

Essentiële mineralen en de essentie voor de huisarts

Een literatuuroverzicht

J.J. VAN BINSBERGEN

Voedingszouten – in relatief kleine hoeveelheden – zijn van cruciale betekenis bij de fysiologische processen in het menselijk lichaam. Een gevarieerd voedingspatroon garandeert een optimale mineralenvoorziening. Het voedingspatroon in de geïndustrialiseerde wereld wordt onder meer gekenmerkt door een overmaat aan natrium en relatief weinig kalium. De ontregeling van tal van stofwisselingsprocessen op cellulair niveau, die hier een gevolg van is, uit zich klinisch in verhoogde bloeddruk. Ook calcium is in dit verband van betekenis. Een relatief tekort aan calcium in de voeding speelt ook een rol bij osteoporose. De diëtist kan de huisarts bijstaan orde op zaken te stellen.

Van Binsbergen JJ. Essentiële mineralen en de essentie voor de huisarts. Een literatuuroverzicht. Huisarts Wet 1990; 33(6): 227-35.

Correspondentie: Dr J.J. van Binsbergen, huisarts, Voorstraat 71, 3231 BG Brielle.

Inleiding

Zout heeft de gemoederen van de mensheid altijd beziggehouden. Eens was deze stof zijn gewicht in goud waard: strategische, economische en sociale status waren gekoppeld aan het bezit van zout; oorlogen werden om zout gevoerd. Wellicht is de diepere betekenis van deze belangstelling terug te voeren op het feit dat het leven in de zoute zeeën is begonnen. Bovendien vertoeven wij in de embryonale fase nog steeds in een 'fysiologisch zoutoplossing' en worden onze cellen door relatief zoutrijke vloeistof omspoeld.¹⁻³

Onder zout wordt doorgaans keukenzout (NaCl) verstaan. Het is echter bekend dat veel meer voedingszouten van essentiële betekenis zijn voor de fysiologie van de mens. Te denken valt aan anorganische verbindingen met kalium, calcium, magnesium, koper, jodium, chroom, kobalt, fluor, molybdeen, selenium, vanadium, silicium, arseen, tin, fosfor, zwavel, ijzer, zink en mangaan, al dan niet in complexe vorm.

Voedingszouten worden als mineralen aangeduid. Deze mineralen hebben als groep aan aantal functies in het lichaam:

- 1 bij de regulatie van het zuur-base evenwicht;
- 2 bij de instandhouding van de waterbalans;
- 3 als structurele componenten van diverse weefsels;
- 4 als bestanddelen van enzymen, vitamines en hormonen;
- 5 de katalysatorische functie bij stofwisselingsprocessen;
- 6 bij de overdracht van zenuwprikkels en spiercontracties.^{4 5}

1 Een optimale zuurgraad is een voorwaarde voor het verloop van tal van stofwisselingsreacties. Sommige mineralen zuren het medium aan, andere maken het alkalisch. Zo kunnen anorganisch fosfaat en calcium zuur binden en de pH in alkalisch richting verschuiven. Ook ijzer, magnesium, kalium en natrium zijn hiertoe in staat. Zuurvormende mineralen zijn chloride, zwavel en organisch gebonden fosfor.

2 Ongeveer 40 procent van het totale lichaamsgewicht wordt ingenomen door intracellulair water en 15 procent door extra-

cellulair water. Extracellulair water is bijvoorbeeld gelokaliseerd in bind-, bot- en kraakbeenweefsel. Daarnaast dient het interstitieel vocht als transportmiddel voor nutriënten en afvalstoffen. Voor deze osmotische werking is een evenwichtige mineralensamenstelling onontbeerlijk. Hoewel natrium een sleutelpositie inneemt in de regulatie van de waterbalans, zijn de overige mineralen als groep van groot belang in verband met de handhaving van het intra- en extracellulaire ionenevenwicht.

3 Vooral calcium, fosfor en fluoride vormen structurele bestanddelen van been- en tandweefsel. Ook andere mineralen zoals magnesium zijn hier van betekenis. Calcium en fosfor spelen voorts een rol bij de vorming van trombine in de bloedstollingsketen.

4 De mineralen spelen een rol bij hormoon- en enzymsystemen. Zo is jodium aan het schildklierhormoon thyroxine gebonden, terwijl zink van essentiële betekenis is bij de vorming van insuline in de pancreas. Het cytochrome systeem van de ademhalingsenzymen bevat ijzer en koper. Vitamine B₁ (thiamine) en vitamine B₁₂ (cobalamine) bevatten respectievelijk zwavel en cobalt. Het ijzer in haemoglobine en chloride in maagsap onderstrepen het belang van mineralen bij essentiële verbindingen en reacties in het lichaam.

5 De katalysatorische functie van mineralen betreft vooral magnesium, nodig voor katabole en anabole processen van koolhydraten, vetten en eiwitten. Ook koper, calcium, kalium, magnesium en zink katalyseren stofwisselingsreacties. Zo wordt vitamine B₁₂ slechts door de darmwand opgenomen in aanwezigheid van calcium. Kleinere moleculen als koolhydraten (monosacchariden) hebben voor de absorptie natrium en magnesium nodig.

6 Natrium en kalium zijn van belang bij de prikkelgeleiding. Voor spiercontracties zijn calcium en kalium noodzakelijk, voor spierontspanning magnesium en natrium.

Het is de vraag of het tegenwoordige voedingspatroon een evenwichtige verdeling van de verschillende voedingszouten garandeert. Zo niet, dan dienen de eventuele klinische consequenties te worden bezien. Daarnaast rijst de vraag of de huisarts meer

aandacht aan deze voedingsproblematiek zou kunnen en moeten schenken; de betekenis van voeding in relatie tot gezondheid is immers actueel.

De mineralen die in dit kader van belang zijn, moeten voldoen aan twee criteria: consensus aangaande hun (patho)fysiologische werking en mogelijkheden voor de huisarts om de dagelijkse inneming te beïnvloeden. Op grond hiervan wordt in dit artikel vooral ingegaan op het belang van natrium, kalium en calcium.

Literatuur

Deze bijdrage is gebaseerd op een onderzoek in de nationale en internationale literatuur op het gebied van voeding en huisartsgeneeskunde uit de jaren 1960-1989. Daarnaast is literatuur opgespoord over het thema 'voeding en bloeddruk', eveneens uit 1960-1989. Het Medline-bestand is doorzocht met behulp van de trefwoorden mineralen, sporelementen, zout, en de specifieke namen van de verschillende elementen. Ter aanvulling is gebruik gemaakt van het geautomatiseerde bibliografisch gegevensbestand van de Royal College of General Practitioners met de opdracht 'The importance of sodium, potassium, calcium and magnesium intake and the general practitioner' sinds 1980.

Criteria om een studie op te nemen in dit onderzoek waren: voor de huisarts relevante theoretische (patho)fysiologische achtergrondgegevens en praktische relevantie. Sportgeneeskundige aspecten zijn buiten beschouwing gelaten.

Micronutriënten

Het menselijk lichaam bestaat voor circa 4 procent van het gewicht uit mineralen. De overige 96 procent wordt gevormd door water, vetten, eiwitten en koolhydraten. De mineralen worden wel ingedeeld in macro- en micronutriënten (sporelementen). Dit onderscheid is gebaseerd op de relatieve hoeveelheden van de verschillende mineralen in het lichaam en de benodigde hoeveelheden per dag. Onder de micronutriënten vallen de elementen calcium, fosfor, kalium, zwavel, natrium, chloor en magnesium. Aan het belang van met name

natrium, kalium en calcium zal in dit artikel uitgebreid aandacht worden besteed.

