στατιστικά σημαντική μετά από

περαιτέρω προσαρμογή για σημαντικούς παράγοντες κινδύνου διατροφής και τρόπου ζωής. Επίσης, δεν υπήρξε συσχέτιση μεταξύ της απέκκρισης καλίου στα ούρα και του κινδύνου εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου ή καρδιακής ανεπάρκειας.⁶²

Το διαιτητικό κάλιο μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων μέσω της επίδρασής του στην αρτηριακή πίεση⁷². Σε μια μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων δοκιμών, η αυξημένη πρόσληψη καλίου φάνηκε να μειώνει τη συστολική αρτηριακή πίεση κατά 3,5 mmHg μεταξύ των υπερτασικών ατόμων⁶³ ενώ η χαμηλή πρόσληψη διατροφικού καλίου φάνηκε να ευθύνεται για περίπου το 7% όλων των περιπτώσεων υπέρτασης που εμφανίστηκαν στη μελέτη⁶⁴. Στην αυξημένη αρτηριακή πίεση πιθανότατα οφείλεται το 60% των εγκεφαλικών επεισοδίων⁶⁵, το 50% των περιπτώσεων καρδιακής ανεπάρκειας⁶⁶ και το 25% των περιπτώσεων οξέων καρδιαγγειακών συμβαμάτων⁶⁷. Από την άλλη μεριά, σύμφωνα με τα συμπεράσματα της μελέτης, η χαμηλή απέκκριση καλίου στα ούρα, μπορεί, ανεξάρτητα από την καθιερωμένη επίδρασή της στην αρτηριακή πίεση^{68,69,70}, να είναι απλώς δείκτης κακής ποιότητας διατροφής⁷¹. Αυτό μπορεί να εξηγήσει εν μέρει γιατί η αντίστροφη συσχέτιση που υπάρχει με τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου δεν ήταν πλέον στατιστικά σημαντική μετά τον έλεγχο των διατροφικών παραγόντων και του τρόπου ζωής. Το ότι το κάλιο των ούρων μπορεί να αποτελέσει έναν δείκτη αξιολόγησης στην ουσία της ποιότητας των διατροφικών συνηθειών, έχει συζητηθεί σε πολλά άρθρα⁷¹. Η συγκέντρωσή του σε ούρα 24ώρου συσχετίστηκε θετικά με την κατανάλωση συνιστώμενων τροφίμων, ωφέλιμων για την υγεία, συμπεριλαμβανομένων λαχανικών, φρούτων, δημητριακών ολικής αλέσεως, γαλακτοκομικών προϊόντων με χαμηλά λιπαρά, ψαριών και πουλερικών και αρνητικά με την κατανάλωση

εκείνων που δεν συνιστώνται από τις τρέχουσες διατροφικές οδηγίες, συμπεριλαμβανομένων του κόκκινου κρέατος, των φαγητών τύπου «fast food» και των αναψυκτικών, τροφές που οδηγούν εκτός των άλλων και σε αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Πιο συγκεκριμένα, τιμές απέκκρισης καλίου <60 mmol/day για τους άνδρες και <41 mmol/day για τις γυναίκες σχετίστηκαν με δίαιτα κακής ποιότητας. Το υψηλότερο K^+ στα ούρα συσχετίστηκε αντιστρόφως ανάλογα με τον δείκτη μάζας σώματος (BMI), τη διαστολική αρτηριακή πίεση, και τον καρδιακό ρυθμό. Το K^+ των ούρων αποτελεί ένα εύκολο μέτρο αξιολόγησης της ποιότητας των διατροφικών συνηθειών, σχετίζεται σημαντικά με τον BMI, την αρτηριακή πίεση και τον καρδιακό ρυθμό και μπορεί να είναι χρήσιμο κλινικά εργαλείο για τον εντοπισμό κακών διατροφικών συνηθειών και την παρακολούθηση της ανταπόκρισης στις διατροφικές παρεμβάσεις.

Δευτεροπαθής Υπέρταση και K^+

Η αξιολόγηση των ασθενών με υπέρταση περιλαμβάνει ακριβή, βάσει των κατευθυντήριων οδηγιών, μέτρηση της αρτηριακής πίεσης, εκτίμηση του προβλεπόμενου καρδιαγγειακού κινδύνου, εξέταση του ατόμου για την παρουσία πιθανής βλάβης σε όργανα-στόχους και συννοσηροτήτων (π.χ.στεφανιαία νόσος, νεφρική νόσος) αλλά και διερεύνηση δευτερογενών αιτιών υπέρτασης (σε συγκεκριμένους ασθενείς). Οι αλλαγές στον τρόπο ζωής, συμπεριλαμβανομένων των διατροφικών τροποποιήσεων και της αυξημένης φυσικής δραστηριότητας, είναι αποτελεσματικές στη μείωση της αρτηριακής πίεσης και στην πρόληψη της υπέρτασης και των καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

Η υπέρταση η οποία δεν ελέγχεται επαρκώς παρά τη χρήση πολλών φαρμάκων είναι ένα δύσκολο πρόβλημα που καλείται να αντιμετωπίσει κάθε γιατρός πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας. Συνήθεις αιτίες μη ελεγχόμενης υπέρτασης περιλαμβάνουν η υπέρταση λευκής μπλούζας, η μη συμμόρφωση του ασθενούς στη φαρμακευτική αγωγή, η μη τήρηση δίαιτας με περιορισμένη κατανάλωση άλατος, η αποτυχία συμπερίληψης διουρητικού στο αντιυπερτασικό σχήμα, η ταυτόχρονη χρήση φαρμάκων όπως τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη ή τα από του στόματος αντισυλληπτικά δισκία, η παχυσαρκία, η αποφρακτική άπνοια του ύπνου και η παρεγχυματική νεφρική νόσος.

Οι μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης στο σπίτι και η μέθοδος της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής της αρτηριακής πίεσης είναι χρήσιμες για την αξιολόγηση της υπέρτασης λευκής μπλούζας. Ο υπολογισμός του νατρίου και της κρεατινίνης σε ούρα 24ώρου είναι συχνά χρήσιμος για την αξιολόγηση της διατροφικής πρόσληψης νατρίου. Ένας κατά τα άλλα υγιής ασθενής που καταναλώνει λιγότερο από 2000mg νατρίου ημερησίως δεν θα πρέπει να εκκρίνει περισσότερα από 87mEq νατρίου σε δείγμα ούρων 24ώρου. Υψηλότερες ποσότητες απέκκρισης νατρίου υποδηλώνουν μη συμμόρφωση με διατροφή χαμηλή σε νάτριο. Συμπτώματα όπως η ημερήσια υπνηλία, το αίσθημα κόπωσης παρά τις επαρκείς ώρες ύπνου, οι διαταραχές της διάθεσης και η έλλειψη συγκέντρωσης υποδηλώνουν ότι πρέπει να ληφθεί υπόψη η αποφρακτική άπνοια του ύπνου και να ζητηθεί μελέτη ύπνου σε εξειδικευμένο κέντρο. Ακόμη, η παρότρυνση του ασθενούς για τη σωστή τήρηση των φαρμακευτικών σχημάτων, τα οφέλη της άσκησης, της απώλειας βάρους, της διακοπής του καπνίσματος και της μείωσης της κατανάλωσης αλκοόλ είναι

απαραίτητη για την επίτευξη φυσιολογικών τιμών αρτηριακής πίεσης αλλά και καλής υγείας γενικότερα.

Οι περισσότεροι ασθενείς με υπέρταση είναι ασυμπτωματικοί και διαγιγνώσκονται τυχαία κατά την καταγραφή ή τη μέτρηση της αρτηριακής πίεσης, γι'αυτό και είναι πολύ σημαντικό να γίνει κατανοητό ότι η αρτηριακή υπέρταση είναι ένας «σιωπηρός» εχθρός. Υπάρχουν, όμως, και περιπτώσεις όπου οι ασθενείς πρωτοδιαγιγνώσκονται με υπέρταση όταν ήδη έχουν συμβεί βλάβες σε τελικά όργανα στόχους (π.χ. εγκεφαλικό ή υπερτασική εγκεφαλοπάθεια, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, δύσπνοια, οξύ πνευμονικό οίδημα, καρδιακή και νεφρική ανεπάρκεια), κάτι το οποίο δυσχεραίνει την πρόγνωση και την πορεία της νόσου.

Η συχνότερη μορφή αρτηριακής υπέρτασης είναι η ιδιοπαθής ή πρωτοπαθής υπέρταση, όπου δεν δύναται να ανευρεθεί συγκεκριμένο αίτιο για την εμφάνισή της. Η δευτεροπαθής υπέρταση, όταν δηλαδή υπάρχει συγκεκριμένη δυνητικά αναγνωρίσιμη αιτία που οδηγεί σε αύξηση της πίεσης, αποτελεί το 10% περίπου των περιπτώσεων υπέρτασης. Λόγω του χαμηλού σχετικά επιπολασμού της, η διερεύνηση για δευτεροπαθή υπέρταση συνιστάται μόνο σε συγκεκριμένες ομάδες του πληθυσμού. Η αναγνώριση της αιτιολογίας και της παθοφυσιολογίας της δευτεροπαθούς υπέρτασης είναι απαραίτητη σε επιλεγμένες ομάδες ασθενών, καθώς δεν συμβάλλει απλώς στην επιλογή της κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής, αλλά μπορεί να οδηγήσει και σε πλήρη θεραπεία της υπέρτασης και εξάλειψη της ανάγκης για μόνιμη αντιυπερτασική φαρμακευτική αγωγή. Είναι σημαντικό για τους επαγγελματίες υγείας, να

γνωρίζουν τις κλινικές ενδείξεις που θα μπορούσαν να υποδηλώνουν μια δευτεροπαθή αιτία υπέρτασης. Οι περιπτώσεις όπου η κλινική υποψία για δευτεροπαθή υπέρταση είναι βάσιμη και επομένως απαιτείται περαιτέρω διαγνωστικός έλεγχος είναι οι εξής⁹:

- Άτομα με ανθεκτική υπέρταση, δηλαδή εμμένουσα αρτηριακή πίεση >140/90mmHg παρά τη βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή (συνδυασμός τριών διαφορετικών κατηγοριών αντιυπερτασικών φαρμάκων στη μέγιστη ανεκτή δόση, συμπεριλαμβανομένου και ενός διουρητικού)
- Άτομα με σταθερές γενικά τιμές της αρτηριακής πίεσης που εμφανίζουν οξεία αύξηση της αρτηριακής πίεσης
- Άτομα <30 ετών (εξαιρείται η μαύρη φυλή) που θα εμφανίσουν υπέρταση χωρίς εμφανείς παράγοντες κινδύνου (π.χ. παχυσαρκία, οικογενειακό ιστορικό) ή άτομα που θα εμφανίσουν υπέρταση πριν την εφηβεία
- Άτομα με σοβαρή υπέρταση >180/110mmHg ή άτομα με βλάβη οργάνου στόχου (π.χ. οξεία νεφρική βλάβη, οίδημα οπτικής θηλής, υπερτροφία αριστερής κοιλίας)
- Άτομα τα οποία στην 24ωρη καταγραφή πίεσης δεν εμφανίζουν ή εμφανίζουν παθολογικό φαινόμενο dipping
- Άτομα στα οποία η υπέρταση σχετίζεται με ηλεκτρολυτικές διαταραχές, όπως η υποκαλιαιμία και η μεταβολική αλκάλωση.

Τα αίτια της δευτεροπαθούς υπέρτασης μπορούν να συνοψιστούν παρακάτω:

➤ Νεφρική παρεγχυματική νόσος

Αποτελεί τη συχνότερη αιτία δευτεροπαθούς υπέρτασης. Υπάρχει μια αμφίδρομη σχέση μεταξύ νεφρικής λειτουργίας και αρτηριακής πίεσης.

Διάφορες παθολογικές καταστάσεις των νεφρών (π.χ. η διαβητική νεφροπάθεια, η πολυκυστική νεφρική νόσος, η σπειραματονεφρίτιδα) πολύ συχνά οδηγούν στην εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης ¹⁰. Αντίστοιχα, η ύπαρξη αυξημένης αρτηριακής πίεσης επιβαρύνει τη νεφρική λειτουργία, οδηγώντας συχνά σε νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου ¹¹. Οι πιο κοινές παθήσεις του νεφρικού παρεγχύματος που οδηγούν σε δευτεροπαθή υπέρταση περιλαμβάνουν τη διαβητική νεφροπάθεια, τη χρόνια σπειραματονεφρίτιδα, τη σπειραματοσκλήρωση και την αυτοσωμική επικρατούσα πολυκυστική νόσο των νεφρών (ADPKD), διαταραχές οι οποίες όλες οδηγούν σε χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ). Η υπέρταση εντοπίζεται σε περισσότερους από τα 2/3 των ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο και επιταχύνει την εξέλιξή της σε νεφρική νόσο τελικού σταδίου. Επομένως, είναι επιτακτική η ανάγκη να επιτευχθεί καλός έλεγχος της υπέρτασης σε αυτόν τον πληθυσμό.

➤ Ενδοκρινικές διαταραχές

Οι πιο συχνές ενδοκρινικές διαταραχές που σχετίζονται με την εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης είναι ο πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός, το φαιοχρωμοκύτωμα, το σύνδρομο Cushing αλλά και διαταραχές του θυρεοειδή αδένος και των παραθυρεοειδών¹².

➤ Αγγειακές βλάβες των νεφρών

Η στένωση της μίας ή και των δύο νεφρικών αρτηριών, είτε λόγω εναπόθεσης αθηρωματικών πλακών κυρίως σε μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς είτε λόγω της ινομυωματώδους δυσπλασίας κυρίως σε

νεότερους ασθενείς γυναικείου φύλου, αποτελεί την πιο συχνή αιτία σε αυτήν την κατηγορία.

➤ Άλλες αγγειακές βλάβες

Κυριότερος εκπρόσωπος είναι η στένωση του ισθμού της αορτής, κυρίως σε νέα άτομα.

- Διάφορα αίτια όπως το σύνδρομο υπνικής άπνοιας, το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, το ιστορικό προεκλαμψίας αλλά και κατηγορίες φαρμάκων¹³ όπως τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, ορισμένα αντικαταθλιπτικά και αντιψυχωσικά, τα κορτικοστεροειδή, ορισμένοι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες, ορμόνες, αλλά και ορισμένα φυτικά σκευάσματα.

