

Oslo, 27.04.2015

## Uttalelse fra Nasjonalt råd for ernæring

*Dette er en ekspertvurdering utarbeidet av en arbeidsgruppe nedsatt av Nasjonalt råd for ernæring. Arbeidsgruppen bestod av Erik Arnesen, Jøran Hjelmæsæth, Espen Rostrup, Kjetil Retterstøl og Liv Elin Torheim, alle medlemmer av Nasjonalt råd for ernæring. Arbeidsgruppen startet sitt arbeid 11. mars 2015 og leverte sin endelige uttalelse 27. april 2015.*

## Vurdering av nye studier om saltinntak og helse

### Oppsummering

Nasjonalt råd for ernæring har på vegne av Helsedirektoratet gjort en vurdering av to nye studier om salt og helse – PURE og Health ABC. PURE-studien som ble publisert av O'Donnell og medarbeidere i *New England Journal of Medicine*, var en kohortstudie hvor 100 000 individer ble fulgt i gjennomsnitt i 3,7 år. Resultatene viste en økt risiko for kardiovaskulære hendelser eller død både blant de som hadde lavt og høyt inntak av salt. Health ABC-studien, som ble publisert av Kalogeropoulos og medarbeidere i *JAMA Internal Medicine*, fulgte en kohort på om lag 2600 personer i alderen 71-80 år i 10 år. ABC-studien fant at det ikke var noen signifikant sammenheng mellom inntak av salt og kardiovaskulære hendelser eller dødelighet, selv om tendensen var økt dødelighet blant de med høyt saltinntak. Disse funnene har ledet til spørsmål om gjeldende anbefalinger for inntak av salt i Norge bør endres.

Nasjonalt råd for ernæring har gjennomgått studiene og sett disse i lys av Kostrådene og Nordic Nutrition Recommendations, samt andre, nyere kunnskapsoppsummeringer. Nasjonalt råd for ernærings vurdering er at det er en rekke metodologiske svakheter ved begge studiene. Videre kan et lavt saltinntak, grunnet sykdomsprogresjon eller sårbarhet for sykdom, ha bidratt til det tilsynelatende paradoksale resultatet fra PURE-studien.

***Konklusjon: Dagens saltanbefalinger bygger på totaliteten av det vitenskapelige grunnlaget, fra grunnforskning via kliniske og epidemiologiske studier til systematiske kunnskapsoppsummeringer. Resultatene fra PURE-studien og ABC-studien endrer ikke dette kunnskapsgrunnlaget vesentlig, og dagens anbefalinger om en gradvis reduksjon av saltinntaket i befolkningen til 5 gram per dag på lang sikt, bør opprettholdes. Rapporten under utreder i detalj grunnlaget for denne konklusjonen.***

## Innledning

Et ugunstig kosthold er den risikofaktoren som er vist å gi flest tapte leveår på grunn av tidlig død i Norge<sup>1</sup>. Mye natrium i kostholdet blir rangert som en av de viktigste risikokomponentene i nordmenns kosthold for ikke-smittsomme sykdommer og tidlig død. Ifølge Global Burden of Disease-studien kunne rundt 10 prosent av alle hjerte- og kardødsfall i Norge i 2010 tilskrives et høyt saltinntak<sup>2</sup>.

Høyt blodtrykk er kausalt knyttet til hjerte- og karsykdom<sup>3</sup>. Et høyt saltinntak antas å øke risikoen for hjerte- og karsykdom indirekte gjennom effekter på blodtrykket, men også direkte via strukturelle og funksjonelle effekter på karvegg, nyrer og myokard<sup>4,5</sup>.

### Nyere oversiktsstudier om salt og hjerte- og karsykdom

Evidensgrunnlaget knyttet til saltinntak og helse har imidlertid lenge vært gjenstand for debatt.

Den metodologiske og vitenskapelige kunnskapsinnhenting som ble publisert av Nasjonalt råd for ernæring i 2011<sup>6</sup>, samt Nordic Nutrition Recommendations (NNR 2012)<sup>7</sup>, danner det omfattende grunnlaget for de nasjonale anbefalingene om et begrenset saltinntak. Anbefalingene er videre forankret i den norske NCD-strategien (NCD, Non-Communicable Diseases = ikke-smittsomme sykdommer)<sup>8</sup>.

En metaanalyse fra 2009 av 19 prospektive observasjonsstudier (også referert til i NNR 2012) viste at et relativt høyt saltinntak sammenliknet med et lavt saltinntak (ca. 5 g forskjell) var forbundet med 23 prosent høyere hjerneslaginsidens og 14 prosent høyere insidens av kardiovaskulære hendelser<sup>9</sup>.

Når det gjelder intervensjonsstudier fant Taylor og medarbeidere i en Cochrane-metaanalyse ingen statistisk signifikant effekt av råd om saltreduksjon på risiko for død eller hjerte- og karsykdom da de analyserte deltakere med normalt og høyt blodtrykk separat, noe som av forfatterne ble tilskrevet svak statistisk styrke<sup>10</sup>.