Tot de micronutriënten behoren ijzer, zink, mangaan, koper, jodium, chroom, kobalt, fluor, molybdeen, seleen, vanadium, silicium, tin, arseen en nikkel. De praktische relevantie van de sporelementen schuilt vooral in hun collectieve, regulerende functies. Toch wordt ook de betekenis van enkele elementen afzonderlijk steeds duidelijker.^{6 7}

Het belang van ijzer, jodium en fluor is al genoemd. Granen, vlees, peulvruchten, aardappelen, groenten en noten bevatten veel ijzer; zeeproducten en plantaardige voedingsmiddelen die geteeld zijn op kleigrond langs de kust, zijn rijk aan jodium. Ook brood is, dankzij de jodering, een belangrijke jodiumbron. Drinkwater is een belangrijke fluorbron, evenals vis, schaal- en schelpdieren en thee.⁷

Zink is van betekenis bij tal van enzymatische reacties, met name in de eiwitstofwisseling. Zinkdeficiëntie leidt tot groeivertraging, hypogonadie, lymfopenie en gestoorde wondgenezing. In Nederland is evenwel geen aanleiding om aan zinktekorten te denken. Belangrijkste voedingsbronnen voor zink zijn: rund- en varkensvlees, krab, kreeft, oesters, kaas, graanproducten en noten.⁷

Ook koper speelt een rol in tal van stofwisselingsprocessen.⁶ Koperdeficiëntie kan leiden tot botafwijkingen, neurologische stoornissen en anemie. Bovendien leidt een kopertekort tot een gestoorde immunologische respons op infecties. Koper komt in nagenoeg al het voedsel voor: groene groente, noten, lever, vlees, granen, chocolade, thee en rozijnen zijn relatief rijk aan koper.⁷

Een chroomgebrek komt bij de mens slechts zelden voor. In de literatuur zijn aanwijzingen te vinden dat een chroomtekort kan leiden tot een gestoorde glucosetolerantie. Lever, biergist en volkoren graanproducten zijn belangrijke chroomleveranciers.⁸

Seleen is qua werkingsmechanisme verwant aan vitamine E. Het speelt een rol bij het ontgiften van het lichaam. Seleendeficiëntie leidt tot cardiomyopathie. Voor de vermeende beschermende werking van seleen bij carcinogene processen zijn in de

literatuur wel aanwijzingen te vinden, maar deze laten geen conclusies toe.^{9 10} Datzelfde geldt voor het mogelijke verband tussen een lage seleenstatus en het optreden van atherosclerotische hart- en vaatziekten.^{6 11 12} Seleerijke voedingsmiddelen zijn vlees, gevogelte, ei, noten en volkorenproducten. Knoflook bevat eveneens veel seleen en dankt zijn geur aan vluchtige seleenverbindingen.

De benodigde hoeveelheden sporelementen zijn uiterst gering, terwijl tal van voedingsmiddelen deze essentiële mineralen bevatten. De concentraties in deze voedingsmiddelen zijn sterk afhankelijk van het mineralengehalte van de grond waarop wordt geteeld. Jodium en fluor zijn daar treffende voorbeelden van.

Voor dierlijke producten geldt indirect hetzelfde; de samenstelling van veevoer is mede bepalend voor het gehalte aan sporelementen in vlees, melk en afgeleide producten. Vis, schaal- en schelpdieren en zeewier nemen de mineralen op uit zeewater. Industriële verontreiniging, bestrijdingsmiddelen, kunstmeststoffen en dergelijke kunnen het natuurlijke gehalte aan sporelementen in de diverse voedingsmiddelen sterk beïnvloeden. Deze problematiek valt echter buiten het bestek van dit artikel.

De orthomoleculaire geneeskunde stelt dat extra vitaminen en mineralen (sporelementen) nodig zijn om giftige stoffen in het lichaam te blokkeren dan wel ze daaruit te verwijderen. In de literatuur ontbreekt echter overeenstemming over deze materie.^{13 14}

Macronutriënten

Natrium

In de loop der geschiedenis is de mens steeds meer natrium en minder kalium gaan gebruiken.^{1 15-19} Van de oermens wordt aangenomen, dat hij voor een groot deel vegetarisch leefde. Dat betekent dat hij veel kalium en weinig natrium gebruikte, aangezien planten rijk aan kalium en arm aan natrium zijn. Heel anders is de situatie bij cultuurvolkeren. Zout 'bevordert' de smaak en wordt derhalve bij de voedselbereiding gaarne toegepast. Natri-

um vervult ook een onmisbare functie bij de bedrijfsmatige bewerking van tal van produkten en als conserveringsmiddel.^{1 20-24} Vis, vlees en ook groenten en melkprodukten worden sinds jaar en dag gepekeld, de laatste bij de produktie van kaas en boter.²⁵ Overigens is de behoefte aan natrium als conserveringsmiddel afgenomen na de introductie van de moderne koeltechnieken.^{21 26} De natriuminname overschrijdt vele malen de fysiologische behoefte.²⁷

De Voedingsraad heeft voor Nederland berekend, dat circa 17 procent van de hoeveelheid natrium die dagelijks gemiddeld wordt opgenomen, van nature in het voedsel aanwezig is; 40-50 procent zou tijdens de 'bedrijfsmatige' bewerking van voedselprodukten worden toegevoegd, en nog eens 30-40 procent bij de bereiding in het huishouden. Brood, vleeswaren, kaas, soepen en sauzen behoren tot de voedingswaren waaraan veel zout wordt toegevoegd tijdens het productieproces. Zij leveren, mede door hun belangrijke aandeel in de gemiddelde voeding, een aanzienlijke bijdrage aan de dagelijkse natriuminname.^{20 21} Ook vlees, gevogelte, vis, melk en melkprodukten leveren een substantiële bijdrage.²⁸ Het drinkwater levert met gemiddeld 3 procent een relatief klein aandeel.^{20 21}

Kalium

Groente, aardappelen en fruit gelden als de voornaamste kaliumbronnen.^{4 29} De overgang naar een meer dierlijke voeding heeft geleid tot een verlaging van de kaliuminname en een verhoging van de natriumconsumptie.³⁰ Daar komt nog bij dat tijdens de bewerking van voedsel in het algemeen wel natrium- maar geen kaliumzouten worden toegevoegd. Ook is aangetoond dat het gehalte van kalium bij de bereiding en bewerking vaak afneemt; de molaire natrium/kalium-ratio wordt aldus groter.

De natrium/kalium-ratio van moedermelk bedraagt 0,6 tot 0,7.³¹ Indien deze waarde als afspiegeling van de natuurlijke behoefte mag worden beschouwd, betekent dit dat de natrium/kalium-verhouding in het voedselpakket in de geïndustrialiseerde wereld vier tot acht keer te hoog ligt.³²⁻³⁴

Calcium

Zo gevarieerd als de natrium- en kaliumbronnen in onze dagelijkse voeding zijn, zo beperkt zijn de calciumleveranciers. Melk en melkprodukten zijn de belangrijkste calciumbronnen. De Voedingsraad beveelt 700-900 mg calcium per dag aan, hetgeen in het algemeen ruimschoots wordt gehaald.^{12 27 35}

De hoeveelheid calcium in het menselijk lichaam bevindt zich voor 98 procent in het skelet. Niet alleen ontleent het beenderstelsel hieraan zijn stevigheid, tevens fungeert het als buffervoorraad bij de instandhouding van de calciumhomeostase. De smalle fysiologische breedte van de serumcalciumconcentratie wordt hormonaal geregeld.

Voor de opname van calcium door het lichaam is spreiding van de inneming over de dag belangrijk.³⁶ Een eiwit-, fosfaat- en (waarschijnlijk) natriumrijke voeding veroorzaakt calciumverlies via de urine en faeces.³⁷ Wellicht is dit één van de oorzaken van osteoporose op oudere leeftijd. Dat extra calciuminname osteoporose zou kunnen voorkomen, is recent overtuigend weerlegd.^{38 39} Wel kunnen algemene, preventieve maatregelen het optreden van osteoporose op oudere leeftijd terugdringen. Te denken valt onder andere aan optimale inname van calcium en vitamine D gedurende het gehele leven, regelmatige lichaamsbeweging, een natrium- en eiwitbeperkte voeding, het tegengaan van overmatig alcoholgebruik en het stoppen met roken, en waarschijnlijk oestrogeensuppletie na de menopauze.^{37 40}

Daarnaast worden de hemodynamische effecten van calcium de laatste jaren steeds duidelijker. Centraal in deze theorie staat de contractiele werking van de cel bij een relatief hoge intracellulaire calciumconcentratie. Contractie van glad spierweefsel in de coronairarteriën leidt tot de klinische manifestatie angina pectoris; vasoconstrictie van het arteriële perifere vaatbed leidt tot hypertensie. Het gebruik van calciumantagonisten – calcium entry blockers en calcium overload blockers – illustreert dit. De calciumhuishouding is op verschillende niveaus bij dit proces betrokken.⁴¹

De invloed van calcium op het ontstaan van hypertensie is echter sterk verweven

met de rol van natrium en kalium. Bij een relatief hoge natrium- en een lage kaliuminname raken tal van intracellulaire processen ontregeld.