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η υποκαλιαιμία συνδέεται με την εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης. Η πιο κοινή αιτία υποκαλιαιμίας σε έναν υπερτασικό ασθενή είναι η χρήση διουρητικών. Τα διουρητικά αυξάνουν τη ροή των ούρων και την παροχή νατρίου μέσω του αθροιστικού σωληναρίου, τόσο τα θειαζιδικά διουρητικά όσο και τα διουρητικά αγκύλης, προάγοντας την νεφρική απέκκριση καλίου. Η έκκριση καλίου ενισχύεται περαιτέρω σε συνθήκες μείωσης του ενδοαγγειακού όγκου που προκαλείται από τα διουρητικά. Η υποκαλιαιμία μπορεί επίσης να προκληθεί από διάφορα γαστρεντερικά προβλήματα που μπορεί να συνυπάρχουν στον ασθενή, όπως διάρροια ή έμετος, ανεξάρτητα από την ύπαρξη αρτηριακής υπέρτασης και τη λήψη διουρητικών. Η ανεπάρκεια μαγνησίου λόγω δυσαπορρόφησης, κακής διατροφικής

πρόσληψης ή έκθεσης σε φάρμακα όπως οι αμινογλυκοσίδες είναι μια άλλη αιτία επίμονης υποκαλιαιμίας. Η αυτόματη υποκαλιαιμία, ελλείπει χρήσης διουρητικών, αξίζει περαιτέρω αξιολόγηση.

Ο πρωτοπαθής αλδοστερονισμός, γνωστός και ως σύνδρομο Conn, οφείλεται σε υπερέκκριση αλδοστερόνης από τον φλοιό των επινεφριδίων. Η υποκαλιαιμία ανήκει στις κλασικές εκδηλώσεις του συνδρόμου. Αν και παλαιότερα θεωρείτο ασυνήθιστη πάθηση, σε ορισμένες μελέτες φαίνεται ότι σήμερα ευθύνεται για το 5% έως 13% του συνόλου των περιστατικών δευτεροπαθούς αρτηριακής υπέρτασης. Η αύξηση των διαγνώσεων οφείλεται στην κλινική υποψία από πλευράς των επαγγελματιών υγείας για τη νόσο και επομένως στη διενέργεια καλύτερου προσυμπτωματικού ελέγχου. Αν και τόσο η υποκαλιαιμία όσο και η μεταβολική αλκάλωση είναι κλασικά ευρήματα του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού, η υποκαλιαιμία παρατηρείται μόνο στο 20% έως 50% των τεκμηριωμένων περιπτώσεων. Η αναλογία της συγκέντρωσης της αλδοστερόνης στο πλάσμα προς τη δραστηριότητα της ρενίνης πλάσματος (PAC/PRA) χρησιμοποιείται ευρέως ως πρώτο βήμα στην αξιολόγηση των ασθενών αυτών στους οποίους συνυπάρχει αρτηριακή υπέρταση και υποκαλιαιμία.

Μια άλλη αιτία αρτηριακής υπέρτασης με συνοδό υποκαλιαιμία είναι το σύνδρομο Cushing. Το σύνδρομο Cushing είναι αποτέλεσμα της υπερέκκρισης κορτιζόλης από το φλοιό των επινεφριδίων, έχοντας ποικίλες κλινικές εκφάνσεις όπως εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης, κεντρική παχυσαρκία, διαταραχές στο μεταβολισμό της γλυκόζης, κατάθλιψη και εμφάνιση του χαρακτηριστικού

πανσεληνοειδούς προσωπείου. Η υποκαλιαιμία παρατηρείται κυρίως σε έκτοπη παραγωγή της αδρενοκορτικοτρόπου ορμόνης (ACTH).¹⁴ Θεωρείται ότι τα υψηλά επίπεδα ενδογενώς παραγόμενης κορτιζόλης, κορτικοστερόνης και δεοξυκορτικοστερόνης προσομοιώνουν τον υποδοχέα των μεταλλοκορτικοειδών, κάτι το οποίο τελικά οδηγεί στην εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης και υποκαλιαιμίας. Η χρήση ανταγωνιστών του υποδοχέα της αλδοστερόνης δεν βελτιώνει πλήρως την υπέρταση, υποδηλώνοντας ότι υπάρχουν και άλλοι λόγοι αύξησης των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης στο σύνδρομο Cushing. Η αρχική διάγνωση πραγματοποιείται υπολογίζοντας την ποσότητα της ελεύθερης κορτιζόλης σε ούρα 24ώρου, με το τεστ δεξαμεθαζόνης χαμηλής δόσης, με υπολογισμό της κορτιζόλης σιέλου ή τις νυχτερινές τιμές κορτιζόλης πλάσματος. Τιμές κορτιζόλης οι οποίες είναι τρεις έως τέσσερις φορές μεγαλύτερες από τις φυσιολογικές είναι διαγνωστικές για το σύνδρομο Cushing. Ωστόσο, λόγω της αντικειμενικής δυσκολίας για σωστή συλλογή δείγματος ούρων 24ώρου από τον ασθενή, ορισμένοι επαγγελματίες υγείας καταφεύγουν στη δοκιμασία καταστολής με δεξαμεθαζόνη χαμηλής δόσης, λαμβάνοντας τις τιμές της κορτιζόλης το πρωί, μετά τη χορήγηση 1mg δεξαμεθαζόνης πριν τον ύπνο. Τιμές κορτιζόλης <5 μg/dL υποδηλώνουν κατάλληλη καταστολή. Τιμές στα πρωινά επίπεδα κορτιζόλης >5 μg/dL, μετά από τη δοκιμασία καταστολής με χαμηλή δόση δεξαμεθαζόνης απαιτούν περαιτέρω αξιολόγηση.

Το φαιοχρωμοκύττωμα αποτελεί έναν σπάνιο όγκο του μυελού των επινεφριδίων που εκκρίνει κατεχολαμίνες. Η αυξημένη αυτή παραγωγή αδρεναλίνης και νοραδρεναλίνης οδηγεί στη χαρακτηριστική συμπτωματολογία του φαιοχρωμοκυττώματος, που περιλαμβάνει συχνά επεισόδια ταχυκαρδίας και

αισθήματος παλμών, κεφαλαλγίας, εφιδρώσεων, ανησυχίας και υπέρτασης.¹⁵ Στις περισσότερες περιπτώσεις μάλιστα φαιοχρωμοκυτώματος, συνυπάρχει επίμονη υπέρταση. Οι κλινικές εκδηλώσεις ενός φαιοχρωμοκυτώματος εξαρτώνται από την κυρίαρχη κατεχολαμίνη που παράγει ο όγκος και από το εάν το εκκριτικό μοτίβο είναι συνεχές ή παροξυσμικό. Αν και τα φαιοχρωμοκυτώματα είναι σπάνια, οι μελέτες αυτοψίας υποδεικνύουν ότι είναι παρόντα πιο συχνά από ό,τι διαγιγνώσκονται. Η προτιμώμενη εξέταση για τη διάγνωση του φαιοχρωμοκυτώματος είναι υπό συζήτηση. Οι εικοσιτετράωρες κλασματοποιημένες μετανεφρίνες ούρων και οι κατεχολαμίνες μπορεί να είναι η προτιμώμενη διαγνωστική εξέταση, αλλά ορισμένοι υποστηρίζουν τη χρήση ελεύθερης μετανεφρίνης κλασματοποιημένης με πλάσμα λόγω της ευκολίας συλλογής και της υψηλής ευαισθησίας της. Τα αρνητικά αποτελέσματα σε μια δοκιμή πλάσματος ουσιαστικά αποκλείουν το φαιοχρωμοκύτωμα. Φάρμακα όπως η λεβοντόπα, τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, η βουσπιρόνη, τα αδρενεργικά αποσυμφορητικά και οι αμφεταμίνες μπορεί να επηρεάσουν την εξέταση. Ιδανικά, εφόσον είναι εφικτό, αυτά τα φάρμακα θα πρέπει να μειώνονται και να διακόπτονται δύο εβδομάδες πριν από την εξέταση.

Όσον αφορά τη νεφραγγειακή υπέρταση, αν δεν είναι ιδιαίτερα συχνή στον γενικό πληθυσμό, εμφανίζεται τόσο σε νεότερης ηλικίας άτομα (<30 ετών) όσο και σε μεγαλύτερους ηλικιακά ασθενείς (>50 ετών) και αποτελεί μία σημαντική αιτία νεοδιαγνωσθείσας υπέρτασης. Η ινομυϊοματώδης δυσπλασία, όπως έχει ήδη αναφερθεί, είναι η πιο κοινή αιτία νεφρικής υπέρτασης στους νεότερους ασθενείς, ενώ η αθηροσκληρωτική αγγειακή νόσος είναι η πιο συχνή αιτία στους ηλικιωμένους ασθενείς. Και τα δύο μπορεί να εκδηλωθούν με την εικόνα ανθεκτικής υπέρτασης. Η οξεία επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας μετά τη

χορήγηση ενός αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης ή ενός ανταγωνιστή του υποδοχέα της αγγειοτασίνης καθώς και τα επαναλαμβανόμενα επεισόδια πνευμονικού οιδήματος θέτουν την υποψία για νεφραγγειακή νόσο, όπως επίσης και η διαφορά στο μέγεθος μεταξύ των δύο νεφρών υπερηχογραφικά.

Αρτηριακή Υπέρταση και διαταραχές στη συγκέντρωση καλίου

Οι πιο κοινές καταστάσεις συνύπαρξης αρτηριακής υπέρτασης και υποκαλιαιμίας είναι η χορήγηση διουρητικών, ο πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός, το σύνδρομο Cushing, το φαιοχρωμοκύτωμα, η νεφραγγειακή νόσος και η κακοήθης υπέρταση, όπως φαίνεται στον πίνακα 1.

Πίνακας 1, Συχνά αίτια υποκαλιαιμίας σε υπερτασικά άτομα

Common causes of hypertension with hypokalemia

Essential hypertension with diuretic use
Primary aldosteronism
Cushing's syndrome
Pheochromocytoma
Renal vascular disease
Malignant hypertension

Όσον αφορά στη χορήγηση διουρητικών, αποτελεί την πιο συχνή αιτία εμφάνισης υποκαλιαιμίας στον υπερτασικό ασθενή, καθώς τόσο τα θειαζιδικά όσο και τα διουρητικά της αγκύλης οδηγούν σε αυξημένη αποβολή K^+ στα ούρα. Η υποκαλιαιμία που προκαλείται από τα διουρητικά είναι μια συχνή και δυνητικά απειλητική για τη ζωή ανεπιθύμητη ενέργεια των φαρμάκων αυτών στην κλινική

πράξη. Βάσει μελετών, ο επιπολασμός της υποκαλιαιμίας σε ασθενείς που λαμβάνουν θειαζιδικά διουρητικά είναι 7% έως 56%. Οι κλινικές εκδηλώσεις της υποκαλιαιμίας λόγω της λήψης διουρητικών είναι μη ειδικές και ποικίλλουν από ασυμπτωματική υποκαλιαιμία έως θανατηφόρα αρρυθμία. Η διάγνωση της υποκαλιαιμίας βασίζεται στο επίπεδο του καλίου στον ορό, ενώ το ΗΚΓ είναι χρήσιμο για τον εντοπισμό τυχόν καρδιακών αρρυθμιών. Η υψηλή δόση διουρητικών και η ταυτόχρονη χρήση άλλων φαρμάκων που αυξάνουν τον κίνδυνο μείωσης των επιπέδων καλίου μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων και θνησιμότητας. Ο κίνδυνος υποκαλιαιμίας που προκαλείται από θειαζιδικά διουρητικά είναι υψηλότερος στις γυναίκες και σε άτομα της μαύρης φυλής. Η μείωση της δόσης του διουρητικού και η λήψη συμπληρωμάτων καλίου είναι οι πιο άμεσες και αποτελεσματικές θεραπείες για την αντιμετώπιση ή/και πρόληψη της υποκαλιαιμίας. Ο συνδυασμός με ένα καλιοσυντηρητικό διουρητικό ή αναστολέα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης μειώνει επίσης τον κίνδυνο υποκαλιαιμίας. Επίσης, η ταυτόχρονη μείωση της πρόσληψης άλατος και η αύξηση της κατανάλωσης λαχανικών και φρούτων συμβάλλουν στη μείωση της αρτηριακής πίεσης καθώς και στην πρόληψη της υποκαλιαιμίας.

Όμως εκτός της υποκαλιαιμίας, μια άλλη συχνά ευρισκόμενη διαταραχή σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση είναι η υπερκαλιαιμία. Ένα πολύ συχνό αίτιο υπερκαλιαιμίας στους υπερτασικούς είναι τα ίδια τα φάρμακα που λαμβάνει ο ασθενής για τη ρύθμιση της αρτηριακής του πίεσης, όπως είναι οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης, οι b-blockers και τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά. Η υπερκαλιαιμία μπορεί να γίνει ακόμη πιο έντονη σε περιπτώσεις

που συνυπάρχουν προδιαθεσικοί παράγοντες, όπως η χρόνια νεφρική νόσος και η καρδιακή ανεπάρκεια. Εκτός αυτών, υπάρχουν περιπτώσεις που η υπερκαλιαιμία είναι αποτέλεσμα της συνχορήγησης συμπληρωμάτων καλίου λόγω εμφανιζόμενης υποκαλιαιμίας, σε άτομα με υπέρταση που λαμβάνουν φάρμακα, ιδίως διουρητικά.

