

# Ingestão de sal e doença cardiovascular.



**Alejandro Santos**

Professor da Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto

## Introdução

Os nossos ancestrais, assim como todos os mamíferos, ingeriram durante milhões de anos uma dieta com o baixo teor de sal presente nos alimentos naturais (menos de 0,5 g/dia de sal ou menos 0,2 g/dia de sódio)<sup>(1)</sup>. O consumo diário de sal em muitos países (incluindo Portugal) oscila entre 9 e 12 g/dia<sup>(2)</sup>. Este nível de consumo é relativamente recente em termos evolutivos, sobrecarregando os sistemas fisiológicos envolvidos na excreção deste excesso de sal por via renal. Uma consequência deste excesso é o aumento progressivo da pressão arterial<sup>(3)</sup>, aumentando o risco de doença cardiovascular [acidente vascular cerebral (AVC), enfarte do miocárdio, insuficiência cardíaca] e de doença renal. Sabemos hoje que uma elevada ingestão de sal pode ter efeitos diretos no AVC<sup>(4)</sup>, na hipertrofia ventricular esquerda (HVE)<sup>(5)</sup>, na evolução da doença renal e proteinúria<sup>(6)</sup>, sendo estes efeitos aditivos mas independentes do efeito do sal na pressão arterial. O consumo excessivo de sal pode estar indiretamente relacionado com a obesidade ao potenciar um maior consumo de refrigerantes açucarados<sup>(7)</sup>, está associado a maior risco de desenvolver cálculos renais e osteoporose<sup>(8)</sup> e parece ser uma causa importante de cancro do estômago<sup>(9)</sup>.

As intervenções no sentido de reduzir o risco de doença cardiovascular a nível populacional devem ter como alvo um fator de risco comum, este deverá ser modificável através de intervenções simples, eficazes e implementáveis em vários contextos e populações<sup>(10)</sup>. A redução da ingestão excessiva de sódio é um alvo atrativo na prevenção da doença cardiovascular, dado o seu efeito na pressão arterial e, que as intervenções promotoras da redução da ingestão de sódio (sob a forma de NaCl) podem ser implementadas a vários níveis (individual, comunitário e político)<sup>(11)</sup>.

Com base na avaliação da melhor informação disponível, no ano 2003 a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomendou para adultos uma ingestão de menos de 2 g/dia de sódio (equivalente a 5g/dia de sal)<sup>(12)</sup>. Mais recentemente a *American Heart Association* publicou um parecer para a população em geral no qual aconselhava a redução da ingestão das cerca de 4 g/dia de sódio para não mais de 1,5 g/dia de sódio (3,75 g/dia de sal)<sup>(11)</sup>. Esta recomendação suscitou viva controvérsia na literatura científica. Neste texto será feita uma pequena revisão sobre algumas das razões da controvérsia sobre o papel da ingestão de sal no risco cardiovascular.

### **Razões de uma controvérsia I: meta-análise de ensaios clínicos controlados sobre a redução de sal na dieta para a prevenção da doença cardiovascular**

No sumário para o público em geral de uma meta-análise de ensaios clínicos controlados sobre a redução de sal na dieta para a prevenção da doença cardiovascular, publicada pela *Cochrane Library* foi referido que: «Diminuir a quantidade de sal não tem benefícios claros na probabilidade de morrer ou de sofrer de doença cardiovascular»<sup>(13)</sup>. O comunicado de imprensa da *Cochrane Library* incluía a seguinte afirmação: «Cortar no sal não diminui a sua probabilidade de morrer»<sup>(14)</sup>. Afirmações desta natureza têm inflamado a discussão sobre este tema, pois foram reproduzidas de forma pouco cuidada por alguma imprensa generalista, o que em nada contribuiu para uma mensagem coerente e equilibrada ao público sobre o papel do excesso de sal na saúde.