Fysiologische processen

In het algemeen geldt dat natrium een moeilijk te bemachtigen en dus schaarse stof is voor dierlijke organismen die op het land leven.^{1 42-44} Zo is drinkwater natriumarm en bevat ook plantaardig voedsel over het algemeen weinig natrium. Daar een tekort aan natrium levensbedreigend is, beschikken landdieren over natriumsparende mechanismen.^{17 19 26 45} Het belangrijkste daarvan is het renine-angiotensine-aldosteron-systeem.⁴⁶⁻⁴⁸

Bij een relatief natriumrijke buitenwereld moet het 'milieu interieur' daarentegen juist beschermd worden tegen het zoutrijke 'milieu exterieur', in casu de zoute voeding.^{16 49-52} Wat gebeurt er wanneer meer natrium wordt opgenomen dan fysiologisch nodig is?

Bij de beantwoording van deze vraag moet onderscheid worden gemaakt tussen een kort durende en een chronische zoutbelasting van het lichaam.^{18 50 53-55} Wanneer via de voeding langdurig veel natrium wordt opgenomen, verloopt het mechanisme anders dan bij kortstondig hoog zoutgebruik; het systeem ontspooit als het ware. Na verloop van tijd daalt het aanvankelijk ontstane extracellulaire volume en daarna het hart-minuutvolume.^{56 57} Dit laatste betekent echter niet dat de bloeddruk daalt; deze blijft in vele gevallen hoog, hetgeen te wijten is aan een verhoging van de perifere vaatweerstand.^{18 57-61} Waarschijnlijk doet de relatief grote hoeveelheid natrium die de cellen omspoelt, de vaatwand contraheren.^{62 63 64}

Een belangrijke verklaring hiervoor is gebaseerd op elektrofysiologische mechanismen. Tijdens prikkeling van spier- en zenuwcellen treden verschuivingen op in het ionenevenwicht. Natrium – dat zich in rusttoestand vooral extracellulair bevindt – gaat de cel binnen en vervangt een deel van het daar aanwezige kalium, dat de cel verlaat. De hiermee gepaard gaande depolarisatie wordt gevolgd door een repolarisatie, waardoor de oorspronkelijke elektrische

gradiënt wordt hersteld. Daarbij dringt weer kalium naar binnen en natrium naar buiten.

De laatste jaren is duidelijk geworden dat de wisseling van natrium en kalium onder invloed staat van de natrium- en kaliumconcentraties: veel natrium remt, veel kalium stimuleert de Na/K-pompfunctie. Volgens *Friedman* wordt bij dit – door het enzym natrium/kalium-adenosinetri-fosfatase (Na/K ATP-ase) gekatalyseerde – wisselmechanisme zeer veel energie verbruikt. Ten gevolge van een verstoorde pompfunctie zou te veel intracellulair natrium achterblijven. Dit zou een toeneming van het celvolume door vochtophoping met zich meebrengen: de cel zwelt op en kan zo een vernauwing van het lumen van de arteriolen bewerkstelligen, hetgeen leidt tot een vergroting van de perifere vaatweerstand.^{54 65-70}

Een tweede verklaring sluit hierbij aan. Er zijn aanwijzingen dat het verstoorde intracellulaire natriumevenwicht en de natriumaccumulatie in de cel ook leiden tot een toename van de intracellulaire calciumconcentratie. Uit diverse onderzoeken is gebleken dat het bestaande natrium/calcium-wisselmechanisme onder invloed van een natriumrijk milieu onvoldoende functioneert. Het gevolg is een verhoging van de prikkelbaarheid van de gladde musculatuur van de kleine bloedvaten. De contractiliteit neemt toe en daarmee de perifere weerstand.⁷¹⁻⁷⁷

Nog ongunstiger verloopt dit proces wanneer er tegelijk een relatief tekort aan kalium bestaat: een laag kaliumgehalte remt de Na/K-pompfunctie en blokkeert daarmee de terugstroom van natriumionen vanuit de cel.^{65-68 78 79} Daar komt nog bij dat de invloed op de Na/K-pomp in de gladde spiercellen van de vaatwand nog sterker is dan in andere cellen.¹⁸ Overigens tast men over de oorzaken van de stoornissen in het natrium/kalium-transport nog goeddeels in het duister.^{49 61 67 80-85}

Omgekeerd geldt dat een – natuurlijke – hoge kaliuminneming een beschermende werking heeft op de gevolgen van een te hoge – onnatuurlijke – natriumconsumptie. Zo kan een kaliumrijke voeding zelfs tot natriurese leiden, doordat de reninesecretie wordt geremd.

Overigens is voor het natriuretische effect van kalium nog geen sluitende verklaring gevonden.^{61 65 68 70 86-91} De genetische invloed op dit complex van regelmechanismen – zoutgevoeligheid en -on gevoeligheid – is volop in onderzoek.⁹² Uit dierexperimenteel onderzoek is gebleken dat een dergelijke genetische invloed bestaat.^{93 94}

Of natrium en kalium op analoge wijze – in samenhang met calcium – betrokken zijn bij het optreden van angina pectoris, is weliswaar een aanlokkelijke hypothese, maar is nog onvoldoende onderzocht.

Op fysiologische gronden kan dus worden gesteld dat verstoring van de intra- en extracellulaire natrium-, kalium- en calciumhuishouding een vasoconstrictie van de perifere arteriolen met zich meebrengt. Anders geformuleerd: een voedingspatroon dat wordt gekenmerkt door een relatief hoog gehalte aan natrium en een laag gehalte aan kalium en calcium, induceert bloeddrukverhoging.

Daarbij moet in aanmerking worden genomen dat het hoge natriumgehalte van voedsel in de geïndustrialiseerde wereld niet relatief maar absoluut is. De fysiologische behoefte aan natrium wordt geschat op 10-30 mmol per dag; in de praktijk bedraagt de dagelijkse inneming 100-200 mmol.²⁷

Een en ander betekent dat natrium een centrale rol speelt bij het ontstaan van de relatieve calcium- en kaliumtekorten. Een natriumrijke voeding bevordert immers de calciumuitscheiding via de nieren, met als gevolg een relatieve verlaging van het serumcalciumgehalte, met de beschreven gevolgen. Bovendien is bij zo'n voedingspatroon relatief meer kalium nodig om het natriumeffect te 'neutraliseren'.³⁴

De vraag rijst of deze conclusies worden ondersteund door observationeel en door experimenteel populatie-onderzoek.

Observationeel onderzoek

Observationeel onderzoek levert van oudsher de belangrijkste grond voor de zoutbloeddruktheorie. Bij volkeren die zeer weinig natrium en over het algemeen veel kalium gebruiken, komt vrijwel geen hypertensie voor. Bij die volkeren stijgt de

bloeddruk ook niet of nauwelijks met het klimmen der jaren.^{95 96} Dat blijkt bijvoorbeeld uit onderzoek onder de Yanomano Indianen, onder bosjesmannen, onder de bewoners van de Solomon eilanden en in Polynesië.^{97 42 98 99} Het nauwkeurig verzamelen van de benodigde gegevens in deze streken is echter niet eenvoudig.