Σήμερα, υπάρχουν στη φαρμακευτική φαρέτρα μας δύο νέα σχετικά σκευάσματα, η πατιρομέρη και το κυκλοπυριτικό ζιρκόνιο που μειώνουν τα επίπεδα καλίου στον οργανισμό, βοηθώντας τον κλινικό ιατρό να διατηρήσει μία κατά τα άλλα αποτελεσματική αντιυπερτασική αγωγή ειδικά στον ασθενή με χρόνια νεφρική νόσο. Η πατιρομέρη (patiomer) δεσμεύει το κάλιο στον γαστρεντερικό σωλήνα και συγκεκριμένα στο παχύ έντερο αυξάνοντας την απέκκρισή του στα κόπρανα και μειώνοντας τη συγκέντρωσή του στο αίμα. Σε ασθενείς με ΧΝΝ, έχει αποδειχθεί ότι η πατιρομέρη σε δόση 8,4g δύο φορές την ημέρα μειώνει τα επίπεδα καλίου εντός 7 ωρών από τη χορήγηση. Τα επίπεδα αυτά συνεχίζουν να μειώνονται για >48 ώρες, εφόσον συνεχιστεί η θεραπεία, και παραμένουν σταθερά για 24 ώρες μετά τη χορήγηση της τελευταίας δόσης.¹³¹ Η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 8,4 g μία φορά ημερησίως, χορηγούμενη από το στόμα, η οποία μπορεί να αυξάνεται κατά 8,4 g την εβδομάδα, έως το μέγιστο των 25,2 g μία φορά την ημέρα. Λόγω της καθυστερημένης έναρξης δράσης του φαρμάκου (4 έως 7 ώρες), η πατιρομέρη δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως επείγουσα θεραπεία για την υπερκαλιαιμία.¹³² Γενικά, είναι καλά ανεκτή, με συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες τις διαταραχές ηλεκτρολυτών (υπομαγνησισαιμία, υποκαλιαιμία) και ήπια γαστρεντερικά συμπτώματα, όπως δυσκοιλιότητα (8%), διάρροια (5%),

ναυτία και μετεωρισμός.¹³² Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι, λόγω πιθανών αλληλεπιδράσεων με φάρμακα όπως η σιπροφλοξασίνη, η λεβοθυροξίνη και η μεθορμίνη, είναι σκόπιμο να λαμβάνεται τουλάχιστον τρεις ώρες πριν ή μετά από αυτά.¹³³ Όσον αφορά στο κυκλοπυριτικό ζιρκόνιο, έχει τη δυνατότητα να δεσμεύει το κάλιο σε όλο το μήκος του γαστρεντερικού σωλήνα (απεκκρίνοντάς το με τα κόπρανα), κι έτσι έχει ταχεία δράση στην μείωση του καλίου. Έχει υπολογιστεί ότι ένα γραμμάριο ζιρκονίου δεσμεύει περίπου 3 mmol καλίου και η δράση του ξεκινά μέσα σε 1 ώρα από την κατανάλωση.¹³⁴ Η συνιστώμενη αρχική δόση του είναι 10 g τρεις φορές την ημέρα, ενώ μόλις επιτευχθεί νορμοκαλιαιμία (συνήθως σε 24-48 ώρες), η δόση συντήρησης είναι 5 g ημερησίως (η δόση μπορεί να τιτλοποιηθεί έως το μέγιστο των 10 γραμμαρίων μία φορά την ημέρα ή σε ένα ελάχιστο 5 g κάθε δεύτερη μέρα). Επειδή το ζιρκόνιο μπορεί να αυξήσει παροδικά το γαστρικό pH, μπορεί να επηρεάσει την απορρόφηση συγχορηγούμενων φαρμάκων που εμφανίζουν εξαρτώμενη από το pH διαλυτότητα, όπως η φουροσεμίδα και η ατορβαστατίνη και το dabigatran.¹³⁵ Για το λόγο αυτό, άλλα από του στόματος φάρμακα θα πρέπει να χορηγούνται τουλάχιστον 2 ώρες πριν ή 2 ώρες μετά τη χορήγηση του ζιρκονίου. Η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από το γαστρεντερικό (ναυτία, δυσκοιλιότητα, έμετος ή διάρροια) ήταν παρόμοια με αυτή του εικονικού φαρμάκου¹³⁶. Ένα δοσοεξαρτώμενο ήπιο έως μέτριο οίδημα είναι πιθανό να εμφανιστεί, το οποίο όμως υποχωρεί αυτόματα ή με χρήση διουρητικών (συνιστάται η παρακολούθηση του οιδήματος, ειδικά σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο υπερφόρτωσης υγρών).

Ισορροπία καλίου-νατρίου

Εκτός από το κάλιο, ένας άλλος ηλεκτρολύτης που διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στις ζωτικές λειτουργίες, είναι το νάτριο (Na^+). Σε αντίθεση με το K^+ , το Na^+ αποτελεί το βασικότερο κατιόν του εξωκυττάριου υγρού, καθώς εκεί υπάρχει το 90% περίπου της συγκέντρωσής του στον ανθρώπινο οργανισμό (φυσιολογικές τιμές νατρίου στο πλάσμα 135-145mmol/L). Όπως και το κάλιο, το νάτριο συμμετέχει σε πολλές λειτουργίες του κυττάρου και συμβάλλει στη διατήρηση της ωσμωτικής και οξεοβασικής ισορροπίας αλλά και της φυσιολογικής λειτουργίας πολλών συστημάτων όπως του μυϊκού και νευρικού συστήματος. Βασικός ρυθμιστής της ισορροπίας μεταξύ καλίου και νατρίου στον ενδο- και εξωκυττάριο χώρο είναι η αντλία Na^+/K^+ -ATPase.

Το νάτριο υπάρχει φυσιολογικά στα περισσότερα είδη τροφής, με πολλά από τα επεξεργασμένα τρόφιμα που καταναλώνονται σήμερα κυρίως στον δυτικό κόσμο, να περιέχουν πολύ μεγαλύτερες από τη συνιστώμενη ποσότητες. Σύμφωνα με τον WHO η ποσότητα νατρίου που καταναλώνεται καθημερινά πρέπει να είναι <2gr για τους ενήλικες, το οποίο ισοδυναμεί με 5gr αλάτι. Το μεγαλύτερο μέρος του παγκόσμιου πληθυσμού καταναλώνει 3-6gr Na^+ την ημέρα, με ένα μέσο όρο κατανάλωσης 3,95gr/day.²³ Η μεγαλύτερη κατανάλωση φαίνεται να υπάρχει σε χώρες της ανατολικής Ευρώπης και της ανατολικής και κεντρικής Ασίας αλλά και στις ΗΠΑ.²⁴

Η σχέση μεταξύ της πρόσληψης άλατος και της δυσμενούς καρδιαγγειακής πρόγνωσης δεν είναι μια σταθερή γραμμική σχέση, αλλά μάλλον μια καμπύλη σχήματος J.⁷³ Αυτό εξηγεί γιατί όχι μόνο τα άτομα με σημαντικά υψηλή πρόσληψη άλατος αλλά και τα άτομα με σημαντικά χαμηλή πρόσληψη άλατος

εμφανίζουν ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάντα. Οι περισσότερες οδηγίες σήμερα προτείνουν χαμηλή πρόσληψη άλατος, που ορίζεται ως <2-2,3gr νατρίου (που ισοδυναμεί με <5-5,75gr χλωριούχου νατρίου) την ημέρα για τη μείωση της υψηλής αρτηριακής πίεσης και τη βελτίωση των καρδιαγγειακών εκβάσεων.^{74,75} Οι μηχανισμοί με τους οποίους η υψηλή πρόσληψη άλατος επηρεάζει την αρτηριακή πίεση είναι εν γένει μέσω της κατακράτησης νερού, της αγγειακής αναδιαμόρφωσης και της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας.⁷³ Από την άλλη πλευρά, οι μηχανισμοί που συνδέουν τη χαμηλή πρόσληψη άλατος με την υψηλή θνησιμότητα δεν είναι ακόμη καλά κατανοητοί, αν και μπορεί να περιλαμβάνουν την ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) και του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, καθώς και την αύξηση της αντίστασης στην ινσουλίνη.⁷³

Η σχέση μεταξύ καρδιαγγειακών συμβάντων και πρόσληψης νατρίου προκύπτει από την απέκκριση του νατρίου στα ούρα σε συλλογή ούρων 24ώρου. Η απέκκριση στα ούρα <3gr νατρίου την ημέρα θεωρείται ότι αντανακλά χαμηλή διαιτητική πρόσληψη νατρίου. Διαπιστώθηκε ότι η κακή πρόγνωση του ασθενούς σχετίζεται είτε με πολύ υψηλή είτε με πολύ χαμηλή 24ωρη απέκκριση νατρίου στα ούρα. Αυτή η σχέση είναι ανεξάρτητη από την αρτηριακή πίεση, τη γήρανση, τον σακχαρώδη διαβήτη, τη χρόνια νεφρική νόσο ή την καρδιαγγειακή νόσο.

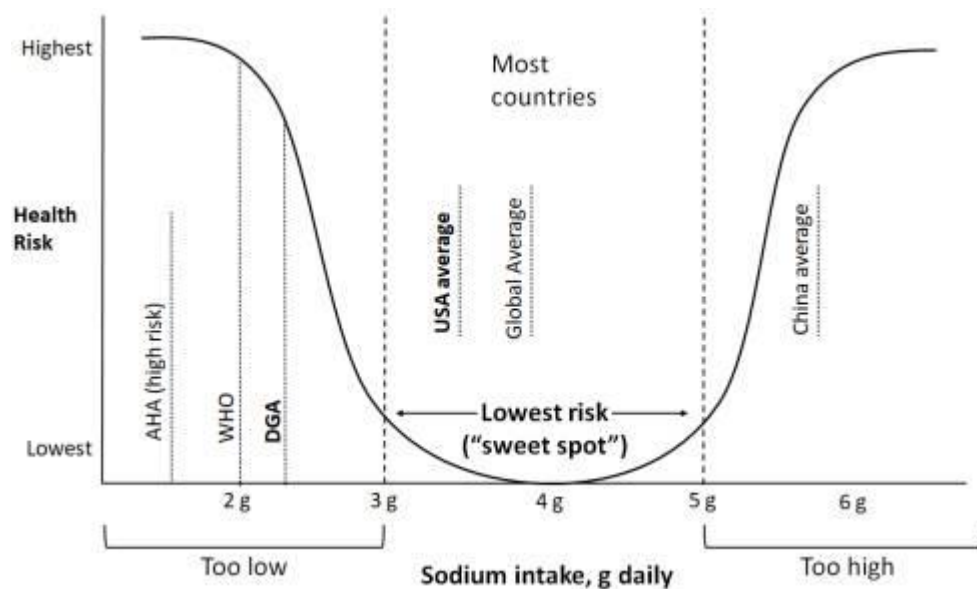
Οι μηχανισμοί που συνδέουν την υψηλή πρόσληψη νατρίου και τις καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ευρέως γνωστοί. Όπως ήδη έχει αναφερθεί, λιγότερο καθορισμένοι είναι οι μηχανισμοί που δικαιολογούν τη σχέση μεταξύ χαμηλής πρόσληψης άλατος και υψηλής θνησιμότητας. Το νάτριο είναι ένα απαραίτητο κατιόν, απαραίτητο για το δυναμικό δράσης όλων των

κυττάρων του σώματος και η ομοιόστασή του βρίσκεται υπό αυστηρή φυσιολογική ρύθμιση. Η πρόσληψη νατρίου διέπεται από μηχανισμούς που ρυθμίζουν την πρόσληψη νατρίου και τα σχετικά ομοιοστατικά συστήματα, και έτσι, παρόλο που είναι δυνατές ακραίες μειώσεις στην πρόσληψη νατρίου σε ελεγχόμενες συνθήκες για σύντομες περιόδους, αυτό δεν είναι συμβατό με τη ζωή μακροπρόθεσμα. Έτσι, όπως ισχύει για όλα τα συστατικά του σώματος, μπορεί να υπάρχει ένα βέλτιστο εύρος για την πρόσληψή του, έξω από το οποίο φαίνονται οι αρνητικές επιδράσεις του στον οργανισμό.

Σε πειραματικά μοντέλα, έχει φανεί ότι ο περιορισμός του νατρίου οδηγεί σε αυξημένη αθηροσκλήρωση.⁷⁶ Στους ανθρώπους, η σχέση μεταξύ του περιορισμού της πρόσληψης άλατος και της αυξημένης ενεργοποίησης του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης έχει περιγραφεί^{77,78}, καθώς και η σχέση με αυξημένη συμπαθητική δραστηριότητα⁷⁹ και αντίσταση στην ινσουλίνη.^{80,81,82} Υψηλές συγκεντρώσεις ρενίνης και αυξημένα επίπεδα κατεχολαμινών έχουν αναφερθεί σε μελέτες σε πληθυσμούς με φτωχή πρόσληψη νατρίου. Από την άλλη πλευρά, αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι οι αυξήσεις της ρενίνης, της αλδοστερόνης και των κατεχολαμινών σχετίζονται όλες με αυξημένα επεισόδια καρδιαγγειακής νόσου και αυξημένη θνησιμότητα.⁸³ Όσον αφορά τη συμπαθητική δραστηριότητα, ο περιορισμός της πρόσληψης νατρίου σχετίζεται με μια έντονη εξασθένηση των αποκρίσεων της δραστηριότητας της συμπαθητικής νεύρωσης των μυών στη διέγερση και την απενεργοποίηση των τασεουποδοχέων.⁸³

Φαίνεται από διάφορες μελέτες ότι υπάρχει μία μέση ημερήσια κατανάλωση νατρίου (3-5gr) η οποία συνδέεται με τη βέλτιστη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου.^{27,28,29,30,31}

Διάγραμμα 2, Βέλτιστη κατανάλωση νατρίου 3-5gr/day. Τόσο σε χαμηλότερες όσο σε υψηλότερες τιμές ημερήσιας κατανάλωσης νατρίου υπάρχει αύξηση του κινδύνου για εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου και θανάτου.



Όσον αφορά τη σχέση της πρόσληψης νατρίου με τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης συγκεκριμένα, έχουν γίνει διάφορες μελέτες. Η μεγαλύτερη ήταν η μελέτη PURE, η οποία συμπεριέλαβε 102.000 ενήλικες από 18 χώρες.²⁵ Σύμφωνα με την PURE, υπάρχει μία θετική συσχέτιση της πρόσληψης νατρίου με την αύξηση της αρτηριακής πίεσης, η οποία όμως είναι στατιστικά σημαντική μόνο για κατανάλωση νατρίου >3gr ημερησίως και ακόμη πιο εμφανής όταν η κατανάλωση είναι >5gr ημερησίως. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε αύξηση τόσο της συστολικής όσο και της διαστολικής πίεσης κατά 2,11mmHg και 0,78mmHg αντίστοιχα για κάθε 1gr Na⁺ αύξηση στην καθημερινή κατανάλωση. Η συσχέτιση αυτή ήταν πιο έκδηλη στους ηλικιωμένους, στα άτομα με αρτηριακή υπέρταση και σε όσους κατανάλωναν χαμηλές ποσότητες καλίου καθημερινά. Η μελέτη UK-Biobank, η μεγαλύτερη μελέτη κοόρτης που έγινε πρόσφατα,

κατέληξε επίσης στη θετική επίδραση της αυξημένης κατανάλωσης νατρίου στην αύξηση της αρτηριακής πίεσης.²⁶ Με τα συμπεράσματα της μελέτης αυτής συμφωνούν και άλλες μελέτες κοόρτης και κλινικές δοκιμές.⁸⁴⁻⁸⁹ Όπως αναφέρεται στη μελέτη, η περίσσεια νατρίου έχει συσχετιστεί με υπερβολική ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, αυξημένο αγγειακό τόνο και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, καθώς και βλάβη των τελικών οργάνων-στόχων όπως υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, σπειραματοσκλήρωση και αρτηριοσκλήρωση. Στις βιομηχανικές χώρες, οι δίαιτες πλούσιες σε νάτριο και χαμηλές σε κάλιο είναι πλέον ο κανόνας. Τα επεξεργασμένα γεύματα είναι πλούσια σε νάτριο. Βάσει της ανωτέρω μελέτης, οι κοινωνίες που ακολουθούν μια μη βιομηχανοποιημένη δίαιτα, χαμηλή σε νάτριο, έχουν χαμηλό επιπολασμό (<1%) υπέρτασης.^{90,91,92} Οι μετα-αναλύσεις δείχνουν ότι η μείωση της διατροφικής πρόσληψης νατρίου σχετίζεται με μέση μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης από 3 έως 5,4mmHg σε υπέρτασικά άτομα.^{93,94} Τα δεδομένα αυτά ενισχύουν την υπόθεση ότι η μείωση της διατροφικής πρόσληψης νατρίου μπορεί να οδηγήσει σε χαμηλότερη αρτηριακή πίεση.