Esta meta-análise de Taylor e colaboradores, avaliou ensaios aleatorizados sobre o efeito da redução do sal da dieta na mortalidade total, mortalidade cardiovascular e eventos cardiovasculares, com pelo menos seis meses de seguimento. Foram avaliados sete ensaios com 6250 participantes (665 mortes)<sup>(13)</sup>. Um dos ensaios foi realizado em doentes com insuficiência cardíaca, a sua inclusão nesta meta-análise tem sido muito questionada, uma vez que os participantes apresentavam depleção severa de água e sódio devido ao uso de doses elevadas de diuréticos (250-500 mg de furosemida 2x/dia e 25 mg de espironolactona 1x/dia), 75-150 mg de captopril/dia e restrição de ingestão de líquidos (1000 mL/dia). Durante este tratamento os participantes foram alocados a um grupo com redução da ingestão salina e a um grupo que mantém o consumo habitual<sup>(15)</sup>. Dado que as doses dos diuréticos não foram ajustadas no grupo com restrição de sal, é provável que esta restrição tenha agravado a depleção hidroeletrólítica com consequências desfavoráveis. Os resultados deste trabalho não serão generalizáveis aos indivíduos com insuficiência cardíaca tratados com doses convencionais de diuréticos e bloqueadores-adrenérgicos. Assim, na ausência de outros ensaios clínicos aleatorizados, as recomendações para o tratamento da insuficiência cardíaca devem continuar a encorajar o consumo prudente de sódio e o uso cauteloso e individualizado de diuréticos de forma a garantir a euvolemia<sup>(16)</sup>.

Nos restantes seis ensaios analisados por Taylor e colaboradores, há uma redução sem significado estatístico nos desfechos clínicos (mortalidade geral, mortalidade cardiovascular e eventos cardiovasculares). Esta consistente tendência de redução nos desfechos clínicos parece ter sido desvalorizada na análise realizada pelos autores<sup>(13)</sup>. A ausência de significado estatístico poderá resultar da perda de poder estatístico associado a uma análise separada de ensaios com indivíduos normotensos e hiperten-

sos. He e MacGregor juntaram os dados de normotensos e hipertensos para reanalisar a mesma informação, concluíram que uma redução no consumo de sal de 2,0 a 2,3 g/dia se associava a uma redução significativa de 20 % nos eventos cardiovasculares e a uma redução sem significado estatístico da mortalidade geral (de 5 a 7 %). Esta reanálise dos mesmos dados suporta as atuais recomendações para a redução da ingestão de sal na população em geral<sup>(17)</sup>. A controvérsia sobre a metodologia usada na meta-análise de Taylor e colaboradores continua. Contudo, mesmo aqueles que consideram os métodos e as conclusões dos autores como equilibradas e adequadas aos factos, lembram que a estatística computacional não substitui o raciocínio clínico, nem ultrapassa as limitações metodológicas. Pelo que a polémica permanece em aberto e seriam necessários ensaios randomizados de longa duração para avaliar o impacto da redução de sal na prevenção da doença cardiovascular<sup>(18)</sup>. Estes ensaios envolveriam dezenas de milhares de doentes acarretando enormes limitações logísticas, económicas e éticas (por exemplo, seria ético colocar um grupo de indivíduos em dieta hipersalina por longos períodos de tempo?)<sup>(17)</sup>.

### **Razões de uma controvérsia II: a curva em J do sódio e risco cardiovascular**

A maioria dos estudos observacionais identificaram uma correlação positiva entre a ingestão de sódio e doença cardiovascular, outros não conseguem encontrar essa correlação e, um pequeno número de estudos sugere uma correlação inversa<sup>(19)</sup>. Uma possível explicação para esta inconsistência poderá resultar de uma associação em forma de J entre a ingestão de sódio e o risco cardiovascular. A recomendação há muito implementada para a redução universal da ingestão de sódio, está baseada na capacidade desta alteração na dieta reduzir a pressão arterial. Contudo, é de salientar que alguns ensaios randomizados com restrição na ingestão de sódio encontraram aumentos de atividade da renina plasmática, da secreção de aldosterona, da insulinoresistência, da atividade do sistema nervoso simpático, da colesterolemia e da trigliceridemia. Apesar de alguma controvérsia metodológica nestes ensaios, é possível que as consequências na saúde da restrição de sal dependam de uma rede de efeitos de sentido oposto e não apenas do seu efeito positivo na pressão arterial. Numa revisão recente, Alderman e Cohen<sup>(20)</sup> encontraram 23 estudos observacionais ligando a ingestão de sódio e eventos cardiovasculares (envolvendo mais de 360 000 indivíduos e 26 000 eventos) com resultados contraditórios. Nos indivíduos com uma ingestão média diária de sódio inferior a 4,5 g/dia, a maioria dos estudos encontrou uma correlação inversa da ingestão com os eventos clínicos; nos indivíduos com uma ingestão média diária de sódio superior a 4,5 g/dia, a correlação encontrada entre a ingestão de sódio e os eventos clínicos é direta. Em dois