Aan de andere kant komt bij volkeren die veel zout gebruiken, frequent hypertensie voor. Bij hen stijgt ook veelal de bloeddruk met de leeftijd. De meest sprekende voorbeelden komen uit Japan. In Noord-Japan, waar gemiddeld 450 mmol natrium (overeenkomend met 26 g keukenzout) per dag wordt ingenomen, heeft volgens de WHO-criteria 38 procent van de volwassenen hypertensie.^{50 100 101} In Zuid-Japan, waar het natriumgebruik omstreeks 225 mmol per dag bedraagt, is de prevalentie van hypertensie ongeveer 21 procent.^{50 101} In de VS en Europa lijdt 10-15 procent van de bevolking aan hypertensie;^{50 101} de gemiddelde natriuminneming ligt daar tussen de 100 en 200 mmol per dag.^{26 100}

Vanzelfsprekend moet men het resultaat van vergelijkingen tussen populaties met voorzichtigheid duiden. Behalve de zoutconsumptie zijn er immers tal van andere variabelen die verschillen in bloeddruk kunnen veroorzaken.¹⁰²⁻¹⁰⁴ Hoewel hiernaar over de gehele wereld onderzoek is verricht, is dit verband voor individuen binnen één bevolking nog onvoldoende aangetoond.¹⁰⁵

Illustratief is in dit kader het onderzoek van *Komachi et al.*, die verschillende bevolkingsgroepen in Japan vergeleken.¹⁰⁶ Zowel de prevalentie van hypertensie als de hoogte van het zoutgebruik bleken onder plattelanders aanzienlijk hoger dan onder stedelingen. De traditionele Japanse voeding, zoals die door plattelandsbewoners wordt gebruikt, bevat veel meer natrium dan de voeding van de stedelingen. Soortgelijke uitkomsten vonden *Sasaki* en *Sever*.^{32 107} Binnen de onderscheiden subpopulaties kon echter op individueel niveau geen verband tussen de zoutconsumptie en de bloeddruk worden vastgesteld. Dit houdt mogelijk verband met de sterke intra-individuele variabiliteit in de hoogte van genoemde parameters.

In de recent gepubliceerde Intersalt study werd echter binnen sommige populaties wél een individueel verband gevonden tussen de hoogte van de natriumuitscheiding (als maat voor de inneming) en de systolische bloeddruk.¹⁰⁸ Hofman *et al.* konden deze bevindingen ondersteunen na onderzoek onder Nederlandse ouderen.¹⁰⁹ Ook Khaw *et al.* vonden zo'n verband, benevens een omgekeerde relatie met kalium en de natrium/kalium-ratio.¹¹⁰ Knuiman *et al.* konden een dergelijk verband niet aantonen.¹¹¹

Betrekt men ook kalium en de molaire natrium/kalium-verhouding in de dagelijkse voeding bij observationeel onderzoek, dan lijken de resultaten binnen populaties sluitender dan wanneer men alleen de invloed van natrium beziet.^{112 49 113-115}

Het aantal observationele studies naar de relatie tussen calcium en hypertensie is zeer beperkt. In het Amerikaanse HANES-onderzoek werd vastgesteld dat hypertensiepatiënten 18 procent minder calcium innamen dan mensen met een normale bloeddruk.^{71 116} Kok *et al.* vonden in een transversaal onderzoek een negatieve relatie tussen calciumname en de systolische bloeddrukwaarden.¹¹⁷

Observationele bevolkingsonderzoeken ondersteunen dus in grote lijnen de betekenis van natrium, kalium en calcium bij de bloeddrukregulatie.

Experimenteel onderzoek

Bij experimenteel onderzoek kan onderscheid worden gemaakt tussen interventiestudies bij een hele bevolkingsgroep en onderzoek op kleinere schaal bij geselecteerde proefpersonen. Experimenteel interventie-onderzoek is in het algemeen beter geschikt om hypothesen te toetsen dan observationeel onderzoek. Toch doen zich tal van methodologische problemen voor.^{27 118 119}

Experimentele studies op bevolkingsschaal naar de invloed van natrium zijn schaars. In België zetten Staessen *et al.* zo'n interventie-onderzoek op. Zij lieten zien dat verlaging van de natriuminneming op populatieniveau verre van eenvoudig is.¹²⁰ Boven-

dien kon in gevallen waarin natriumbepaling kon worden bereikt, geen reductie in bloeddrukwaarden worden geconstateerd.

Grootschalig interventie-onderzoek naar de invloed van kalium en calcium lijkt nooit te zijn uitgevoerd.

Experimentele studies bij groepen personen met een normale bloeddruk zijn betrekkelijk zeldzaam. Burnstyn *et al.* gaven gezonde vrijwilligers extra natrium, maar konden geen verhoging van de bloeddruk bewerkstelligen. Dit dubbelblinde, gerandomiseerde cross-over-onderzoek duurde evenwel slechts enkele weken.¹²¹ Hofman *et al.* vergeleken de bloeddruk van zuigelingen die vanaf de geboorte een natriumarme kunstvoeding kregen met die van zuigelingen met een 'normale' kunstvoeding: de bloeddruk van de eerste groep was na een half jaar significant lager dan die van de controlegroep.¹²²⁻¹²⁴ Cooper *et al.* slaagden er niet in de bloeddruk van gezonde jongeren te laten dalen onder invloed van een natriumbepert dieet.¹²⁵

Daarentegen is er een indrukwekkend aantal interventiestudies met natrium onder hypertensiepatiënten. De waarde van de uitkomsten van deze studies is echter soms zeer betrekkelijk door de grote methodologische problemen bij de onderzoekszet. Zo vonden Morgan *et al.* een diastolische bloeddrukdaling van 7 mm Hg bij een natriumreductie tot 70-100 mmol per dag. Uit de beschrijving van deze twee jaar durende studie blijkt evenwel niet of het lichaamsgewicht van de deelnemers gelijk bleef. Ook werden geen pogingen ondernomen de invloed van versturende variabelen te elimineren. Bovendien was de controle op de naleving van het natriumbepert dieet onvolledig.¹²⁶⁻¹²⁸

MacGregor *et al.* verrichtten een fraai opgezet, dubbelblind, gerandomiseerd, cross-over-onderzoek.¹²⁹ In deze studie daalde de bloeddruk significant onder invloed van effectieve dieetmaatregelen (afname van de natriumexcretie in de 24-uurs urine van 191 naar 83 mmol); na herstel van het oorspronkelijke voedingspatroon liep de bloeddruk vervolgens geleidelijk weer op. De overige variabelen werden constant gehouden.

Ook Dodson *et al.* bewerkstelligden in

een goed opgezette studie een bloeddrukdaling na een natriumbeperte voeding.¹³⁰ Deze bevindingen werden bevestigd door een recent gepubliceerd Australisch onderzoek.¹³¹

Niet alle uitkomsten van experimentele studies zijn eenduidig. Toch overheerst de opvatting dat zorgvuldig uitgevoerd interventie-onderzoek de positieve correlatie tussen natriuminneming en bloeddrukhoogte bevestigt. Dat geldt zeker ook voor soortgelijk onderzoek waarbij kalium of de natrium/kalium verhouding in de dagelijkse voeding is betrokken.^{132-135 88}

Experimenteel onderzoek met calcium als variabele is nog weinig uitgevoerd. Johnson *et al.* gaven aan 81 vrouwen met een normale bloeddruk en aan 34 vrouwen met een medicamenteus behandelde hypertensie 1,5 g calcium per dag. De calciumsuppletie bleek niet van invloed op de bloeddrukhoogte van de vrouwen met een normale tensie; bij de hypertensiegroep nam de systolische bloeddruk echter significant af met 13 mm Hg onder invloed van de calciumtoevoeging. Bij dit dubbelblinde, gerandomiseerde, cross-over-onderzoek steeg de systolische bloeddruk met 7 mm Hg bij degenen die geen calciumsuppletie kregen.¹³⁶ Belizan *et al.* kwamen tot soortgelijke conclusies.¹³⁷ Ook Grobbee *et al.* verrichtten belangwekkend onderzoek op dit gebied.⁴¹ Hun conclusie is dat bij een deel van de hypertensiepatiënten verhoging van de dagelijkse calciuminneming tot bloeddrukverlaging kan leiden, met name bij diegenen met een verhoogde plasmaparaathormoonspiegel en/of een laag serumcalciumgehalte.

Experimenteel interventie-onderzoek wijst dus op een verband tussen de hoogte van de dagelijkse natrium-, kalium- en calciuminneming en de hoogte van de bloeddruk. Dit blijkt met name uit zorgvuldig opgezette en lege artis uitgevoerde studies onder kleine groepen proefpersonen. Op bevolkingniveau blijven positieve resultaten vooralsnog uit.

Aldus getoetst past het fysiologische, theoretische model op het praktische model: het dagelijks werkterrein van de huisarts.¹³⁸

Beschouwing

Mineralen zijn van essentiële betekenis voor onze gezondheid. Door de enorme spreiding van deze elementen in de meest uiteenlopende voedingsmiddelen zullen tekorten niet snel optreden; bovendien is hierdoor de beïnvloeding van de mineralenstatus met behulp van specifieke voedingsmaatregelen niet goed mogelijk.