Τόσο η χαμηλή πρόσληψη καλίου όσο η υψηλή πρόσληψη νατρίου συνδέονται με αύξηση των τιμών της αρτηριακής πίεσης. Όμως, βάσει μελετών, η αναλογία καλίου/νατρίου φαίνεται να ασκεί ισχυρότερη επίδραση στην αρτηριακή πίεση απ'ό,τι καθένας από τους ανωτέρω ηλεκτρολύτες χωριστά.^{32,36}

Η αύξηση του νατρίου στον οργανισμό επηρεάζει τον άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης RAAS, ενεργοποιεί το συμπαθητικό νευρικό σύστημα και αυξάνει τις αγγειακές αντιστάσεις.³³ Η συσσώρευση νατρίου

αυξάνει τον όγκο αίματος και επομένως την καρδιακή παροχή, καταστάσεις που οδηγούν σε αύξηση της πίεσης. Αντίθετα, η αυξημένη πρόσληψη καλίου συνδέεται με μείωση της αρτηριακής πίεσης, καθώς μπορεί να βελτιώσει τις αγγειακές αντιστάσεις μειώνοντας το οξειδωτικό στρες, μειώνει την επαναρρόφηση νατρίου στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο μέσω του συμμεταφορέα $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ και αυξάνει τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης.^{34,35}

Αυτή η αλληλεπίδραση μεταξύ καλίου και νατρίου οδήγησε στην μελέτη του λόγου Na^+/K^+ σε σχέση με την αρτηριακή υπέρταση και τον καρδιαγγειακό κίνδυνο γενικότερα. Ο λόγος αυτός σχετίζεται άμεσα με τις συγκεντρώσεις νατρίου-καλίου στα ούρα και φαίνεται να έχει μεγαλύτερη προγνωστική αξία στην εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου και στην πιθανή εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης, ισχαιμικών επεισοδίων και νεφρικής ανεπάρκειας.^{37,38,39,40,41}

Μια διαχρονική μελέτη παρακολούθησης έδειξε ότι υπάρχει μεγαλύτερος κίνδυνος καρδιαγγειακών συμβαμάτων όταν ο λόγος Na^+/K^+ είναι αυξημένος, κίνδυνος που αυξάνεται ακόμη περισσότερο όταν συνυπάρχουν κι άλλοι παράγοντες κινδύνου όπως η μειωμένη σωματική άσκηση, το χαμηλό GFR, η αυξημένη ενεργειακή πρόσληψη και η περίοδος εμμηνόπαυσης στο γυναικείο φύλο. Στη μελέτη αυτή, το «cut-off» όριο στην τιμή του λόγου Na^+/K^+ ήταν 0,80 , πάνω από το οποίο ο καρδιαγγειακός κίνδυνος παρουσία και άλλων παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου αυξάνεται, ενώ σε τιμές του λόγου $>1,26$ ο καρδιαγγειακός κίνδυνος σχεδόν τριπλασιάζεται (αύξηση κατά 2,62 φορές). Σε συμφωνία με αυτή τη μελέτη, η μελέτη κόορτης NOMAS έδειξε ότι αύξηση

του λόγου Na^+/K^+ αυξάνει κατά 60% τον κίνδυνο για εγκεφαλικά επεισόδια και συγκεκριμένα για κάθε 1 μονάδα αύξησης του λόγου, ο κίνδυνος για ΑΕΕ αυξάνεται κατά 1,22 φορές.⁴² Από την άλλη μεριά, τιμές του λόγου <1 σχετίζονται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ και δευτεροπαθούς υπέρτασης, κάτι το οποίο θα μπορούσε ίσως να αξιοποιηθεί μελλοντικά ως προγνωστικός δείκτης.⁴³

Η προοπτική μελέτη κοόρτης MESA συμπεριέλαβε 6.814 ενήλικες τεσσάρων διαφορετικών εθνοτήτων (Ευρωπαίοι, Ασιάτες, Αφροαμερικανοί, Ισπανοαμερικανοί) με μέσο όρο ηλικίας τα 62 έτη και μέση διάρκεια παρακολούθησης τα 11,7 έτη. Κατά την έναρξη της μελέτης οι συμμετέχοντες ήταν ελεύθεροι καρδιαγγειακής νόσου. Το 39% των συμμετεχόντων είχαν αναλογία νατρίου προς κάλιο στα ούρα ≤ 1 και αυτοί οι συμμετέχοντες παρουσίασαν μόνο 74 από τα 236 εγκεφαλικά επεισόδια που εμφανίστηκαν συνολικά. Η αναλογία νατρίου προς κάλιο >1 συσχετίστηκε με 1,47 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για εμφάνιση εγκεφαλικού επεισοδίου, προσαρμόζοντας τα αποτελέσματα βάσει της ηλικίας, του φύλου, της φυλής, των λοιπών καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου, των κοινωνικών και δημογραφικών χαρακτηριστικών, αλλά και της νεφρικής λειτουργίας. Συμπερασματικά, αυτό στο οποίο κατέληξε η μελέτη MESA, ήταν ότι ο λόγος νατρίου – καλίου, ακόμη και στο λεγόμενο «stick» ούρων που ευρέως χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη, σχετίζεται με τον κίνδυνο εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου. Ένας λόγος νατρίου- καλίου <1 φάνηκε να σχετίζεται με μείωση του κινδύνου αυτού και ίσως μπορεί να αποτελέσει έναν μελλοντικό στόχο στον τομέα της παγκόσμιας υγείας.

Ο WHO συνιστά τιμές του λόγου $\text{Na}^+ / \text{K}^+ < 1$ ως βέλτιστες για την επίτευξη συνολικότερης καρδιομεταβολικής υγείας, ενώ τιμές μεταξύ 1 και 2 θεωρούνται ανεκτές, δεδομένης της μικρής συμμόρφωσης του πληθυσμού στις τρέχουσες διατροφικές κατευθυντήριες οδηγίες.⁴⁴ Τόσο τα διάφορα δεδομένα παρατήρησης όσο και πολλές τυχαίοποιημένες δοκιμές έχουν καταδείξει χαμηλότερα επίπεδα αρτηριακής πίεσης και μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης υπέρτασης σε εκείνους με χαμηλότερα επίπεδα πρόσληψης νατρίου και υψηλότερα επίπεδα πρόσληψης καλίου.⁹⁵⁻¹⁰² Πρόσφατα στοιχεία έχουν δείξει ότι οι μακροχρόνιες παρεμβάσεις που στοχεύουν στη μείωση του νατρίου ή στην υποκατάστασή του (π.χ. με άλας εμπλουτισμένο με κάλιο) μπορούν επίσης να οδηγήσουν σε μειωμένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου.¹⁰³ Η βιολογική αλληλεπίδραση νατρίου και καλίου παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον, καθώς μπορεί να διαδραματίσει κυρίαρχο ρόλο στην παθογένεση της υπέρτασης και στην ανάπτυξη της καρδιαγγειακής νόσου.¹⁰⁴ Αρκετές μελέτες έχουν υποστηρίξει ότι η υψηλή αναλογία νατρίου-καλίου σχετίζεται με αυξημένη αρτηριακή πίεση καθώς και CVD.¹⁰⁵⁻¹⁰⁹ Προς επίρρωση των προηγούμενων μελετών, μία μελέτη που έλαβε χώρα στην Καλιφόρνια, με 1302 συμμετέχοντες από 30 έως 79 ετών, εξέτασε την σχέση μεταξύ των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης και της διαιτητικής πρόσληψης νατρίου και καλίου.¹⁰⁸ Στους άνδρες, τόσο η συστολική όσο και η διαστολική αρτηριακή πίεση συσχετίστηκε σημαντικά με τη διαιτητική πρόσληψη νατρίου, αναλόγως την ηλικιακή ομάδα των ατόμων. Τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες, η προσαρμοσμένη στην ηλικία διαστολική αρτηριακή πίεση συσχετίστηκε σημαντικά αντιστρόφως ανάλογα με τη διαιτητική πρόσληψη καλίου. Επίσης, η προσαρμοσμένη στην ηλικία συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση συσχετίστηκαν σημαντικά με

τη διατροφική αναλογία νατρίου/καλίου, και στα δύο φύλα. Οι συσχετίσεις ήταν πιο εμφανείς για το λόγο νατρίου/καλίου παρά για το νάτριο ή το κάλιο μεμονωμένα. Η σχέση ήταν εμφανής σε όλο το φάσμα της αρτηριακής πίεσης και της διατροφικής πρόσληψης. Μια αξιοσημείωτη παρατήρηση ήταν ότι αυτή η μεταβολή της αρτηριακής πίεσης σε σχέση με την αναλογία νατρίου/καλίου ήταν μεγαλύτερη με την αύξηση της ηλικίας, υποδηλώνοντας αυξανόμενη ευαισθησία στη διατροφική αναλογία νατρίου/καλίου με την αύξηση της ηλικίας. Η προσαρμογή σε σχέση με την πρόσληψη άλλων διατροφικών μεταβλητών, συμπεριλαμβανομένων των θερμίδων, των πρωτεϊνών, των υδατανθράκων, των κορεσμένων λιπαρών, του αλκοόλ, του ασβεστίου και των φυτικών ινών, δεν άλλαξε τις σχέσεις. Η προσαρμογή σε σχέση με τον δείκτη μάζας σώματος μείωσε τη δύναμη της συσχέτισης στις γυναίκες αλλά όχι στους άνδρες. Αυτά τα αποτελέσματα υποστήριξαν, επομένως, την υπόθεση ότι το διατροφικό νάτριο και κάλιο σχετίζονται με την αρτηριακή πίεση σε έναν πληθυσμό.

Συμπληρώματα K^+ και επίπεδα αρτηριακής πίεσης

Αποτελέσματα μελετών δείχνουν ότι τα συμπληρώματα καλίου μπορούν να συμβάλλουν στη μείωση της αρτηριακής πίεσης, ιδιαίτερα στα άτομα όπου η κατανάλωση νατρίου είναι υψηλή. 33 τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές οι οποίες συμπεριέλαβαν 2.609 συμμετέχοντες, έδειξαν μείωση της μέσης αρτηριακής πίεσης, με μείωση της συστολικής και διαστολικής πίεσης κατά 4,44mmHg και 2,45mmHg αντίστοιχα.⁴⁵ Οι επιδράσεις στην αρτηριακή πίεση της χορήγησης καλίου φάνηκε να ενισχύονται σε μελέτες όπου οι συμμετέχοντες εκτέθηκαν ταυτόχρονα σε υψηλή πρόσληψη νατρίου.⁴⁵

Αρκετές κλινικές δοκιμές και μετα-αναλύσεις δείχνουν ότι η λήψη καλίου μειώνει την αρτηριακή πίεση τόσο σε υπερτασικούς όσο σε νορμοτασικούς. Συγκεκριμένα, σε υπερτασικά άτομα για κάθε 0,6gr διαιτητικού καλίου που προσλαμβάνεται, η μείωση της συστολικής και διαστολικής πίεσης είναι 1mmHg και 0,52mmHg αντίστοιχα, ανεξάρτητα από την αρχική ανεπάρκεια καλίου. Σε ημερήσια κατανάλωση 4,7gr καλίου η μέση μείωση της ΑΠ είναι 8,0/4,1mmHg, αναλόγως της φυλής και της ημερήσιας πρόσληψης άλλων μετάλλων όπως το νάτριο, το μαγνήσιο και το ασβέστιο. Πιο συγκεκριμένα, αναφορικά με τη φυλή, η μαύρη φυλή φαίνεται να εμφανίζει μεγαλύτερη μείωση των τιμών της ΑΠ σε ίδια κατανάλωση καλίου, όπως επίσης μεγαλύτερη είναι η μείωση της ΑΠ που παρατηρείται και σε άτομα που λαμβάνουν συμπληρώματα καλίου στα οποία η πρόσληψη νατρίου είναι υψηλή.⁴⁶ Η μείωση αυτή της ΑΠ λόγω της πρόσληψης καλίου οδηγεί σε μείωση των ΑΕΕ, των ΟΕΜ, και γενικότερα σε μείωση όλων των καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Καθημερινή κατανάλωση 4,7gr καλίου οδηγεί μελλοντικά, ακόμη και ανεξαρτήτως της μείωσης στην ΑΠ, στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου και των ΟΕΜ κατά 8% έως 15% και 6% έως 11% αντίστοιχα.⁴⁶

Είναι γεγονός ότι στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχουν περισσότερα από 9000 επιστημονικά άρθρα, εκ των οποίων 23 αφορούν κλινικές δοκιμές με 1213 συμμετέχοντες, τα οποία υποστηρίζουν την επίδραση των συμπληρωμάτων καλίου στη μείωση της αρτηριακής πίεσης (μέση μείωση συστολικής πίεσης 4,25mmHg και διαστολικής 2,53mmHg). Τα έως τώρα στοιχεία δείχνουν ότι το κάλιο μπορεί να συμβάλλει στην μείωση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης, στην μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου και στον περιορισμό των ανεπιθύμητων δράσεων του άλατος στην αρτηριακή πίεση.⁴⁷ Για τον λόγο αυτό,

ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) συνιστά για τους ενήλικες την κατανάλωση μέσω της διατροφής τουλάχιστον 3,5gr καλίου σε ημερήσια βάση τόσο για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης όσο για την πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Ίδια ποσότητα συνιστά και για τα παιδιά με υπάρχουσα υπέρταση.⁴⁸ Ένας αποτελεσματικός τρόπος είναι η αντικατάσταση του κλασικού άλατος με άλας εμπλουτισμένο με κάλιο, αν και η επίτευξη της κατανάλωσης της ανωτέρω συνιστώμενης ποσότητας μπορεί εύκολα να γίνει και μόνο μέσω της κατανάλωσης τροφών πλούσιων σε κάλιο.⁴⁹

Οι μελέτες αυτές κατέστησαν επίσης σαφές το επίπεδο ασφάλειας των συμπληρωμάτων καλίου, καθώς σε μόνο δύο από αυτές που συμπεριέλαβαν 428 συμμετέχοντες αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες.^{50,51} Συγκεκριμένα, από όλους τους συμμετέχοντες που έλαβαν συμπληρώματα καλίου, δύο ανέφεραν ναυτία, 14 ανέφεραν αλλαγές στις συνήθειες του εντέρου (διάρροια, δυσκοιλιότητα), 15 κοιλιακό άλγος, 12 μετεωρισμό, 2 ανέφεραν κεφαλαλγία, 1 ανέφερε άγχος και 1 λήθαργο. Από τους ασθενείς που έλαβαν placebo, 2 ανέφεραν ναυτία, 15 ανέφεραν αλλαγές στις συνήθειες του εντέρου, 8 ανέφεραν κοιλιακό άλγος, 6 μετεωρισμό, 3 ανέφεραν κεφαλαλγία, 1 ανέφερε αίσθημα παλμών, 1 δερματικό εξάνθημα, 1 ανέφερε ζάλη και 1 λήθαργο.