**«Nas populações com elevado consumo de sal, a redução progressiva da adição de sal aos alimentos ainda representa uma das medidas de alteração do estilo de vida com maior potencial de sucesso numa intervenção populacional.»**

trabalhos foi encontrada uma relação com o formato de curva em J. Adicionalmente, três ensaios aleatorizados em doentes com insuficiência cardíaca, mostraram que o grupo com uma ingestão de sódio de 1,8 g/dia de sódio tinha maior morbidade e mortalidade que o grupo com uma ingestão de 2,8 g/dia de sódio<sup>(20)</sup>. Na mesma época, um estudo aleatorizado realizado em homens taiwaneses reformados residentes em lares, mostrou que no grupo com uma ingestão média de sódio de 3,8 g/dia ( $\pm 9,5$  g/dia de sal) a mortalidade por doença cardiovascular foi 35 % menor do que no grupo com ingestão média de sódio de 5,3 g/dia ( $\pm 13,25$  g/dia de sal). No entanto, é de salientar que no grupo em que se promoveu a restrição salina houve um aumento do consumo de potássio. Assim, não será neste caso possível saber se o resultado observado se deveu à redução do consumo de sódio, ao aumento do consumo de potássio ou a ambos<sup>(21)</sup>. Os efeitos pressores da ingestão de sódio sob a forma de NaCl, podem ser atenuados pela maior ingestão de potássio, assim como, de outros minerais<sup>(22)</sup>. Desta forma, parece ser possível modular a sensibilidade ao sal na hipertensão através da redução da ingestão de sal e/ou do aumento da ingestão de outros minerais.

A análise conjunta dos dados acima apresentados dá suporte à ideia de que a relação entre sódio e doença cardiovascular tem a forma de uma curva em J. Esta análise sugere que a ingestão de sódio abaixo e acima de um intervalo de 2,5 a 6,0 g/dia se associa a um maior risco cardiovascular<sup>(20)</sup>. Aparentemente o «nadir» desta curva em J está num patamar de consumo de 6,25 a 15 g/dia de sal, que é muito superior às atuais recomendações, este dado colide com a ideia da promoção da redução generalizada de ingestão de sódio. Apesar da força destes resultados estar suportada em amostras de grande dimensão, períodos longos de seguimento e cuidada avaliação de eventos, os estudos observacionais apresentam limitações metodológicas. Estas limitações fragilizam a possibilidade de obter conclusões válidas e definitivas. A maioria dos estudos observacionais não foi desenhada com o intuito de esclarecer a relação entre a ingestão de sódio e o risco de doença cardiovascular. A incapacidade de medir adequadamente variáveis fundamentais como a ingestão de sal é frequente. Poucos são os estudos em que se rea-

lizaram colheitas de urina de 24 horas, o que limita a possibilidade de avaliar a relação sódio/DCV e a sua magnitude. A relação entre a ingestão alimentar e a doença cardiovascular no contexto de uma relação de curva em J é de difícil avaliação, dado que uma doença subjacente pode levar o doente a alterar a sua dieta como forma de intervenção terapêutica<sup>(19)</sup>. Esta situação assume maior relevo em estudos com coortes de alto risco, é o caso da coorte de O'Donnell e colaboradores<sup>(23)</sup>; neste estudo os autores determinaram a ingestão de sódio com base na determinação do sódio numa única amostra matinal de urina o que fragiliza os resultados, independentemente da sofisticação da análise. As fragilidades intrínsecas aos estudos observacionais nesta área limitam a força das ilações que se podem obter. A experiência prévia relativa a fatores como o índice de massa corporal, colesterolemia, hipertensão e ingestão de bebidas alcoólicas, sugere que patologias pré-existentes são potenciais confundidores e que estes devem ser considerados na elevação do risco cardiovascular observada na porção mais baixa da curva em J. Os ensaios controlados aleatorizados são os que melhor permitem criar recomendações para a ingestão de sódio; neste contexto foram já realizados mais de 60 ensaios controlados aleatorizados e de 10 meta-análises, sendo que a maioria revela um efeito dose-dependente da redução da ingestão do sódio na pressão arterial, sobretudo nos doentes com a pressão arterial mais elevada<sup>(19)</sup>.