De (patho)fysiologische betekenis van mineralen is vooral collectief van aard. Toch hebben sommige mineralen een duidelijk solitaire betekenis; te denken valt aan de jodium-, ijzer-, of fluorconcentraties in het lichaam. Deze laten zich echter, behoudens door geïsoleerde voedingsmiddelen, moeilijk via voedingsmaatregelen manipuleren.

Het ongunstig hoge natriumgehalte in de dagelijkse voeding is wél te reguleren. De huisarts heeft hierin een taak, gezien zijn rol in de hypertensieproblematiek. Daarbij dient de kaliuminneming mede beschouwd te worden; het effect van een verlaging van de natriuminneming wordt versterkt door een verhoging van de kaliuminneming en komt de calciumhuishouding ten goede.

Hypertensie vormt een bedreiging voor de gezondheid. Zelfs een licht verhoogde bloeddruk (90-100 mm Hg diastolisch) geldt als een belangrijke risicofactor.^{139 140} Juist met deze categorie patiënten heeft de huisarts veelal te maken en juist bij deze categorie vormen niet-farmacologische maatregelen de basis van de behandeling.

Onder niet-medicamenteuze therapie dient te worden verstaan: vermindering van het lichaamsgewicht tot een Quetelet-index van 20-25 kg/m² en een verlaging van de dagelijkse natriuminneming tot 50 à 100 mmol.^{141 142} Bovendien mag van optimalisering van de kalium- en calciuminneming een positieve invloed worden verwacht.

Het realiseren van een natriumbepaalde voeding is evenwel verre van eenvoudig,¹⁴³ vooral omdat de dagelijkse voeding zeer veel verborgen natrium bevat.²¹ Brood, vleeswaren, kaas, soepen, sauzen, tal van kant-en-klaar producten, koekjes, snacks en nagenoeg alle 'smaakbevorderende' stoffen zijn natriumrijk. Met andere woorden: ook zonder de zoutpot op tafel bevat

de dagelijkse voeding een aanzienlijke hoeveelheid natrium.¹⁴⁴ Bovendien geldt: hoe meer men eet, des te meer natrium men binnenkrijgt, omdat de natriumdichtheid van de doorsnee dagvoeding redelijk constant is.²¹ Tenslotte is de controle op de naleving van een natriumbepaald dieet buitengewoon gecompliceerd, hetgeen therapeutrouw niet bevordert.

Daarnaast schiet de kennis onder medici inzake het natriumgehalte van gangbare voedingsmiddelen te kort.^{145 146} Wellicht wordt hierdoor met het voorgeschreven natriumbepaalde dieet soms onvoldoende resultaat geboekt.²⁷ Omdat voedingsmaatregelen in relatie tot hypertensiebehandeling nogal eens ter sprake komen op het spreekuur van de huisarts, is samenwerking met de diëtist kan bovendien gelet worden op het kaliumgehalte in de dagelijkse voeding. Leidraad dient te zijn dat de natrium/kalium-verhouding in de dagvoeding kleiner wordt dan 1.^{34 149} Ook is aangetoond dat de natriuminneming en natrium/kalium-verhouding ongunstiger is bij personen met een hoog lichaamsgewicht dan bij mensen met een normaal gewicht.^{27 34} Reducering van overtollig lichaamsgewicht leidt min of meer 'automatisch' tot een daling van de natriuminneming. Ook hierbij kan consultatie van de diëtist van belang zijn.

Overigens past het propageren van een voeding met een gunstiger natrium/kalium-verhouding geheel in de thans heersende denkbeelden over een 'gezonde voeding'. Een verschuiving van ons voedingspatroon naar een meer plantaardige samenstelling, met meer verse producten en minder kant-en-klaar maaltijden en minder hoog geraffineerde voedingsmiddelen, zal bijdragen tot een betere onderlinge verhouding tussen koolhydraten, vetten en eiwitten.²⁹ Bovendien zal zo'n verschuiving een positieve invloed hebben op een evenwichtige verdeling van alle essentiële mineralen in de voeding.

Die wetenschap is de essentie van deze bijdrage.

Literatuur

¹ Fegly MS. Salt and social behavior. In: Kare MR, Fegly MJ, Bernard RA, eds. Biological and behavioral aspects of salt intake. New

- York, etc.: Academic Press, 1980: 3-11.
- ² Denton D. The hunger for salt. An anthropological, physiological and medical analysis. Berlin, etc.: Springer, 1984.
- ³ Lotering FK, Wallenberg HCS. Mechanisms of production and clearance of amniotic fluid. *Semin Perinatol* 1986; 10: 94-102.
- ⁴ De Wijn JF, Van Staveren WA. De voeding van elke dag. 2e dr. Utrecht: Bohn, Scheltema & Holkema, 1980.
- ⁵ De Wijn JF, Hekkens WThJM. Fysiologie van de voeding. Utrecht, Antwerpen: Bohn, Scheltema & Holkema, 1985.
- ⁶ Jonxis JHP. Sporenelementen. *Voeding* 1983; 44: 266-3.
- ⁷ Van Dokkum W. Sporenelementen. In: Carbasius Weber EC, Post GB, Swager TW, red. *Informatorium voor voeding en diëtetiek*. Alphen a/d Rijn: Stafleu Samsom, 1989: III: 1-18.
- ⁸ Van Schoor O, Vandewoude M, Robbrecht H, et al. Chroomstatus bij de mens. *Voeding* 1988; 49: 30-5.
- ⁹ Voedingsraad. Factoren in de voeding en het ontstaan van kanker. *Voeding* 1986; 47: 135-9.
- ¹⁰ Ockhuizen Th, Cardinaals H, Bos P, Van 't Veer P. Seleen en de preventie van kanker. *Voeding* 1985; 46: 416-21.
- ¹¹ Kok FJ. De invloed van seleen op de sterfte aan hart- en vaatziekten in relatie tot de consumptie van vis. *Voeding* 1985; 46: 397-404.
- ¹² Schaafsma G. Nieuwe voedingsnormen nader bekeken. *Voeding* 1989; 50: 274-7.
- ¹³ Schuitemaker GE. Orthomoleculaire geneeskunde. In: Kroes R, Claesen H, Hermus RJJ, e.a., red. *Voeding in de praktijk*. Utrecht: Bohn, Scheltema & Holkema, 1986: VII-D9, 1-8.
- ¹⁴ Van Staveren WA. 'Alternatieve' voedingstherapieën bij kanker. In: Carbasius Weber EC, Post GB, Swager TW, red. *Informatorium voor voeding en diëtetiek*. Alphen a/d Rijn: Stafleu Samsom, 1987: XIIa, 45-59.
- ¹⁵ Meneely GR. To salt or not to salt, that is the question: A discussion with digressions. In: Fregly MJ, Kare MR, eds. *The role of salt in cardiovascular hypertension*. New York, etc.: Academic Press, 1982: 175-87.
- ¹⁶ Meneely GR, Battarbee HD. High sodium-low potassium environment and hypertension. *Am J Cardiol* 1967; 38: 768-85.
- ¹⁷ Davidson S, Passmore R, Broch JF, Truswell AS. *Human nutrition and dietetics*. 7th ed. Edinburgh, etc.: Churchill Livingstone, 1979.
- ¹⁸ Battarbee HD, Meneely GR. The toxicity of salt. *Crit Rev Toxicol* 1978; 5: 355-76.
- ¹⁹ Wilson TW. History of salt supplies in West Africa and blood pressures today. *Lancet*