Ωστόσο, η χορήγηση συμπληρωμάτων καλίου με στόχο την αυξημένη πρόσληψή του για την πρόληψη και αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης, είναι ένα ερώτημα που χρειάζεται περαιτέρω συζήτηση. Οι μέχρι σήμερα κλινικές δοκιμές έχουν αναφέρει αντικρουόμενα αποτελέσματα σχετικά με τη μείωση της αρτηριακής πίεσης από τα συμπληρώματα καλίου, και τη χρησιμότητά τους για την επίτευξη καλού επιπέδου υγείας γενικότερα. Μια παλαιότερη μετα-ανάλυση που διεξήχθη το 1997 έδειξε ότι η λήψη

συμπληρωμάτων καλίου συσχετίστηκε με αξιοσημείωτη μείωση της μέσης συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης, τόσο σε άτομα με υπέρταση όσο σε άτομα χωρίς υπέρταση. Οι συγγραφείς πρότειναν την πρόσληψη καλίου για την πρόληψη αλλά και τη θεραπεία της αυξημένης αρτηριακής πίεσης, ιδιαίτερα σε άτομα που δεν είναι σε θέση να περιορίσουν την πρόσληψη νατρίου.¹²⁰ Μια συστηματική ανασκόπηση, επίσης, διεξήχθη το 1999 για την παροχή συστάσεων βασισμένων σε στοιχεία σχετικά με τη διατροφική κατανάλωση και τη συμπλήρωση καλίου για την πρόληψη και τη θεραπεία της υπέρτασης. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η λήψη συμπληρωμάτων καλίου πάνω από τη συνιστώμενη ημερήσια διαιτητική πρόσληψη δεν θα πρέπει να συνιστάται ως θεραπεία για την υπέρταση.¹²¹ Μια μεταανάλυση Cochrane, που πραγματοποιήθηκε το 2006, δεν ανέφερε καμία επίδραση των συμπληρωμάτων καλίου στην πρωτοπαθή υπέρταση. Οι συγγραφείς συνέστησαν περαιτέρω έρευνα με βάση στοιχεία από υψηλής ποιότητας μακροχρόνιες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (RCTs) για να διερευνηθεί εάν η λήψη συμπληρωμάτων καλίου μπορεί να μειώσει την αρτηριακή πίεση και να βελτιώσει το επίπεδο της υγείας γενικότερα.¹²² Μια άλλη μετα-ανάλυση, που διεξήχθη το 2013, συμπεριλαμβανομένων RCTs και μελετών κοόρτης, ανέφερε ότι η αυξημένη πρόσληψη καλίου μπορεί να μειώσει την αρτηριακή πίεση σε άτομα με ή χωρίς υπέρταση χωρίς να επιδρά αρνητικά στις συγκεντρώσεις των λιπιδίων και των κατεχολαμινών στο αίμα ή στη νεφρική λειτουργία. Οι συγγραφείς πρότειναν υψηλές διατροφικές προσλήψεις καλίου για την πρόληψη και τον έλεγχο της υπέρτασης και του εγκεφαλικού.¹²³

Από την άλλη μεριά, μια μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών σχετικά με τη δράση της λήψης καλίου στην αντιμετώπιση της αρτηριακής

υπέρτασης σε υπερτασικά άτομα, που δημοσιεύθηκε το 2017, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα συμπληρώματα καλίου αποτελούν ένα ασφαλές φάρμακο, χωρίς σημαντικές παρενέργειες, που παίζει σημαντικό ρόλο στη διαμόρφωση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης, και μπορεί να προτείνεται από τους επαγγελματίες υγείας ως επικουρικός αντιυπερτασικός παράγοντας σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση.¹²⁴ Οι συμμετέχοντες ήταν όλοι άτομα με ιδιοπαθή υπέρταση (αποκλείστηκαν δοκιμές που αξιολόγησαν την προφυλακτική αντιυπερτασική δράση της συμπλήρωσης καλίου σε άτομα με φυσιολογική πίεση), τα οποία έλαβαν συμπληρώματα καλίου για διάστημα τουλάχιστον τεσσάρων εβδομάδων, ενώ υπήρξε και ομάδα συμμετεχόντων οι οποίοι έλαβαν μόνο εικονικό φάρμακο (με αδρανή υλικά όπως η κυτταρίνη). Σημαντικό είναι επίσης να αναφερθεί ότι δεν χρησιμοποιήθηκαν άλατα εμπλουτισμένα με κάλιο ή συμπληρώματα καλίου σε συνδυασμό με άλλα μέταλλα όπως το ασβέστιο ή το μαγνήσιο. Τα ευρήματά της μετα-ανάλυσης ήταν ότι η λήψη συμπληρωμάτων καλίου είχε στατιστικά σημαντική επίδραση τόσο στη συστολική όσο και στη διαστολική αρτηριακή πίεση, και μάλιστα υπήρξαν ενδείξεις σχέσης δόσης-απόκρισης μεταξύ της πρόσληψης καλίου και της μείωσης της αρτηριακής πίεσης. Συνεπώς, τα συμπληρώματα καλίου φάνηκε να έχουν κλινικά μέτρια επίδραση στην ιδιοπαθή υπέρταση κάτι το οποίο σημαίνει ότι μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως επικουρικός αντιυπερτασικός παράγοντας.¹²⁴

Επιπλέον, 15 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές έχουν εξετάσει την επίδραση συμπληρωμάτων καλίου σε ασθενείς χωρίς αντιυπερτασική φαρμακευτική αγωγή (σε συνολικά 917 ασθενείς).¹²⁵ Η λήψη συμπληρωμάτων

καλίου είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της συστολικής πίεσης κατά 4,7 mmHg και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης κατά 3,5 mmHg σε όλους τους ασθενείς. Η επίδραση αυτή μάλιστα βρέθηκε να είναι μεγαλύτερη στους υπερτασικούς ασθενείς, με μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης κατά 6,8 mmHg και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης κατά 4,6 mmHg. Ακόμη έγινε σαφές ότι τόσο η αυξημένη ημερήσια απέκκριση καλίου όσο και η μειωμένη αναλογία νατρίου προς κάλιο συσχετίζονται με μείωση της αρτηριακής πίεσης. Αυξημένη ολική ημερήσια απέκκριση καλίου στα ούρα από 60 σε 100 mmol/ημέρα και μείωση της αναλογίας νατρίου προς κάλιο φάνηκε ότι συνδέονται άμεσα με τις ανωτέρω επιδράσεις στην αρτηριακή πίεση.

Συμπεράσματα και μελλοντικές κλινικές προεκτάσεις

Η καρδιαγγειακή νόσος είναι μια από τις κύριες αιτίες θανάτου παγκοσμίως.¹¹⁰ Οι τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου, όπως η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η δυσλιπιδαιμία και το κάπνισμα παίζουν σημαντικό ρόλο στην αιτιολογία και παθογένεση της καρδιαγγειακής νόσου, μεταξύ των οποίων η υπέρταση θεωρείται ο κύριος αναστρέψιμος παράγοντας κινδύνου για τη θνησιμότητα και την προκαλούμενη αναπηρία από καρδιαγγειακά νοσήματα.^{110,111} Η υψηλή αρτηριακή πίεση σχετίζεται ισχυρότερα με την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου και έχει υψηλό επιπολασμό έκθεσης. Μεγάλες μελέτες κοόρτης έχουν δείξει ότι η υψηλή αρτηριακή πίεση είναι σημαντικός παράγοντας κινδύνου για καρδιακή ανεπάρκεια, κολπική μαρμαρυγή, χρόνια νεφρική νόσο, βαλβιδοπάθειες, αορτικά σύνδρομα και άνοια, εκτός από τη στεφανιαία νόσο και το εγκεφαλικό. Η υπερτασική καρδιακή νόσος οφείλεται

στην χρόνια παρουσία υψηλών τιμών αρτηριακής πίεσης. Μάλιστα, η υπέρταση έχει βρεθεί ότι προηγείται της ανάπτυξης καρδιακής ανεπάρκειας κατά μέσο όρο 14,1 χρόνια.¹²⁷

Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας του 2017 (AHA, American Heart Association) ορίζουν την υπέρταση ως συστολική αρτηριακή πίεση μεγαλύτερη από 120 mmHg ή ως διαστολική πίεση μεγαλύτερη από 80 mmHg. Ο κίνδυνος της καρδιαγγειακής θνησιμότητας διπλασιάζεται για κάθε αύξηση της συστολικής πίεσης κατά 20 mmHg και της διαστολικής πίεσης κατά 10 mmHg έναντι μιας αρχικής αρτηριακής πίεσης 115/75.¹²⁶

Η υπέρταση είναι μια από τις πιο συχνά εμφανιζόμενες παθολογικές καταστάσεις (στην Αμερική λ.χ. επηρεάζει περίπου 75 εκατομμύρια ενήλικες). Από τους ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με αρτηριακή υπέρταση, μόνο το 54% έχει επαρκή έλεγχο της αρτηριακής του πίεσης. Ο παγκόσμιος επιπολασμός της υπέρτασης είναι 26,4% που αντιστοιχεί σε 1,1 δισεκατομμύρια ανθρώπους, ωστόσο μόνο ένας στους πέντε ανθρώπους έχει επαρκώς ρυθμίσει τα επίπεδα της αρτηριακής του πίεσης.

Η συντριπτική πλειοψηφία (90 έως 95%) των υπερτασικών ασθενών ανήκουν στην κατηγορία των ασθενών με πρωτοπαθή ή ιδιοπαθή υπέρταση. Η αιτιολογία πίσω από την πρωτοπαθή υπέρταση είναι ακόμη και σήμερα ελάχιστα κατανοητή. Ωστόσο, πιθανότατα πρόκειται για μια πολύπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Αρκετοί παράγοντες κινδύνου όπως η αύξηση της ηλικίας, το οικογενειακό ιστορικό, η παχυσαρκία, οι δίαιτες με υψηλή περιεκτικότητα σε νάτριο (πάνω από 3

g/ημέρα), η σωματική αδράνεια, η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ έχουν ισχυρές και ανεξάρτητες συσχετίσεις με την ανάπτυξη υπέρτασης.

Η υπερτασική καρδιακή νόσος είναι υπεύθυνη για περίπου το ένα τέταρτο όλων των αιτιών καρδιακής ανεπάρκειας. Σύμφωνα με τη μελέτη Framingham Heart Study, η υπέρταση διπλασιάζει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρδιακής ανεπάρκειας στους άνδρες ενώ για τις γυναίκες ο κίνδυνος ανάπτυξης καρδιακής ανεπάρκειας τριπλασιάζεται. Η δοκιμή SPRINT του 2015 έδειξε ότι σε ασθενείς με πιο εντατικό έλεγχο της αρτηριακής τους πίεσης με στόχο συστολική αρτηριακή πίεση 120 mmHg (σε σύγκριση με συστολική πίεση 140 mmHg) ο κίνδυνος ανάπτυξης καρδιακής ανεπάρκειας ήταν σημαντικά μικρότερος. Η σωστή αντιμετώπιση της υπέρτασης συσχετίζεται με μείωση του κινδύνου για ανάπτυξη καρδιακής ανεπάρκειας κατά 64%.¹²⁸

Ο αριθμός των θανάτων από καρδιαγγειακά νοσήματα που αποδίδονται στη διατροφή ήταν 6,9 εκατομμύρια το 2019, σημειώνοντας αύξηση 43,8% από το 1990.¹¹² Το διαιτητικό νάτριο Na⁺ και κάλιο K⁺ είναι ίσως τα πιο σημαντικά διατροφικά συστατικά που σχετίζονται με αρτηριακή υπέρταση, καρδιαγγειακή νόσο και άλλες σημαντικές καταστάσεις στην υγεία.¹¹³ Η υψηλή κατανάλωση νατρίου σε συνδυασμό με χαμηλή κατανάλωση διαιτητικού καλίου, ιδιαίτερα στις δυτικού τύπου δίαιτες οι οποίες περιλαμβάνουν υψηλή κατανάλωση επεξεργασμένων τροφίμων, πρόσθετης ζάχαρης, αναψυκτικών, τροφίμων με μεγάλη περιεκτικότητα σε αλάτι και συγχρόνως χαμηλή κατανάλωση φρούτων και λαχανικών, έχουν συνεργική επίδραση στην ανάπτυξη της αρτηριακής υπέρτασης.¹¹⁴

Το κάλιο είναι ένα βασικό θρεπτικό συστατικό που παίζει βασικό ρόλο στη διατήρηση των υγρών του σώματος, στην οξεοβασική ισορροπία και στη φυσιολογική δομή και λειτουργία των κυττάρων. Υπάρχει σημαντική αντιστρόφως ανάλογη συσχέτιση μεταξύ της διατροφικής πρόσληψης καλίου και της αρτηριακής πίεσης. Ακόμη, και η διατροφική αναλογία νατρίου/καλίου συνδέεται στενότερα με την αρτηριακή πίεση από ό,τι είτε το νάτριο είτε το κάλιο μόνο του. Η διατροφική πρόσληψη καλίου φαίνεται να προκαλεί νατριούρηση και να αποτρέπει την κατακράτηση νατρίου και συνεπώς να μειώνει την αρτηριακή πίεση. Άλλοι φυσιολογικοί μηχανισμοί που διέπουν το αποτέλεσμα μείωσης της αρτηριακής πίεσης μέσω της πρόσληψης καλίου είναι η αναστολή του πολλαπλασιασμού των λείων αγγειακών μυϊκών κυττάρων από τα ενδοθηλιακά αγγειακά κύτταρα και τα μακροφάγα και η αναστολή του σχηματισμού ελεύθερων ριζών, οδηγώντας έτσι τελικά σε μείωση των αγγειακών αντιστάσεων.