Há cerca de trinta anos surgiu na literatura a descrição feita por Stewart de um fenómeno de curva em J, esse estudo evidenciou um aumento de cinco vezes no risco relativo de enfarte de miocárdio em doentes com hipertensão grave, cuja pressão arterial diastólica (PAD) era reduzida para valores inferiores a 90 mmHg por comparação com aqueles cuja PAD se manteve entre 100 e 109 mmHg<sup>(24)</sup>. Como é óbvio a mortalidade aumentará à medida que a pressão arterial diminui para valores não fisiológicos, chegando a 100 % se a pressão arterial for zero. A questão relevante é saber da existência de uma curva em J dentro de intervalos fisiológicos da pressão arterial. De entre os mecanismos fisiopatológicos envolvidos neste no aumento do risco associado à descida da PA destacam-se deficiente auto-regulação da vasculatura e perfusão coronárias, deficiente extração de oxigénio pelo miocárdio,

agressão isquêmica do miocárdio, etc.<sup>(25, 26)</sup>. Uma intervenção terapêutica agressiva que reduza marcadamente a PAD parece aumentar o risco de eventos cardiovasculares. Assim, podemos especular que este risco se agrave se além da intervenção farmacológica houver uma marcada redução na ingestão de sódio, dado que esta última será potenciadora de redução adicional da pressão arterial.

#### Métodos de avaliação da ingestão de sódio.

A avaliação da ingestão alimentar ou a determinação da excreção urinária são as duas abordagens possíveis para realizar uma estimativa da ingestão de sódio<sup>(2)</sup>. Para qualquer dos métodos será necessário realizar múltiplas avaliações para determinar a ingestão habitual de sódio.

#### Opções metodológicas para avaliação da ingestão de sódio:

**Avaliação da ingestão alimentar** - esta pode ser feita através de questionários de frequência alimentar, inquiridos à ingestão das 24 horas anteriores ou diários alimentares. Estas metodologias têm a vantagem da maior conveniência relativamente à recolha de urina de 24 horas, podem mais facilmente ser aplicadas de forma repetida e permitem identificar as principais fontes de sódio da dieta, assim como, a qualidade geral da mesma. De entre as limitações destes métodos destacam-se o viés de memória, as variações no conteúdo de sódio de alimentos comuns, a impossibilidade de determinar o sal adicionado à mesa ou na preparação culinária e a imprecisão na estimativa do tamanho das porções. Quando comparadas com a recolha de urina de 24 horas estas metodologias habitualmente subestimam a ingestão de sódio.

**Determinação do sódio na urina** - a excreção urinária de sódio de 24 horas é o padrão de referência para a estimativa da ingestão de sódio, com base na premissa de que a 90 a 95 % do sódio ingerido será excretado por via urinária. Como limitações temos a inconveniência do método que resulta frequentemente na recolha incompleta da amostra ao longo das 24 horas e na subavaliação da ingestão de sódio em indivíduos com perdas elevadas de sódio na sudorese. Adicionalmente, em estudos populacionais há dificuldade em recolher amostras de urina de 24 horas num número elevado de indivíduos, permitindo a avaliação de um grande número de eventos cardiovasculares durante um período de seguimento prolongado. Só assim seria possível caracterizar de forma cuidada a natureza e força relação entre a ingestão de sódio e a incidência de doença cardiovascular<sup>(27)</sup>. Uma forma mais simples de avaliar a excreção urinária de sódio consiste em determinar o sódio urinário numa amostra da segunda emissão matinal até 4 horas após acordar, este método foi validado por comparação com a colheita de urina de 24 horas<sup>(28)</sup>

mas não é globalmente aceite como válido pelos especialistas. Por exemplo, o uso de diuréticos da ansa aumenta de forma marcada e transitória a excreção urinária de sódio, pelo que o sódio presente numa amostra única (*spot*) poderá ter grandes flutuações em função do horário de toma do medicamento, reduzindo assim a validade do método<sup>(29)</sup>.

Recentemente um método de avaliação da ingestão de sal por recolha de amostra de urina única (*spot*), mostrou ser útil como ferramenta de promoção da redução da ingestão de sal em doentes em ambulatório de uma consulta de cardiologia<sup>(30)</sup>.

As diferenças metodológicas entre estudos na avaliação da ingestão de sódio dificultam a comparação de resultados. A título de exemplo, os métodos que determinam ingestão alimentar subestimam a ingestão de sódio em comparação com métodos que usam a excreção urinária de sódio. Assim, nos estudos que avaliam apenas a dieta os limites absolutos de ingestão de sódio associados a risco de doença cardiovascular podem ser mais baixos<sup>(27)</sup>.