- 1986; i: 784-6.
- ²⁰ Voedingsraad. Interimadvies Vermindering gebruik keukenzout. 's-Gravenhage: Staatsuitgeverij, 1982.
- ²¹ Voedingsraad. Vermindering gebruik keukenzout. 's-Gravenhage: Staatsuitgeverij, 1986.
- ²² Blok PJ. Brielle als vrije en bloeiende handelsstad in de 15e eeuw. In: Bijdragen voor Vaderlandsche Geschiedenis en Oudheidkunde. 's-Gravenhage: Nijhoff, 1907: vierde reeks, 7-66.
- ²³ De Jager H. De middeleeuwse keuren der stad Brielle. In: Werken der vereniging tot uitgave der bronnen van het oude Vaderlandsche recht. 's-Gravenhage: Nijhoff, 1901: tweede reeks, 190-1.
- ²⁴ Van Boxhorn MZ. Chroniick van Zeelandt. Reygersbergen, red. Leiden: Van der Boxe, 1644.
- ²⁵ Forsythe RH, Miller R. Salt in processed foods. In: Kare MR, Fegly MJ, Bernard RA, eds. Biological and Behavioral aspects of salt intake. New York, etc.: Academic Press, 1980: 221-8.
- ²⁶ Joossens JV. De epidemiologische betekenis van het keukenzout. In: Gerlings PG, Birkenhäger WH, Van Es JC, Joossens JV, red. Het medisch jaar 1978. Utrecht: Bohn, Scheltema & Holkema, 1978.
- ²⁷ Van Binsbergen JJ. Zoutconsumptie en bloeddruk in een huisartspraktijk [Dissertatie]. Maastricht: Rijksuniversiteit Limburg, 1987.
- ²⁸ Engstrom AM, Tobelman RC. Nutritional consequences of reducing sodium intake. Ann Intern Med 1983; 98[2]: 870-2.
- ²⁹ Voedingsraad. Advies richtlijnen goede voeding. 's-Gravenhage: Staatsuitgeverij, 1986.
- ³⁰ Hautvast JGAJ, Hermus RJJ. Een voedselen voedingsbeleid in Nederland; bestrijding van de gevolgen van de welvaart. Ned Tijdschr Geneesk 1979; 123: 939-44, 975-85.
- ³¹ American Academy of Pediatrics. Committee on nutrition. Salt intake and eating patterns of infants and children in relation to blood pressure. Pediatrics 1974; 53: 115-21.
- ³² Sasaki N. Epidemiological studies on hypertension in Northeast Japan. In: Kesteloot H, Joossens JV, eds. Epidemiology of arterial blood pressure. The Hague, etc.: Nijhoff, 1980: 367-77.
- ³³ Kesteloot H. Epidemiologisch onderzoek naar de verdeling van de cardiovasculaire risicofactoren in België en Korea. Hart Bulletin 1980; 11: 119-24.
- ³⁴ Van Binsbergen JJ, Hermus RJJ, Sturmans F. De natrium/kaliumverhouding in de Nederlandse voeding: een risicofactor voor hypertensie. Voeding 1987; 48: 318-25.
- ³⁵ Van Dokkum W. Dietary recommendations and mineral utilization [Dissertatie]. Amsterdam: Universiteit van Amsterdam, 1984.
- ³⁶ Deurenberg P. Mineralen. In: Carbasius Weber EC, Post GB, Swager TW, red. Informatorium voor voeding en diëtetiek. Alphen a/d Rijn: Stafleu Samsom, 1988: Ith 1-9.
- ³⁷ Jonxis JHP, Kleingeld PH, Reiking WG, Weijers-Oldenbandringh GH. De invloed van de hoeveelheid eiwit en fosfaat in de voeding op de calciumuitscheiding met de urine bij oudere vrouwen. Voeding 1985; 46: 68-73.
- ³⁸ Van Beresteijn ECH. Nutrition calcium and postmenopausal osteoporosis; a ten-year longitudinal study [Dissertatie]. Utrecht: Rijksuniversiteit Utrecht, 1989.
- ³⁹ Stevenson JC, Whitehead MI, Padwick M, et al. Dietary intake of calcium and postmenopausal bone loss. Br Med J 1988; 297: 15-7.
- ⁴⁰ Heidrich F, Thompson RS. Osteoporosis prevention: strategies applicable for general population groups. J Fam Prac. 1987; 25: 33-9.
- ⁴¹ Grobbee DE. Electrolytes in early primary hypertension [Dissertatie]. Rotterdam: Erasmus Universiteit Rotterdam, 1986.
- ⁴² Oliver WJ. Sodium homeostasis and low blood pressure populations. In: Kesteloot H, Joossens JV, eds. Epidemiology of arterial blood pressure. The Hague, etc.: Nijhoff, 1980: 229-41.
- ⁴³ Forbes RJ, red. Het zout der aarde. Hengelo: NV Koninklijke Nederlandse Zoutindustrie, 1968.
- ⁴⁴ Hunt JC, Cooper T, Frolich E, et al. Hypertension update. Bloomfield: Health Learning Systems Inc., 1980.
- ⁴⁵ Pietinen P, Tuomilehto J. Estimating sodium intake in epidemiological studies. In: Kesteloot H, Joossens JV, eds. Epidemiology of arterial blood pressure. The Hague, etc.: Nijhoff, 1980: 29-44.
- ⁴⁶ Frohlich ED. Mechanisms contributing to high blood pressure. Ann Intern Med 1983; 98[2]: 709-14.
- ⁴⁷ Reisin E, Abel R, Modan M, et al. Effect of weight loss without salt restriction on the reduction of blood pressure in overweight hypertensive patients. N Eng J Med 1978; 298: 1-6.
- ⁴⁸ Contreas RJ. Peripheral neural changes associated with sodium deprivation. In: Kare MR, Fregly MJ, Bernard RA, eds. Biological and behavioral aspects of salt intake. New York, etc.: Academic Press, 1980: 299-315.
- ⁴⁹ Tanskanen A. Salt intake and blood pressure. Publications of the University of Kuopio Community health. Series original reports 2, 1982.
- ⁵⁰ Freis ED. Salt, volume and the prevention of hypertension. Circulation 1976; 53: 589-95.
- ⁵¹ Borst JGG, Borst-de Geus A. Hypertension explained by Starling's theory of circulatory homeostasis. Lancet 1963; i: 677-82.
- ⁵² Ambard L, Beaujard E. Causes de l'hypertension artérielle. Arch Gen Med 1904; 1: 520-33.
- ⁵³ Laragh JH, Pecker MS. Dietary sodium and essential hypertension: Some myths, hopes, and truths. Ann Intern Med 1983; 98[2]: 735-43.
- ⁵⁴ Genest J. Volume hormones and blood pressure. Ann Intern Med 1983; 98[2]: 744-9.
- ⁵⁵ Flear CTG, Gill GV. Hyponatraemia: Mechanisms and management. Lancet 1981; ii: 26-31.
- ⁵⁶ London GL, Levenson JA, Simon AC, et al. Fluid volumes and the kidney in essential hypertension. Neth J Med 1984; 27: 112-6.
- ⁵⁷ Man in 't Veld AJ, Wenting GJ, Schalekamp MADH. Een (hemo)dynamische visie op de relatie zout en hypertensie. Hart Bulletin 1983; 14: 101-8.
- ⁵⁸ Birkenhäger WH. De dynamiek van essentiële hypertensie. Ned Tijdschr Geneesk 1976; 120: 1076-82.
- ⁵⁹ Tobian L. Human essential hypertension: Implications of animal studies. Ann Intern Med 1983; 98[2]: 729-34.
- ⁶⁰ Koster M. Hypertensie en decompensatio cordis. Hart Bulletin 1983; 14: 109-12.
- ⁶¹ Blaustein MP, Hamlyn JM. Role of a natriuretic factor in essential hypertension: A hypothesis. Ann Intern Med 1983; 98[2]: 785-92.
- ⁶² De Leeuw PW, Birkenhäger WH. Sodium, adrenergic activity and bloodpressure. Neth J Med 1983; 26: 283-7.
- ⁶³ Luft FC, Rankin LI, Henry DP, Weinberger MH. Sodium and the effects of norepinephrine. In: Fregly MJ, Kare MR, eds. The role of salt in cardiovascular hypertension. New York, etc.: Academic Press, 1982: 267-80.
- ⁶⁴ Weinberger MH, Luft FC, Henry DP. The role of the sympathetic nervous system in the modulation of sodium excretion. In: Fregly MJ, Kare MR, eds. The role of salt in cardiovascular hypertension. New York, etc.: Academic Press, 1982: 281-91.
- ⁶⁵ Tannen R. Effects of potassium on blood pressure control. Ann Intern Med 1983; 98[2]: 773-80.
- ⁶⁶ Friedman SM. Monovalent and divalent ions in vascular tissue. Ann Intern Med 1983; 98[2]: 753-8.
- ⁶⁷ Haddy FJ. Sodium-potassium pump in low-renin hypertension. Ann Intern Med 1983; 98[2]: 781-4.
- ⁶⁸ Friedman SM. The transmembrane distribution of sodium, potassium, and water in vascular smooth muscle and the hormonal regulation of vascular tone and reactivity. In: Fregly MJ, Kare MR, eds. The role of salt in cardio-