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) συνιστά την κατανάλωση λιγότερο από 2000mg νατρίου (που ισοδυναμούν με περίπου 5gr άλατος) και τουλάχιστον 3510mg K ημερησίως για τη μείωση της υπέρτασης, της συχνότητας εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου και στεφανιαίας νόσου.¹¹⁵⁻¹¹⁷ Επιπλέον, οι διατροφικές κατευθυντήριες γραμμές για τους Αμερικανούς (DGA) τονίζουν ότι η πρόσληψη νατρίου πρέπει να περιορίζεται σε λιγότερο από 2,3 g ημερησίως στο γενικό πληθυσμό και σε λιγότερο από 1,5 gr ημερησίως σε άτομα με υπάρχουσα αρτηριακή υπέρταση και σακχαρώδη διαβήτη.¹¹⁶ Η παγκόσμια μέση πρόσληψη άλατος είναι περίπου 2 έως 3 φορές μεγαλύτερη από τις σύγχρονες συστάσεις με το 95% σχεδόν των ανθρώπων να καταναλώνουν ποσότητες μεταξύ 6 και 12 gr σε καθημερινή βάση. Υπάρχει μια

σαφής αλληλεπίδραση μεταξύ της πρόσληψης Na^+ και K^+ σε σχέση με τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου¹¹⁸, όμως, η αναλογία νατρίου/καλίου μπορεί πιθανότατα να κάνει πιο ακριβή πρόβλεψη του κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, από ότι το διαιτητικό νάτριο και κάλιο χωριστά.¹¹⁹ Προηγούμενες μελέτες έδειξαν ότι η διατροφική αναλογία νατρίου/καλίου που συσχετίζεται ισχυρά με τις συγκεντρώσεις Na^+ και K^+ στα ούρα, προέβλεπε τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου, αρτηριακής υπέρτασης, ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων και χρόνιας νεφρικής νόσου.

Όπως έχει ήδη αναφερθεί παραπάνω, η χρήση των συμπληρωμάτων καλίου ως αντιυπερτασικός παράγοντας έχει απασχολήσει αρκετά την επιστημονική έρευνα τα τελευταία χρόνια. Υπάρχουν παλαιότερες μελέτες με αντικρουόμενα αποτελέσματα. Μια μετα-ανάλυση που διεξήχθη το 1997 κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα συμπληρώματα καλίου μπορούν να οδηγήσουν σε αξιοσημείωτη μείωση της αρτηριακής πίεσης, γι'αυτό και πρότεινε τη χορήγηση συμπληρωμάτων καλίου τόσο για πρόληψη όσο για θεραπεία της υπέρτασης, κυρίως στα άτομα που δεν ήταν σε θέση να περιορίσουν την κατανάλωση νατρίου.⁵² Μια συστηματική ανασκόπηση του 1999 κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η λήψη συμπληρωμάτων καλίου πάνω από τη συνιστώμενη ημερήσια διαιτητική πρόσληψη δεν θα πρέπει να συνιστάται ως θεραπεία για την υπέρταση.⁵³ Μια μεταανάλυση Cochrane, που πραγματοποιήθηκε το 2006, δεν ανέφερε καμία επίδραση των συμπληρωμάτων καλίου στην πρωτοπαθή υπέρταση, ενώ υποστήριξε ότι περαιτέρω έρευνα είναι απαραίτητη με βάση στοιχεία από μακροχρόνιες τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (RCTs) για να διερευνηθεί εάν η λήψη συμπληρωμάτων καλίου μπορεί να μειώσει την

αρτηριακή πίεση και να βελτιώσει το επίπεδο υγείας γενικότερα.⁵⁴ Μια μεταανάλυση του 2013, η οποία συμπεριέλαβε τόσο τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές όσο μελέτες κοόρτης, ανέφερε ότι η λήψη συμπληρωμάτων καλίου μπορεί να μειώσει την αρτηριακή πίεση σε άτομα με ή χωρίς αρτηριακή υπέρταση, χωρίς την παρουσία ανεπιθύμητων ενεργειών σχετικά με τις συγκεντρώσεις των λιπιδίων και των κατεχολαμινών στο αίμα και χωρίς να επιδρά αρνητικά στη νεφρική λειτουργία. Για το λόγο αυτό προτάθηκε από τους συγγραφείς η υψηλή διατροφική πρόσληψη καλίου ως μέσο για την πρόληψη και τον έλεγχο της αρτηριακής υπέρτασης και του εγκεφαλικού.⁵⁵

Είναι γνωστό, ότι η χρόνια υποκαλιαιμία συμβάλλει σε ένα πλήθος παθολογικών καταστάσεων και μεταβολικών διαταραχών (διαταραχές μυικού συστήματος, αδυναμία, αντίσταση στην ινσουλίνη, σύγχυση, δυσλειτουργία των νεφρών). Η ανεπάρκεια καλίου σχετίζεται επίσης με διαταραχές στο καρδιαγγειακό σύστημα (π.χ αρρυθμίες, μεταβολές αρτηριακής πίεσης). Η επαρκής πρόσληψη καλίου είτε μέσω της τροφής είτε μέσω συμπληρωμάτων διατροφής αποτρέπει την ανάπτυξη χρόνιων μεταβολικών επιπλοκών.⁵⁶ Όμως, και η υπερκαλιαιμία μπορεί να προκαλέσει σοβαρές διαταραχές τόσο στο καρδιαγγειακό (π.χ. αρρυθμίες) όσο στη νεφρική λειτουργία, ιδιαίτερα σε άτομα με ήδη επηρεασμένη νεφρική λειτουργία και σε άτομα που λαμβάνουν φάρμακα που επηρεάζουν το μεταβολισμό του καλίου (π.χ. διουρητικά).⁵⁷

Είναι επιτακτική η ανάγκη να γίνει κατανοητό ότι η χορήγηση ή μη συμπληρωμάτων καλίου, πέρα από τις τρέχουσες επιστημονικές συστάσεις, θα πρέπει να εξατομικεύεται για κάθε άτομο. Είναι δεδομένο ότι τα επίπεδα καλίου στον οργανισμό θα πρέπει να κυμαίνονται εντός του φυσιολογικού εύρους τιμών, κάτι το οποίο σίγουρα επηρεάζεται και από τις διατροφικές συνήθειες του

ατόμου. Μια διατροφή πλούσια σε φρούτα και λαχανικά, αλλά και αλλαγές στη διατροφή όπως η αντικατάσταση του κλασικού άλατος με άλας πλούσιο σε κάλιο θα πρέπει να παροτρύνονται. Τα συμπληρώματα καλίου μπορούν να βοηθήσουν στη μείωση της αρτηριακής πίεσης τόσο σε άτομα με αρτηριακή υπέρταση, όσο σε άτομα που δεν εμφανίζουν υπέρταση, μειώνοντας το συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο και τον κίνδυνο εμφάνισης αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων. Σε παγκόσμιο επίπεδο, οι δίαιτες που ακολουθούνται στις σύγχρονες κοινωνίες είναι χαμηλότερες σε κάλιο σε σύγκριση με τις υπάρχουσες διατροφικές οδηγίες. Οι παρεμβάσεις που επικεντρώνονται στην αύξηση του διατροφικού καλίου και στη μείωση αντίστοιχα του νατρίου θα έχουν σημαντικά οφέλη, όπως βελτιώσεις στη διατροφή, μείωση των μη μεταδοτικών ασθενειών (π.χ αρτηριακή υπέρταση) και ενίσχυση της παγκόσμιας υγείας.

Παρ'ολ'αυτά, καθώς κανένα φάρμακο ή συμπλήρωμα διατροφής δεν αποτελεί πανάκεια, είναι σημαντικό να κατανοήσουμε τον επικουρικό ρόλο του καλίου στην πρόληψη και θεραπεία της υπέρτασης, υιοθετώντας παράλληλα ένα γενικότερα πιο υγιεινό τρόπο ζωής και ακολουθώντας τις εκάστοτε οδηγίες για τη λήψη φαρμακευτικής αντιυπερτασικής αγωγής. Η τήρηση ενός καθημερινού, εφόσον είναι εφικτό, προγράμματος ελαφριάς έστω σωματικής άσκησης, η υιοθέτηση υγιεινών διατροφικών συνηθειών, η διακοπή του καπνίσματος και η διατήρηση ενός φυσιολογικού σωματικού βάρους είναι μερικά βασικά ζητήματα τα οποία θα πρέπει η κοινωνία να προωθήσει στο προσκήνιο, βοηθώντας και από μεριά της την επίτευξη αυτών των στόχων. Η αρτηριακή υπέρταση, ένα μείζον θέμα για την παγκόσμια υγεία, μπορεί αδιαμφισβήτητα σε μεγάλο βαθμό να προληφθεί αλλά και να αντιμετωπιστεί, με καλή συνεργασία του ατόμου με τον ιατρό του. Θα πρέπει να γίνει κατανοητό ότι στα άτομα με αρτηριακή

υπέρταση είναι απαραίτητος ο συνδυασμός πολλών παραγόντων για την επίτευξη τιμών αρτηριακής πίεσης εντός των φυσιολογικών ορίων, κάτι που είναι απαραίτητο επίσης και για τη διατήρηση των φυσιολογικών τιμών της αρτηριακής πίεσης στα νορμοτασικά άτομα. Το κάλιο μεμονωμένα δεν μπορεί να επιφέρει το ίδιο σημαντικά αποτελέσματα στον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης συγκριτικά με τα αποτελέσματα της αυξημένης πρόσληψης καλίου σε συνδυασμό με έναν ισορροπημένο τρόπο ζωής γενικά. Σίγουρα, το κάλιο, είτε ως συστατικό των τροφών είτε ως συμπλήρωμα διατροφής μπορεί επικουρικά να συμβάλλει στην καλύτερη ρύθμιση της αρτηριακής υπέρτασης. Εκτός από το κάλιο, σημαντικός ακόμη, είναι και ο ρόλος του λόγου νατρίου/καλίου στην διατήρηση ενός καλού επιπέδου υγείας, καθώς πέρα από τον σωστή διαχείριση των περιστατικών αρτηριακής υπέρτασης στην οποία συμβάλλει, μπορεί να αποτελέσει και έναν ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη καρδιαγγειακής υγείας¹³⁰. Επιπλέον, τιμές του λόγου <1 σχετίζονται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ και δευτεροπαθούς υπέρτασης στο μέλλον, κάτι το οποίο θα μπορούσε ίσως να αξιοποιηθεί από την επιστημονική κοινότητα ως προγνωστικός δείκτης. Φαίνεται, λοιπόν, ότι γενικά θα πρέπει να διατηρείται μια ισορροπημένη αναλογία νατρίου/καλίου, τόσο για την πρόληψη της αρτηριακής υπέρτασης, η οποία από μόνη της αποτελεί μείζονα παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο όσο και για την πρόληψη μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

Ένας συνδυασμός παραγόντων, όπως η επαρκής σωματική άσκηση, ένα ισορροπημένο διατροφικό πρότυπο, η διακοπή επιβαρυντικών για την υγεία συνηθειών όπως το κάπνισμα και η κατανάλωση αλκοόλ και μια καλή σχέση ιατρού-ασθενούς, μπορεί να οδηγήσει στην πρόληψη και κατάλληλη για τον

κάθε ασθενή αντιμετώπιση, φαρμακευτική και μη, όχι μόνο της αρτηριακής υπέρτασης αλλά και κάθε ζητήματος που αφορά την υγεία.

Βιβλιογραφικές παραπομπές:

1 [Advances in Food and Nutrition Research Volume 96](#), 2021, Pages 89-121

2 Cappuccio FP, MacGregor GA. Does potassium supplementation lower blood pressure? A meta-analysis of published trials. *J Hypertens* 1991;9:465-73

3 Geleijnse JM, Kok FJ, Grobbee DE. Blood pressure response to changes in sodium and potassium intake: a meta-regression analysis of randomised trials. *J Hum Hypertens* 2003;17:471-80.

4 Whelton PK, He J, Cutler JA, Brancati FL, Appel LJ, Follmann D, et al. Effects of oral potassium on blood pressure: meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *JAMA* 1997;277:1624-32

5 Dickinson HO, Nicolson DJ, Campbell F, Beyer FR, Mason J. Potassium supplementation for the management of primary hypertension in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD004641.