A quantificação da ingestão de sódio pela avaliação da excreção urinária é simples e relativamente pouco dispendiosa, a sua implementação poderá assumir maior interesse no seguimento das seguintes situações:

- Insuficiência cardíaca necessitando diuréticos;
- hipertensão resistente ou pseudo-resistente;
- familiares em primeiro grau de doentes hipertensos;
- indivíduos sensíveis ao sal;
- não adesão às recomendações alimentares;
- relutância em cumprir uma dieta hipossalina ou;
- doentes a quem não é recomendável o uso de diuréticos tiazídicos (ex: síndrome metabólica, diabéticos) ou;
- relutância na toma de diuréticos devido aos efeitos adversos (ex: impotência)<sup>(31)</sup>.

#### Comentário final

Os dados disponíveis sobre a relação de causalidade entre a elevada ingestão de sal crónica, a hipertensão e a doença cardiovascular são mais robustos do que para qualquer outra variável da dieta. Contudo, uma redução excessiva da pressão arterial em doentes de risco (por via farmacológica e/ou do estilo de vida) pode ter efeitos complexos no risco cardiovascular. Nos doentes de elevado risco cardiovascular a monitorização do equilíbrio hidroelectrolítico assume assim maior relevo. Apesar de concordar com o conceito de curva em J para a ingestão de sódio e risco cardiovascular, os valores apresentados pela literatura como «seguros» estão muito acima do que todo o sólido conhecimento até aqui obtido aconselhava. Assim, a adoção desses patamares de elevado consumo de sal

## Ingestão de sal e doença cardiovascular

seria imprudente. Nas populações com elevado consumo de sal, a redução progressiva da adição de sal aos alimentos ainda representa uma das medidas de alteração do estilo de vida com maior potencial de sucesso numa intervenção populacional. Dado que uma parte elevada do sal por nós ingerido é adicionado pela indústria no processamento, esta deverá ser envolvida na redução do sal adicionado aos alimentos. A adoção de uma dieta mais «natural», rica em hortofrutícolas, poderá ter também um papel importante no equilíbrio do quociente sódio-potássio, além de pela sua maior densidade nutricional contribuir para uma dieta mais equilibrada.