- vascular hypertension. New York, etc.: Academic Press, 1982: 385-401.
- ⁶⁹ Haddy F, Huot S, Clough D, et al. The role of an ouabain-like humoral factor in the genesis of low renin hypertension. In: Fregly MJ, Kare MR, eds. The role of salt in cardiovascular hypertension. New York, etc.: Academic Press, 1982: 403-16.
- ⁷⁰ Haddy FJ. Mechanism, prevention and therapy of sodium-dependent hypertension. *Am J Med* 1980; 69: 746-58.
- ⁷¹ McCarron DA. Calcium and magnesium nutrition in human hypertension. *Ann Intern Med* 1983; 98[2]: 800-5.
- ⁷² Cohn JN. Calcium, vascular smooth muscle, and calcium entry blockers in hypertension. *Ann Intern Med* 1983; 98[2]: 806-9.
- ⁷³ Blaustein MP. Sodium-calcium exchange in vascular smooth muscle: Key to the genesis of essential hypertension. In: Fregly MJ, Kare MR, eds. The role of salt in cardiovascular hypertension. New York, etc.: Academic Press, 1982: 417-23.
- ⁷⁴ Van Breemen C, Kolber M, Aaronson P. Effects of changing the gradient on calcium fluxes in smooth muscle. In: Fregly MJ, Kare MR, eds. The role of salt in cardiovascular hypertension. New York, etc.: Academic Press, 1982: 425-41.
- ⁷⁵ McCarron DA. Low serum concentrations of ionized calcium in patients with hypertension. *N Eng J Med* 1982; 307: 226-8.
- ⁷⁶ Parrott-Garcia M, McCarron DA. Calcium and hypertension. *Nutr Rev* 1984; 42: 205-13.
- ⁷⁷ Karppanen H. Role of electrolytes and digitalis-like activity in hypertension: effects of digitoxin, sodium potassium and magnesium on blood pressure. *Ann Clin Research* 1984; 16(suppl) 43: 62-6.
- ⁷⁸ Voedingsraad. Voeding in relatie tot coronaire hartziekten. 's-Gravenhage: Staatsuitgeverij, 1982.
- ⁷⁹ Ophir O, Peer G, Gilad J, et al. Low blood pressure in vegetarians: the possible role of potassium. *Am J Clin Nutr* 1983; 37: 755-62.
- ⁸⁰ Bulpitt CJ. Cation consumption and blood pressure. *Neth J Med* 1984; 27: 95-100.
- ⁸¹ MacGregor G, De Wardener H. Is a circulating sodium transport inhibitor involved in the pathogenesis of essential hypertension? In: Fregly MJ, Kare MR, eds. The role of salt in cardiovascular hypertension. New York, etc.: Academic Press, 1982: 331-43.
- ⁸² Morgan TO, Fitzgibbon W, Myers JB. The interrelationship between sodium intake, membrane sodium transport and high blood pressure. *Neth J Med* 1984; 27: 101-4.
- ⁸³ Lijnen P, Fagard R, Groeseneken D, et al. Intracellular concentration and transmembrane fluxes of sodium and potassium in erythrocytes of normal male subjects. Effect of family history of hypertension and race. *Neth J Med* 1984; 27: 105-11.
- ⁸⁴ Fujita T, Delea CS, Batter FC. The role of the renin-angiotensin and prostaglandin systems in salt-sensitive and nonsalt-sensitive hypertension in man. In: Fregly MJ, Kare MR, eds. The role of salt in cardiovascular hypertension. New York, etc.: Academic Press, 1982: 207-19.
- ⁸⁵ Dzau VJ, Packer M, Lilly LS, et al. Prostaglandins in severe congestive heart failure. *N Eng J Med* 1984; 310: 347-51.
- ⁸⁶ Haalboom JRE, Struyvenberg A. De regulatie van de kaliumstofwisseling. *Ned Tijdschr Geneesk* 1988; 132: 1475-9.
- ⁸⁷ De Wardener HE, Clarkson EM, Bitensky L, et al. Effect of sodium intake on ability of human plasma to inhibit renal $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -adenosine triphosphate in vitro. *Lancet* 1981; i: 411-2.
- ⁸⁸ MacGregor GA, Smith SJ, Markandu NE, et al. Moderate potassium supplementation in essential hypertension. *Lancet* 1982; ii: 567-70.
- ⁸⁹ Mickelson O, Makdani D, Gill JL, Frank RL. Sodium and potassium intakes and excretions of normal men consuming sodium chloride or a 1:1 mixture of sodium and potassium chlorides. *Am J Clin Nutr* 1977; 30: 2033-40.
- ⁹⁰ Treasure J, Ploth D. Role of dietary potassium in the treatment of hypertension. *Hypertension* 1983; 5: 864-72.
- ⁹¹ Haddy FJ. Dietary sodium and potassium in the genesis, therapy and prevention of hypertension. *J Am Col Nutr* 1987; 6: 261-70.
- ⁹² Luft FC, Miller JZ, Cohen SJ, et al. Heritable aspects of salt sensitivity. *Am J Cardiol* 1988; 61: 1H-6H.
- ⁹³ Tobian L. Dietary salt (sodium) and hypertension. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 2659-62.
- ⁹⁴ Tobian L. The relationship of salt to hypertension. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 2739-48.
- ⁹⁵ Valkenburg HA, Hofman A. Een epidemiologisch onderzoek naar de risico-indicatoren voor hart- en vaatziekten (EPOZ) I + II. *Ned Tijdschr Geneesk* 1980; 124: 183-95.
- ⁹⁶ Page LB. More proof of salt-hypertension link. *JAMA* 1977; 237: 1305-8.
- ⁹⁷ Centraal Bureau voor de Statistiek in samenwerking met de raad voor gezondheidsresearch TNO. Hart- en vaatziekten. Omvang en maatschappelijke betekenis. 's-Gravenhage: Staatsuitgeverij, 1980.
- ⁹⁸ Prior IAM, Evans JG, Hervev HPN, et al. Sodium intake and blood pressure in two Polynesian populations. *N Eng J Med* 1968; 279: 515-20.
- ⁹⁹ Page LB, Damon A, Moellering RC. Antecedents of cardiovascular disease in six Solomon Islands societies. *Circulation* 1974; 51: 1132-46.
- ¹⁰⁰ Anonymous. Arterial hypertension. Geneva: World Health Organization, 1978 (Technical Report Series 628).
- ¹⁰¹ Amery A, Bulpitt C, Fagard R, Staessen J. Does diet matter in hypertension? *Eur Heart J* 1980; 1: 299-308.
- ¹⁰² Simpson FO. Salt and hypertension: a sceptical review of the evidence. *Clin Sci* 1979; 57: 463s-80s.
- ¹⁰³ Swales JD. Dietary salt and hypertension. *Lancet* 1980; i: 1177-9.
- ¹⁰⁴ Van 't Laar A, Birkenhäger WH. Hypertensie en zoutgebruik. In: Querido A, Roos J, red. Controversen in de geneeskunde. Utrecht: Bunge, 1980: 44-56.
- ¹⁰⁵ Elliot P, Marmot M. International studies of salt and blood pressure. *Ann Clin Research* 1984; 16(suppl)43: 67-71.
- ¹⁰⁶ Komachi Y, Shimamoto T. Salt intake and its relationship to blood pressure in Japan. In: Kesteloot H, Joossens JV, eds. Epidemiology of arterial blood pressure. The Hague, etc.: Nijhoff, 1980: 395-400.
- ¹⁰⁷ Sever PS, Peart WS, Gordon D, Beighton P. Blood-pressure and its correlates in urban and tribal Africa. *Lancet* 1980; ii: 60-4.
- ¹⁰⁸ Intersalt Cooperative Research Group. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. *Br Med J* 1988; 297: 319-28.
- ¹⁰⁹ Hofman Z, Löwik MRH, Odink J, Kok FJ. Onderzoek naar de samenhang tussen bloeddruk en mineralenvoorziening bij Nederlandse ouderen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1989; 133: 1791-5.
- ¹¹⁰ Khaw KT, Barrett-Conner E. The association between blood pressure, age, and dietary sodium and potassium: a population study. *Circulation* 1988; 77: 53-61.
- ¹¹¹ Knuiman JT, Hautvast JGAJ, Zwiauer KFM, et al. Blood pressure and excretion of sodium, potassium, calcium and magnesium in 8- and 9- year old boys from 19 European centres. *Eur J Clin Nutr* 1988; 42: 847-55.
- ¹¹² Staessen J, Fagard R, Lijnen P, et al. Salt and blood pressure in Belgium. *J Epidemiol Comm Health* 1981; 35: 256-61.
- ¹¹³ Kromhout D, Bosschieter EB, De Lezenne Coulander C. Potassium, calcium, alcohol intake and blood pressure: the Zutphen Study. *Am J Clin Nutr* 1985; 41: 1299-1304.
- ¹¹⁴ Kesteloot H. Urinary cations and blood pressure - population studies. *Ann Clin Research* 1984; 16(suppl 43): 72-80.
- ¹¹⁵ Kesteloot H, Park BC, Lee CS, et al. A comparative study of blood pressure and sodium intake in Belgium and in Korea. In: Kesteloot H, Joossens JV, eds. Epidemiolo-