6 Dietary Guidelines Advisory Committee. What is the relationship between dietary potassium intake and blood pressure in adults? (available at www.nutritionevidencelibrary.com/evidence.cfm?evidence_summary_id=250306)

7 Mackay J, Mensah G. Atlas of heart disease and stroke. WHO, 2004.

8 Journal of the American Heart Association *J Am Heart Assoc*. 2020;9:e015719. DOI: 10.1161/JAHA.119.015719 1
SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS Potassium Intake and Blood Pressure: A Dose-Response Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

- 9 Secondary Hypertension, Sharana Hegde; Intisar Ahmed; Narothama R. Aeddula, Ott C, Schneider MP, Schmieder RE. Ruling out secondary causes of hypertension. *EuroIntervention*. 2013 May;9 Suppl R:R21-8. [PubMed] [Reference list]
- 10 Rao MV, Qiu Y, Wang C, Bakris G. Hypertension and CKD: Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 1999-2004. *Am J Kidney Dis*. 2008 Apr;51(4 Suppl 2):S30-7. [PubMed]
- 11 Hamrahian SM, Falkner B. Hypertension in Chronic Kidney Disease. *Adv Exp Med Biol*. 2017;956:307-325. [PubMed]
- 12 Sica DA. Endocrine causes of secondary hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008 Jul;10(7):534-40. [PMC free article] [PubMed]
- 13 Masi S, Uliana M, Gesi M, Taddei S, Virdis A. Drug-induced hypertension: Know the problem to know how to deal with it. *Vascul Pharmacol*. 2019 Apr;115:84-88. [PubMed]
- 14 Torpy DJ, Mullen N, Ilias I, Nieman LK. Association of hypertension and hypokalemia with Cushing's syndrome caused by ectopic ACTH secretion: a series of 58 cases. *Ann N Y Acad Sci*. 2002 Sep;970:134-44. [PubMed]
- 15 Failor RA, Capell PT. Hyperaldosteronism and pheochromocytoma: new tricks and tests. *Prim Care*. 2003 Dec;30(4):801-20. viii. [PubMed]
- 16 Surendran P et al. Trans-ancestry meta-analyses identify rare and common variants associated with blood pressure and hypertension. *Nat. Genet* 48, 1151-1161 (2016). [PMC free article] [PubMed]
- 17 Ehret GB et al. The genetics of blood pressure regulation and its target organs from association studies in 342,415 individuals. *Nat. Genet* 48, 1171-1184 (2016). [PMC free article] [PubMed]
- 18 Liu C et al. Meta-analysis identifies common and rare variants influencing blood pressure and overlapping with metabolic trait loci. *Nat. Genet* 48, 1162-1170 (2016). [PMC free article] [PubMed]

- 19 Lawes CMM, Vander Hoorn S, Law MR, Elliott P, MacMahon S, Rodgers A. Blood pressure and the global burden of disease 2000. Part II: Estimates of attributable burden. *J Hypertens.* 2006;24:423–30. [PubMed] [Google Scholar]
- 20 Paudel P, Chalise S, Neupane DR, Adhikari N, Paudel S, Dangi NB. Prevalence of hypertension in a community. *JNMA J Nepal Med Assoc.* 2020;58:1011–7. [PMC free article] [PubMed]
- 21 2019 European Federation of Internal Medicine. Published by Elsevier B.V. [PubMed]
- 22 The effect of potassium supplementation on blood pressure in hypertensive subjects: A systematic review and meta-analysis
Tommaso Filippini 1, Federica Violi 1, Roberto D'Amico 2, Marco Vinceti [PubMed]
- 23 Powles J., Fahimi S., Micha R., Khatibza S., Shi P., Ezzati M., Engell R.E., Lim S.S., Danaei G., Mozaffarian D., et al. Global, regional and national sodium intakes in 1990 and 2010: A systematic analysis of 24 h urinary sodium excretion and dietary surveys worldwide. *BMJ Open.* 2013;3:e003733. doi: 10.1136/bmjopen-2013-003733. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef]
- 24 Zhou B., Stamler J., Dennis B., Moag-Stahlberg A., Okuda N., Robertson C., Zhao L., Chan Q., Elliott P., for the INTERMAP Research Group Nutrient intakes of middle-aged men and women in China, Japan, United Kingdom, and United States in the late 1990s: The INTERMAP Study. *J. Hum. Hypertens.* 2003;17:623–630. doi: 10.1038/sj.jhh.1001605. [PMC free article] [PubMed]
- 25 Mente A., O'Donnell M., Rangarajan S., McQueen M.J., Poirier P., Wielgosz A., Morrison H., Li W., Wang X., Di C., et al. Association of Urinary Sodium and Potassium Excretion with Blood Pressure. *N. Engl. J. Med.* 2014;371:601–611. doi: 10.1056/NEJMoa1311989. [PubMed]
- 26 Welsh C., Welsh P., Jhund P., Delles C., Celis-Morales C., Lewsey J., Gray S., Lyall D., Iliodromiti S., Gill J., et al. Urinary Sodium Excretion, Blood Pressure, and Risk of Future Cardiovascular Disease and Mortality in Subjects Without Prior Cardiovascular Disease. *Hypertension.* 2019;73:1202–1209. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12726. [PubMed]

- 27 Alderman M.H. Presidential address: 21st scientific meeting of the International Society of Hypertension: Dietary sodium and cardiovascular disease: The 'J'-shaped relation. *J. Hypertens.* 2007;25:903–907. doi: 10.1097/HJH.0b013e3280c14394. [PubMed]
- 28 Graudal N., Jürgens G., Baslund B., Alderman M.H. Compared with Usual Sodium Intake, Low- and Excessive-Sodium Diets Are Associated With Increased Mortality: A Meta-Analysis. *Am. J. Hypertens.* 2014;27:1129–1137. doi: 10.1093/ajh/hpu028. [PubMed]
- 29 Mente A., O'Donnell M., Rangarajan S., Dagenais G., Lear S., McQueen M., Diaz R., Avezum A., Lopez-Jaramillo P., Lanas F., 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;388:465–475. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30467-6. [PubMed]
- 30 Pfister R., Michels G., Sharp S.J., Luben R., Wareham N.J., Khaw K.-T. Estimated urinary sodium excretion and risk of heart failure in men and women in the EPIC-Norfolk study. *Eur. J. Hear. Fail.* 2014;16:394–402. doi: 10.1002/ejhf.56. [PubMed]
- 31 Kieneker L.M., Eisenga M.F., Gansevoort R.T., de Boer R.A., Navis G., Dullaart R.P., Joosten M.M., Bakker S.J. Association of Low Urinary Sodium Excretion with Increased Risk of Stroke. *Mayo Clin. Proc.* 2018;93:1803–1809. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.05.028. [PubMed]
- 32 Baer DJ, Althouse A, Hermann M, et al.. Targeting the dietary Na: K ratio-considerations for design of an intervention study to impact blood pressure. *Adv Nutr* 2022;13:225–33. 10.1093/advances/nmab099 [PMC free article] [PubMed]
- 33 Rust P, Ekmekcioglu C. Impact of salt intake on the pathogenesis and treatment of hypertension. *Adv Exp Med Biol* 2017;956:61–84. 10.1007/5584_2016_147 [PubMed]
- 34 Meng G-L, Meng X-X, Gu R-M, et al.. The mechanism of blood pressure regulation by high potassium diet in the kidney. *Sheng Li Xue Bao* 2022;74:110–6. [PubMed]

35 Young DB, Lin H, McCabe RD. Potassium's cardiovascular protective mechanisms. *Am J Physiol* 1995;268:R825–

37. [10.1152/ajpregu.1995.268.4.R825](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10.1152/ajpregu.1995.268.4.R825/) [PubMed]

36 Mirmiran P, Bahadoran Z, Nazeri P, Azizi F. Dietary sodium to potassium ratio and the incidence of hypertension and cardiovascular disease: a population-based longitudinal study. *Clin Exp Hypertens*. 2018;40(8):772–9.

<https://doi.org/10.1080/10641963.2018.1431261>

37 Gonçalves C, Abreu S. Sodium and potassium intake and cardiovascular disease in older people: a systematic review. *Nutrients*. 2020;12(11):3447.

38 Okayama A, Okuda N, Miura K, Okamura T, Hayakawa T, Akasaka H, et al. Dietary sodium-to-potassium ratio as a risk factor for stroke, cardiovascular disease and all-cause mortality in Japan: the NIPPON DATA80 cohort study. *BMJ open*. 2016;6(7):e011632.

39 Bahadoran Z, Mirmiran P, Norouzirad R, Ghasemi A, Azizi FJN. Metabolism. Monitoring population salt intake using casual urinary sodium: Tehran Lipid and Glucose Study. 2022;19(1):1–9.

40 Mirmiran P, Gaeini Z, Bahadoran Z, Ghasemi A, Norouzirad R, Tohidi M et al. Urinary sodium-to-potassium ratio: a simple and useful indicator of diet quality in population-based studies. 2021;26(1):1–8.

41 Mirmiran P, Nazeri P, Bahadoran Z, Khalili-Moghadam S, Azizi F. Dietary sodium to potassium ratio and the incidence of chronic kidney disease in adults: a Longitudinal Follow-Up study. *Prev Nutr Food Sci*. 2018;23(2):87–93. PubMed PMID: 30018885; PubMed Central PMCID: PMC6047877.

42 Jayedi A, Ghomashi F, Zargar MS, Shab-Bidar S. Dietary sodium, sodium-to-potassium ratio, and risk of stroke: a systematic review and nonlinear dose-response meta-analysis. *Clin Nutr*. 2019;38(3):1092–100.

<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.05.017>.

43 Averill MM, Young RL, Wood AC, Kurlak EO, Kramer H, Steffen L, et al. Spot urine sodium-to-potassium ratio is a predictor of stroke. *Stroke*. 2019;50(2):321–7. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.118.023099>. Epub 2019/01/22.

- 44 Cook N.R. Joint Effects of Sodium and Potassium Intake on Subsequent Cardiovascular Disease. *Arch. Intern. Med.* 2009;169:32. doi: 10.1001/archinternmed.2008.523. [PMC free article] [PubMed]
- 45 Whelton PK, He J. Potassium in preventing and treating high blood pressure. *Semin Nephrol.* 1999 Sep;19(5):494-9. PMID: 10511389.
- 46 The Importance of Potassium in Managing Hypertension Published: 15 March 2011 [PubMed]
- 47 Dietary Guidelines Advisory Committee. The report of the dietary guidelines advisory committee on dietary guidelines for Americans, 2005 Washington, D.C: Department of Health and Human Services; 2005 [cited 13 June 2016]. <http://www.health.gov/dietaryguidelines/dga2005/report/default.htm>.
- 48 World Health Organization. Guideline: Potassium intake for adults and children. Geneva: WHO; 2014. [PubMed]
- 49 Maleki A, Soltanian AR, Zeraati F, Sheikh V, Poorolajal J. The flavor and acceptability of six different potassium-enriched (sodium reduced) iodized salts: A single-blind, randomized, crossover, placebo-controlled trial. *Clin Hypertens.* 2016; 22: 18 10.1186/s40885-016-0054-9 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef]
- 50 Grimm RH, Kofron PM, Neaton JD, Svendsen KH, Elmer PJ, Holland L, et al. Effect of potassium supplementation combined with dietary sodium reduction on blood pressure in men taking antihypertensive medication. *J Hypertens Suppl.* 1988; 6(4): S591–S593. [PubMed] [Google Scholar]
- 51 Svetkey LP, Yarger WE, Feussner JR, DeLong E, Klotman PE. Double-blind, placebo-controlled trial of potassium chloride in the treatment of mild hypertension. *Hypertension.* 1987; 9(5): 444–450. [PubMed]
- 52 Whelton PK, He J, Cutler JA, Brancati FL, Appel LJ, Follmann D, et al. Effects of oral potassium on blood pressure. Meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *JAMA.* 1997; 277(20): 1624–1632. [PubMed]
- 53 Burgess E, Lewanczuk R, Bolli P, Chockalingam A, Cutler H, Taylor G, et al. Lifestyle modifications to prevent and control hypertension. 6. Recommendations on potassium, magnesium and calcium. Canadian Hypertension Society, Canadian Coalition for High Blood Pressure Prevention and Control, Laboratory Centre for Disease Control at Health Canada, Heart and Stroke Foundation of Canada. *CMAJ.* 1999; 160(9 Suppl): S35–45. [PMC free article] [PubMed]

54 Dickinson HO, Nicolson DJ, Campbell F, Beyer FR, Mason J. Potassium supplementation for the management of primary hypertension in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(3): Cd004641 10.1002/14651858.CD004641.pub2 [PubMed] [CrossRef]

55 Aburto NJ, Hanson S, Gutierrez H, Hooper L, Elliott P. Effect of increased potassium intake on cardiovascular risk factors and disease: systematic review and meta-analyses. *BMJ.* 2013; 346: f1378 10.1136/bmj.f1378 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef]

56 The role of magnesium and potassium in preventive and therapeutic nutrition 2022;91(5):29-42. doi: 10.33029/0042-8833-2022-91-5-29-42. Epub 2022 Aug 30. [PubMed]

57 Replacing salt with low-sodium salt substitutes (LSSS) for cardiovascular health in adults, children and pregnant women Cochrane Public Health Group, Amanda Brand,corresponding author Marianne E Visser, Anel Schoonees, and Celeste E Naude [PubMed]

58 Effects of sodium and potassium supplementation on blood pressure and arterial stiffness: a fully controlled dietary intervention study 2015 Oct;29(10):592-8. doi: 10.1038/jhh.2015.3. Epub 2015 Feb 12. [PubMed]

59 Aburto NJ, Hanson S, Gutierrez H, Hooper L, Elliott P, Cappuccio FP

Effect of increased potassium intake on cardiovascular risk factors and disease: systematic review and meta-analyses *BMJ*, 346 (2013), p. f1378

60 Kieneker LM, Gansevoort RT, Mukamal KJ, de Boer RA, Navis G, Bakker SJ, Joosten MM Urinary potassium excretion and risk of developing hypertension: the Prevention of Renal and Vascular End-Stage Disease Study *Hypertension*, 64 (2014), pp. 769-776

61 Halbesma N, Brantsma AH, Bakker SJ, Jansen DF, Stolk RP, De Zeeuw D, De Jong PE, Gansevoort RT, PREVEND Study Group

Gender differences in predictors of the decline of renal function in the general population *Kidney Int*, 74 (2008), pp. 505-512

62 Tunstall-Pedoe H, Woodward M, Tavendale R, A'Brook R, McCluskey MK

Comparison of the prediction by 27 different factors of coronary heart disease and death in men and women of the Scottish Heart Health Study: cohort study *BMJ*, 315 (1997), pp. 722-729

63 Aburto NJ, Hanson S, Gutierrez H, Hooper L, Elliott P, Cappuccio FP

Effect of increased potassium intake on cardiovascular risk factors and disease: systematic review and meta-analyses *BMJ*, 346 (2013), p. f1378

64 Kieneker LM, Gansevoort RT, Mukamal KJ, de Boer RA, Navis G, Bakker SJ, Joosten MM Urinary potassium excretion and risk of developing hypertension: the Prevention of Renal and Vascular End-Stage Disease Study *Hypertension*, 64 (2014), pp. 769-776

65 Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, Dai S, Ford ES, Fox CS, Franco S, et al. Heart disease and stroke statistics—2014 update: a report from the American Heart Association *Circulation*, 129 (2014), pp. e28-292

66 Effects of oral potassium on blood pressure: meta-analysis of randomized controlled clinical trials *JAMA*, 277 (1997), pp. 1624-1632

67 Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study *Lancet*, 364 (2004), pp. 937-952

68 Blood pressure response to changes in sodium and potassium intake: a metaregression analysis of randomised trials *J Hum Hypertens*, 17 (2003), pp. 471-480

69 Effects of oral potassium on blood pressure: meta-analysis of randomized controlled clinical trials *JAMA*, 277 (1997), pp. 1624-1632

70 Does potassium supplementation lower blood pressure? A meta-analysis of published trials *J Hypertens*, 9 (1991), pp. 465-473

71 Urinary potassium is a clinically useful test to detect a poor quality diet *J Nutr*, 139 (2009), pp. 743-749

72 Sodium and potassium intake measurements: dietary methodology problems *Am J Clin Nutr*, 43 (1986), pp. 470-476

73 Grillo A, Salvi L, Coruzzi P, Salvi P, Parati G. Sodium Intake and Hypertension. *Nutrients*. 2019;11:1970

74 Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I; Authors/Task Force Members. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36:1953-2041.