Alejandro Santos

### Referências Bibliográficas

1. He FJ, Macgregor GA. Salt intake, plasma sodium, and worldwide salt reduction [Review]. *Annals of medicine*. 2012; 44 Suppl 1:5127-37
2. Brown IJ, Tzoulaki I, Candeaia V, Elliott P. Salt intakes around the world: implications for public health. *International journal of epidemiology*. 2009; 38(3):791-813
3. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. Intersalt Cooperative Research Group [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Bmj*. 1988; 297(6644):319-28. 1834069.
4. Perry IJ, Beevers DG. Salt intake and stroke: a possible direct effect. *Journal of human hypertension*. 1992; 6(1):23-5
5. Messerli FH, Schmieder RE, Weir MR. Salt. A perpetrator of hypertensive target organ disease? [Review]. *Archives of internal medicine*. 1997; 157(21):2449-52
6. Cianciaruso B, Bellizzi V, Minutolo R, Tavera A, Capuano A, Conte G, et al. Salt intake and renal outcome in patients with progressive renal disease. *Mineral and electrolyte metabolism*. 1998; 24(4):296-301
7. He FJ, Marrero NM, MacGregor GA. Salt intake is related to soft drink consumption in children and adolescents: a link to obesity? [Comparative Study]. *Hypertension*. 2008; 51(3):629-34
8. Cappuccio FP, Kalaitzidis R, Duneclift S, Eastwood JB. Unravelling the links between calcium excretion, salt intake, hypertension, kidney stones and bone metabolism [Review]. *Journal of nephrology*. 2000; 13(3):169-77
9. Joossens JV, Hill MJ, Elliott P, Stamler R, Lesaffre E, Dyer A, et al. Dietary salt, nitrate and stomach cancer mortality in 24 countries. *European Cancer Prevention (ECP) and the INTERSALT Cooperative Research Group* [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *International journal of epidemiology*. 1996; 25(3):494-504
10. Anand SS, Yusuf S. Stemming the global tsunami of cardiovascular disease [Comment]. *Lancet*. 2011; 377(9765):529-32
11. Appel LJ, Frohlich ED, Hall JE, Pearson TA, Sacco RL, Seals DR, et al. The importance of population-wide sodium reduction as a means to prevent cardiovascular disease and stroke: a call to action from the American Heart Association. *Circulation*. 2011; 123(10):1138-43
12. Report of the Joint FAO/WHO Expert Consultation. Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. Geneva: WHO (Technical Report Series, No 916) 2003.13. Taylor RS, Ashton KE, Moxham T, Hooper L, Ebrahim S. Reduced dietary salt for the prevention of cardiovascular disease [Meta-AnalysisReview]. *Cochrane database of systematic reviews*. 2011; (7):CD009217
13. Cutting down on salt doesn't reduce your chance of dying. *The Cochrane Library*; 2011. Disponível em: <http://eu.wiley.com/WileyCDA/PressRelease/pressReleaseId-99517.html>.
14. Paterna S, Gaspare P, Fasullo S, Sarullo FM, Di Pasquale P. Normal-sodium diet compared with low-sodium diet in compensated congestive heart failure: is sodium an old enemy or a new friend? [Randomized Controlled Trial]. *Clinical science*. 2008; 114(3):221-30
15. Arcand J, Newton GE. Dietary sodium reduction in heart failure: a challenge to the Cochrane Review [Comment Letter]. *American journal of hypertension*. 2012; 25(1):19; author reply 20.
16. He FJ, MacGregor GA. Salt reduction lowers cardiovascular risk: meta-analysis of outcome trials. *Lancet*. 2011; 378(9789):380-2
17. Corrao S, Calvo L, Licata G. A methodological look at the controversy about the influence of salt intake on cardiovascular risk [Comment]. *Internal and emergency medicine*. 2012; 7(4):371-3
18. Whelton PK. Urinary sodium and cardiovascular disease risk: informing guidelines for sodium consumption [Comment Editorial]. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2011; 306(20):2262-4.
19. Alderman MH, Cohen HW. Dietary sodium intake and cardiovascular mortality: controversy resolved? *Current hypertension reports*. 2012; 14(3):193-201
20. Chang HY, Hu YW, Yue CS, Wen YW, Yeh WT, Hsu LS, et al. Effect of potassium-enriched salt on cardiovascular mortality and medical expenses of elderly men [Multicenter StudyRandomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. *The American journal of clinical nutrition*. 2006; 83(6):1289-96
21. Kido M, Ando K, Onozato ML, Tojo A, Yoshikawa M, Ogita T, et al. Protective effect of dietary potassium against vascular injury in salt-sensitive hypertension [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Hypertension*. 2008; 51(2):225-31
22. O'Donnell MJ, Yusuf S, Mente A, Gao P, Mann JF, Teo K, et al. Urinary sodium and potassium excretion and risk of cardiovascular events [Multicenter Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2011; 306(20):2229-38
23. Stewart IM. Relation of reduction in pressure to first myocardial infarction in patients receiving treatment for severe hypertension [Comparative Study]. *Lancet*. 1979; 1(8121):861-5
24. Panjath GS, Chaudhari S, Messerli FH. The j-point phenomenon in aggressive therapy of hypertension: new insights [Comparative Study Review]. *Current atherosclerosis reports*. 2012; 14(2):124-9
25. Messerli FH, Panjath GS. The J-curve between blood pressure and coronary artery disease or essential hypertension: exactly how essential? [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009; 54(20):1827-34
26. O'Donnell MJ, Mente A, Smyth A, Yusuf S. Salt intake and cardiovascular disease: why are the data inconsistent? *European heart journal*. 2012; e-pub December 17
27. Kawasaki T, Itoh K, Uezono K, Sasaki H. A simple method for estimating 24 h urinary sodium and potassium excretion from second morning voiding urine specimen in adults. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*. 1993; 20(1):7-14
28. He FJ, MacGregor GA. Cardiovascular disease: salt and cardiovascular risk [Review]. *Nature reviews Nephrology*. 2012; 8(3):134-6
29. Hirota S, Sadanaga T, Mitamura H, Fukuda K. Spot urine-guided salt reduction is effective in Japanese cardiology outpatients. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 2012; 35(11):1069-71
30. Alegria-Ezquerria E, Alegria-Barrero E, Alegria-Barrero A. How to quantify salt intake in certain patients ESC Council for Cardiology Practice. 2012; 10(Nº 24)