- gy of arterial blood pressure. The Hague, etc.: Nijhoff, 1980: 453-70.
- ¹¹⁶ McCarron DA, Morris CD, Henry HJ, Stanton JL. Blood pressure and nutrient intake in the United States. *Science* 1984; 224: 1392-7.
- ¹¹⁷ Kok FJ, Vandenbroucke JP, Van der Heide-Wessel C, Van der Heide RM. Dietary sodium, calcium, and potassium, and blood pressure. *Am J Epidemiol* 1986; 123: 1043-8.
- ¹¹⁸ Sturmans F. *Epidemiologie*. Nijmegen: Dekker & Van de Vegt, 1984.
- ¹¹⁹ Vandenbroucke JP, Hofman A. *Grondslagen der epidemiologie*. Utrecht: Bunge, 1988.
- ¹²⁰ Staessen J, Bulpitt CJ, Fagard R, et al. Salt intake and blood pressure in the general population: a controlled trial in two towns. *J Hypertens* 1988; 6: 965-73.
- ¹²¹ Burnstyn P, Hornall D, Watchorn C. Sodium and potassium intake and blood pressure. *Br Med J* 1980; 289: 537-9.
- ¹²² Hofman A. Blood pressure in childhood. *Epidemiological probes into the aetiology of high blood pressure [Dissertatie]*. Rotterdam, Erasmus Universiteit Rotterdam, 1983.
- ¹²³ Hofman A, Hazebroek A, Valkenburg HA. A randomized trial of sodium intake and blood pressure in new born infants. *JAMA* 1983; 250: 270-3.
- ¹²⁴ Ingelfinger JR. Sodium and blood pressure in infancy [Editorial]. *JAMA* 1983; 250: 389-90.
- ¹²⁵ Cooper R, Van Horn L, Liu K, et al. A randomized trial on the effect of decreased dietary sodium intake on blood pressure in adolescents. *Hypertension* 1984; 2: 361-6.
- ¹²⁶ Morgan T, Carney S, Wilson M. Interrelationship in humans between sodium intake and hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol [Suppl]* 1975; 2: 127-9.
- ¹²⁷ Morgan T. Effect of reduction in salt intake on hypertension. *Am Heart J* 1979; 97: 811-2.
- ¹²⁸ Morgan T, Gillies A, Morgan G, et al. Hypertension treated by salt restriction. *Lancet* 1978; i: 227-30.
- ¹³⁸ MacGregor GA, Markandu ND, Best F, et al. Double-blind randomised crossover trial of moderate sodium restriction in essential hypertension. *Lancet* 1982; ii: 349-54.
- ¹³⁰ Dodson PM, Beevers M, Hallwordt R, et al. Sodium restriction and blood pressure in hypertensive type II diabetics: randomised blind controlled and crossover studies of moderate sodium restriction and sodium supplementation. *Br Med J* 1989; 298: 227-30.
- ¹³¹ Australian National Health and Medical Research Council Dietary Salt Study Management Committee. Fall in blood pressure with modest reduction in dietary salt intake in mild hypertension. *Lancet* 1989; i: 399-402.
- ¹³² Bompiani GD, Cerasola G, Morici ML, et al. Effects of moderate low sodium/high potassium diet on essential hypertension: results of a comparative study. *Int J Clin Pharmacol Therap Toxicol* 1988; 26: 129-32.
- ¹³³ Krishna GG, Miller E, Kapoor S. Increased blood pressure during potassium depletion in normotensive men. *N Engl J Med* 1989; 320: 1177-82.
- ¹³⁴ Khaw KT, Thom S. Randomised double-blind cross-over trial of potassium on blood pressure in normal subjects. *Lancet* 1982; ii: 1127-8.
- ¹³⁵ Siani A, Strazullo P, Russo L, et al. Controlled trial of long term oral potassium supplements in patients with mild hypertension. *Br Med J* 1987; 294: 1453-6.
- ¹³⁶ Johnson NE, Smith EL, Freudenheim JL. Effects on blood pressure of calcium supplementation of women. *Am J Clin Nutr* 1985; 42: 12-7.
- ¹³⁷ Belizan JM, Villar J, Pineda O, et al. Reduction of blood pressure with calcium supplementation in young adults. *JAMA* 1983; 249: 1161-5.
- ¹³⁸ Birkenhäger WH, Geerling J. Het verband tussen zoutgebruik en bloeddruk; fysiologisch model tegenover demografische werkelijkheid. *Ned Tijdschr Geneesk* 1989; 133: 1493-6.
- ¹³⁹ Birkenhäger WH, De Leeuw PW. Farmacotherapie bij lichte en matige hypertensie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1989; 133: 1776-81.
- ¹⁴⁰ O'Brien E, O'Malley K. Overdiagnosing hypertension. A fifth of patients with borderline hypertension may be treated unnecessarily. *Br Med J* 1988; 297: 1211-2.
- ¹⁴¹ Gezondheidsraad. *Advies inzake hypertensie*. 's-Gravenhage: Staatsuitgeverij, 1983.
- ¹⁴² Anonymous. Primary prevention of essential hypertension. Geneva: World Health Organization, 1983 (Technical Report series 689).
- ¹⁴³ Lang CL, Weinberger MH, Miller JZ. Dietary counseling results in effective dietary sodium restriction. *J Am Diet Assoc* 1985; 85: 477-9.
- ¹⁴⁴ Van Binsbergen JJ, Hulshof KFAM, Egger RJ, et al. Natrium, kalium en alledaagse voedingsmiddelen. *Voeding* 1987; 48: 351-6.
- ¹⁴⁵ Kottke TE, Foels JK, Hill C, et al. Perceived palatability of prudent diet: results of a dietary demonstration for physicians. *Prev Med* 1983; 12: 588-94.
- ¹⁴⁶ Heidrich FE, Bergman JJ. Physician knowledge of sodium content of common foods. *J Fam Prac* 1982; 14: 693-7.
- ¹⁴⁷ Van Dusseldorp M, Meeuws H, Van Kessel H, et al. Frequentie van voedingsvragen op het spreekuur van de huisarts. *Ned Tijdschr Geneesk* 1988; 132: 2325-8.
- ¹⁴⁸ Kottke TE, Foels JK, Hill C, et al. Nutrition counseling in private practice: attitudes and activities of family physicians. *Prev Med* 1984; 13: 219-5.
- ¹⁴⁹ Van Binsbergen JJ. Hypertensie. Natrium en kalium, een kwestie van evenwicht. In: Kroes R, Claesen H, Hermus RJJ, Kroonenberg CC, Van Damme J, Van Ree JW, red. *Voeding in de praktijk*. Utrecht: Bohn Scheltema & Holkema, 1989: III-A, 1-21. ■