75 World Health Organization. Salt reduction 2020

76 Catanozi, S.; Rocha, J.C.; Passarelli, M.; Guzzo, M.L.; Alves, C.; Furukawa, L.N.; Nunes, V.S.; Nakandakare, E.R.; Heimann, J.C.; Quintao, E.C. Dietary sodium chloride restriction enhances aortic wall lipid storage and raises plasma lipid concentration in LDL receptor knockout mice. *J. Lipid Res*. 2003, 44, 727–732. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]

77 Graudal, N.A.; Galloe, A.M.; Garred, P. Effects of sodium restriction on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterols, and triglyceride: A meta-analysis. *JAMA* 1998, 279, 1383–1391. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]

78 Brunner, H.R.; Laragh, J.H.; Baer, L.; Newton, M.A.; Goodwin, F.T.; Krakoff, L.R.; Bard, R.H.; Buhler, F.R. Essential hypertension: Renin and aldosterone, heart attack and stroke. *N. Engl. J. Med*. 1972, 286, 441–449.

79 Grassi, G.; Dell'Oro, R.; Seravalle, G.; Foglia, G.; Trevano, F.Q.; Mancia, G. Short- and long-term neuroadrenergic effects of moderate dietary sodium restriction in essential hypertension. *Circulation* 2002, 106, 1957–1961. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]

80 Petrie, J.R.; Morris, A.D.; Minamisawa, K.; Hilditch, T.E.; Elliott, H.L.; Small, M.; McConnell, J. Dietary sodium restriction impairs insulin sensitivity in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998, 83, 1552–1557.

81 Garg, R.; Williams, G.H.; Hurwitz, S.; Brown, N.J.; Hopkins, P.N.; Adler, G.K. Low-salt diet increases insulin resistance in healthy subjects. *Metabolism* 2011, 60, 965–968.

82 Nakandakare, E.R.; Charf, A.M.; Santos, F.C.; Nunes, V.S.; Ortega, K.; Lottenberg, A.M.; Mion, D., Jr.; Nakano, T.; Nakajima, K.; D'Amico, E.A.; et al. Dietary salt restriction increases plasma lipoprotein and inflammatory marker concentrations in hypertensive patients. *Atherosclerosis* 2008, 200, 410–416.

83 Grassi, G.; Cattaneo, B.M.; Seravalle, G.; Lanfranchi, A.; Bolla, G.; Mancia, G. Baroreflex impairment by low sodium diet in mild or moderate essential hypertension. *Hypertension* 1997, 29, 802–807.

84 Mente A, O'Donnell MJ, Rangarajan S, et al; PURE Investigators. Association of urinary sodium and potassium excretion with blood pressure. *N Engl J Med.* 2014; 371:601–611. doi: 10.1056/NEJMoa1311989

85 Khaw KT, Barrett-Connor E. The association between blood pressure, age, and dietary sodium and potassium: a population study. *Circulation.* 1988; 77:53–61.

86 Jackson SL, Cogswell ME, Zhao L, Terry AL, Wang CY, Wright J, Coleman King SM, Bowman B, Chen TC, Merritt R, Loria CM. Association between urinary sodium and potassium excretion and blood pressure among adults in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey, 2014. *Circulation.* 2018; 137:237–246. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029193

87 Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, Obarzanek E, Conlin PR, Miller ER, Simons-Morton DG, Karanja N, Lin PH; DASH-Sodium Collaborative Research Group. 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*. 2001; 344:3–10. doi: 10.1056/NEJM2001010434401017

88 He FJ, Li J, Macgregor GA. Effect of longer term modest salt reduction on blood pressure: cochrane systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2013; 346:f1325. doi: 10.1136/bmj.f1325

89 Aburto NJ, Ziolkovska A, Hooper L, Elliott P, Cappuccio FP, Meerpohl JJ. Effect of lower sodium intake on health: systematic review and meta-analyses. *BMJ*. 2013; 346:f1326. doi: 10.1136/bmj.f1326

90 He J, Klag MJ, Whelton PK, Chen JY, Mo JP, Qian MC, Mo PS, He GQ. Migration, blood pressure pattern, and hypertension: the Yi Migrant Study. *Am J Epidemiol*. 1991; 134:1085–1101.

91 Mancilha-Carvalho JJ, de Oliveira R, Esposito RJ. Blood pressure and electrolyte excretion in the Yanomamo Indians, an isolated population. *J Hum Hypertens*. 1989; 3:309–314.

92 Page LB, Damon A, Moellering RC. Antecedents of cardiovascular disease in six Solomon Islands societies. *Circulation*. 1974; 49:1132–1146

93 He FJ, Li J, Macgregor GA. Effect of longer term modest salt reduction on blood pressure: cochrane systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2013; 346:f1325. doi: 10.1136/bmj.f1325

94 Aburto NJ, Ziolkovska A, Hooper L, Elliott P, Cappuccio FP, Meerpohl JJ. Effect of lower sodium intake on health: systematic review and meta-analyses. *BMJ*. 2013; 346:f1326. doi: 10.1136/bmj.f1326

95 Intersalt Cooperative Research Group. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure: results for 24-hour urinary sodium and potassium excretion. *BMJ*. 1988;297:319–328

96 Law MR, Frost CD, Wald NJ. By how much does dietary salt reduction lower blood pressure? I-Analysis of observation data among populations. *Br Med J*. 1991;302:811–815.

97 Frost CD, Law MR, Wald NJ. By how much does dietary salt reduction lower blood pressure? II-Analysis of observation data within populations. *Br Med J*. 1991;302:815–818. [PMC free article] [PubMed]

98 The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. Effects of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high- normal blood pressure. The Trials of Hypertension Prevention, Phase II. The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. Arch Intern Med. 1997;157:657–667. [PubMed]

99 Whelton PK, He J, Cutler JA, et al. The effects of oral potassium on blood pressure: a quantitative overview of randomized, controlled clinical trials. J Amer Med Assoc. 1997;277:1624–1632. [PubMed]

100 Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. N Engl J Med. 2001;344:3–10. [PubMed]

101 He FJ, MacGregor GA. Effect of modest salt reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized trials. Implications for public health. J Human Hypertens. 2002;16:761–770. [PubMed]

102 Geleijnse JM, Kok FJ, Grobbee DE. Blood pressure response to changes in sodium and potassium intake: a metaregression analysis of randomised trials. J Human Hypertens. 2003;17:471–480. [PubMed]

103 Hooper L, Bartlett C, Davey Smith G, et al. Systematic review of long term effects of advice to reduce dietary salt in adults. BMJ. 2002;325:628–637. [PMC free article] [PubMed]

104 Adrogué HJ, Madias NE. Sodium and potassium in the pathogenesis of hypertension. N Engl J Med. 2007;356:1966–1978. [PubMed]

105 Dyer AR, Elliott P, Shipley M. INTERSALT Cooperative Research Group. Urinary electrolyte excretion in 24 hours and blood pressure in the INTERSALT Study. II. Estimates of electrolyte-blood pressure associations corrected for regression dilution bias. Am J Epidemiol. 1994;139:940–951. [PubMed]

106 Elliott P, Stamler J, Nichols R, et al. Intersalt revisited: further analyses of 24 hour sodium excretion and blood pressure within and across populations. Br Med J. 1996;312:1249–1253. [PMC free article] [PubMed]

107 Cook NR, Kumanyika SK, Cutler JA. 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;148:431–444. [PubMed]

- 108 Khaw KT, Barrett-Connor E. The association between blood pressure, age, and dietary sodium and potassium: a population study. *Circ*. 1988;77:53–56. [PubMed]
- 109 Xie JX, Sasaki S, Joosens JV, Kesteloot H. The relationship between urinary cations obtained from the INTERSALT study and cerebrovascular mortality. *J Human Hypertens*. 1992;6:17–21. [PubMed]
- 110 Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: update from the GBD 2019 study. 2020;76(25):2982–3021. [PMC free article] [PubMed]
- 111 Gonçalves C, Abreu S. Sodium and potassium intake and cardiovascular disease in older people: a systematic review. *Nutrients*. 2020;12(11):3447. doi: 10.3390/nu12113447. [PMC free article] [PubMed]
- 112 Dong C, Bu X, Liu J, Wei L, Ma A, Wang T. Cardiovascular disease burden attributable to dietary risk factors from 1990 to 2019: A systematic analysis of the Global Burden of Disease study. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. 2022;32(4):897–907. Epub 2022/01/25. 10.1016/j.numecd.2021.11.012. PubMed PMID: 35067445. [PubMed]
- 113 Whelton PK. Sodium, potassium, blood pressure, and cardiovascular disease in humans. *Curr Hypertens Rep*. 2014;16(8):1–8. doi: 10.1007/s11906-014-0465-5. [PubMed]
- 114 Okayama A, Okuda N, Miura K, Okamura T, Hayakawa T, Akasaka H, et al. Dietary sodium-to-potassium ratio as a risk factor for stroke, cardiovascular disease and all-cause mortality in Japan: the NIPPON DATA80 cohort study. *BMJ open*. 2016;6(7):e011632. doi: 10.1136/bmjopen-2016-011632. [PMC free article] [PubMed]
- 115 Organization WH. Guideline: sodium intake for adults and children. World Health Organization; 2012. [PubMed]
- 116 Bahadoran Z, Mirmiran P, Norouzirad R, Ghasemi A, Azizi FJN. Metabolism. Monitoring population salt intake using casual urinary sodium: Tehran Lipid and Glucose Study. 2022;19(1):1–9. [PMC free article] [PubMed]
- 117 Organization WH. Guideline: potassium intake for adults and children. World Health Organization; 2012. [PubMed]

118 Willey J, Gardener H, Cespedes S, Cheung YK, Sacco RL, Elkind MSV. Dietary Sodium to Potassium Ratio and Risk of Stroke in a Multiethnic Urban Population. 2017;48(11):2979–83. 10.1161/STROKEAHA.117.017963. [PMC free article] [PubMed]

119 Mirmiran P, Bahadoran Z, Nazeri P, Azizi F. Dietary sodium to potassium ratio and the incidence of hypertension and cardiovascular disease: a population-based longitudinal study. *Clin Exp Hypertens*. 2018;40(8):772–9. doi: 10.1080/10641963.2018.1431261. [PubMed]

120 Whelton PK, He J, Cutler JA, Brancati FL, Appel LJ, Follmann D, et al. Effects of oral potassium on blood pressure. Meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *JAMA*. 1997; 277(20): 1624–1632. [PubMed]

121 Burgess E, Lewanczuk R, Bolli P, Chockalingam A, Cutler H, Taylor G, et al. Lifestyle modifications to prevent and control hypertension. 6. Recommendations on potassium, magnesium and calcium. Canadian Hypertension Society, Canadian Coalition for High Blood Pressure Prevention and Control, Laboratory Centre for Disease Control at Health Canada, Heart and Stroke Foundation of Canada. *CMAJ*. 1999; 160(9 Suppl): S35–45. [PMC free article] [PubMed]

122 Dickinson HO, Nicolson DJ, Campbell F, Beyer FR, Mason J. Potassium supplementation for the management of primary hypertension in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(3): Cd004641 10.1002/14651858.CD004641.pub2 [PubMed]

123 Aburto NJ, Hanson S, Gutierrez H, Hooper L, Elliott P. Effect of increased potassium intake on cardiovascular risk factors and disease: systematic review and meta-analyses. *BMJ*. 2013; 346: f1378 10.1136/bmj.f1378 [PMC free article] [PubMed]

124 Oral potassium supplementation for management of essential hypertension: A meta-analysis of randomized controlled trials 2017 Apr 18. doi: 10.1371/journal.pone.0174967 [PubMed]

125 Binia A, Jaeger J, Hu Y, Singh A, Zimmermann D. Daily potassium intake and sodium-to-potassium ratio in the reduction of blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens*. 20

- 126 Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R., Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002 Dec 14;360(9349):1903-13. [PubMed]
- 127 Messerli FH, Rimoldi SF, Bangalore S. The Transition From Hypertension to Heart Failure: Contemporary Update. *JACC Heart Fail*. 2017 Aug;5(8):543-551. [PubMed]
- 128 A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2017 Dec 21;377(25):2506. [PubMed]
- 129 Akita S, Sacks FM, Svetkey LP, Conlin PR, Kimura G; DASH-Sodium Trial Collaborative Research Group . Effects of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet on the pressure-natriuresis relationship. *Hypertension*. 2003;42:8–13. [PubMed] [Google Scholar] [Ref list]
- 130 Dietary sodium to potassium ratio is an independent predictor of cardiovascular events: a longitudinal follow-up study [PubMed]
- 131 Bushinsky D.A., Williams G.H., Pitt B., Weir M.R., Freeman M.W., Garza D., Stasiv Y., Li E., Berman L., Bakris G.L. Patiromer induces rapid and sustained potassium lowering in patients with chronic kidney disease and hyperkalemia. *Kidney Int*. 2015;88:1427–1433. doi: 10.1038/ki.2015.270. [PMC free article] [PubMed]
- 132 Montaperto A.G., Gandhi M.A., Gashlin L.Z., Symoniak M.R. Patiromer: A clinical review. *Curr. Med. Res. Opin*. 2016;32:155–164. doi: 10.1185/03007995.2015.1106935. [PubMed]
- 133 Lesko L.J., Offman E., Brew C.T., Garza D., Benton W., Mayo M.R., Romero A., Du Mond C., Weir M.R. Evaluation of the Potential for Drug Interactions with Patiromer in Healthy Volunteers. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther*. 2017;22:434–446. doi: 10.1177/1074248417691135. [PMC free article] [PubMed]
- 134 [(accessed on 27 May 2020)]; Available online: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180322137333/anx_137333_en.pdf

135 Levien T.L., Baker D.E. Sodium Zirconium Cyclosilicate. *Hosp. Pharm.* 2019;54:12–19. doi:
10.1177/0018578718817470. [PMC free article] [PubMed]

136 Hoy S.M. Sodium Zirconium Cyclosilicate: A Review in Hyperkalaemia. *Drugs.* 2018;78:1605–1613. doi:
10.1007/s40265-018-0991-6. [PMC free article] [PubMed]