Fe og MacGregor fant derimot, ved å kombinere de samme studiene av personer både med og uten hypertensjon, en signifikant reduksjon i insidensen av hjerte- og kar-hendelser<sup>11</sup>, noe Adler og medarbeidere også fant i en oppdatert Cochrane-analyse (23 % risikoreduksjon for fatale og ikke-fatale hendelser; 95 % konfidensintervall: 37-5 %)<sup>12</sup>. Sistnevnte fant ingen signifikant redusert totaldødelighet av det å gi råd om saltreduksjon. De bemerker at saltreduksjonene i de aktuelle studiene viste seg vanskelig å implementere effektivt, og at intervensjonene «would not be expected to have an effect on the burden of cardiovascular disease commensurate with their costs».

Av intervensjonsstudiene kan særlig resultater fra *Trials of Hypertension Prevention*-studien (TOHP) som ble publisert i 2007 fremheves. TOHP viste blant voksne med prehypertensjon (diastolisk blodtrykk mellom 80-89 mm Hg) at et redusert natriuminntak (fastsatt ved hjelp av gjentatte målinger av 24-timers urinutskillelse av natrium) reduserte risikoen for hypertensjon på kort sikt (36 måneder), og for kardiovaskulære hendelser 10-15 år etter

intervensjonen opphørte<sup>13</sup>. Oppfølgingsstudien av TOHP manglet vel å merke opplysninger om saltinntak etter intervensjonen, og hadde et frafall på rundt 20 prosent.

Nyere systematiske oversiktsstudier med metaanalyser støtter også opp om en lineær sammenheng mellom saltreduksjon og lavere *blodtrykk*, med størst effekt blant pasienter med diagnostisert hypertensjon<sup>2,14</sup>. Selv om blodtrykkseffekten er beskjeden på individnivå, ble det av Mozaffarian og medarbeidere beregnet at 1,65 millioner dødsfall globalt kunne vært forhindret dersom saltinntaket ble redusert til omtrent 5 gram per dag<sup>2</sup>.

NNR 2012 viser også til en eldre gjennomgang (fra 1997) av 20 saltintervensjonsstudier som ikke avdekket evidens for skadelige effekter av moderat saltrestriksjon<sup>15</sup>. Dette samsvarer med en nyere metaanalyse av He, Li og MacGregor<sup>14</sup>.

På den annen side publiserte Graudal og medarbeidere i 2014 en metaanalyse av prospektive kohortstudier med til sammen nesten 275 000 personer, og fant at et «typisk» saltinntak (her definert som 115-215 mmol natrium / 6,6-12,4 g salt) var signifikant forbundet med 14 prosent *lavere* totaldødelighet sammenliknet med både et «lavt» (<6,6 g salt) og «høyt» (>12,4 g salt) saltinntak, med andre ord en U-formet sammenheng<sup>16</sup>.

De inkluderte kohortstudiene hos Graudal et al. var imidlertid i utgangspunktet ikke designet for å vurdere sammenhenger mellom saltinntak og hjerte- og karsykdom eller død, slik at de har metodologiske svakheter knyttet til bl.a. estimering av inntak<sup>17</sup>. Saltinntaket ble i studiene kartlagt kun én gang ved baseline (selvrapportert eller urinutskillelse av natrium), mens oppfølgingstiden varte fra 1 til 15 år. Graudal et al. inkluderte ikke to nyere prospektive studier av Cook et al.<sup>18</sup> og Joosten et al.<sup>19</sup>.

Cook et al. gjorde en analyse av 2974 deltakere i kontrollgruppene i den ovennevnte TOHP-studien<sup>13</sup>, som altså ikke deltok i en av de aktive saltintervensjonsgruppene<sup>18</sup>.

Natriumutskillelse fra mellom 3 og 7 (median 5) 24-timers urinprøver ble brukt som mål på saltinntak. Median natriumutskillelse var per døgn var 3630 mg, 10 prosent utskilte mindre enn 2300 mg (tilsvarer nesten 6 gram salt). Det var en lineær sammenheng mellom natriumutskillelse og hjerte- og karsykdom/kardiovaskulære dødsfall.

I PREVENT-studien fant Joosten et al. en signifikant positiv sammenheng mellom 24-timers natriumutskillelse (to målinger) og koronarsykdom etter omtrent 10 år, men kun blant personer med hypertensjon ved baseline (Hazard Ratio 1,14; 95 % konfidensintervall: 1,01-1,28) og/eller høyere nivåer av NT-ProBNP<sup>a</sup> i blodet (HR 1,16; 95 % KI: 1,03-1,30, uavhengig av blodtrykk)<sup>19</sup>. Ettersom et vedvarende høyt saltinntak ser ut til å være en signifikant etiologisk faktor for utvikling av nettopp hypertensjon, og de fleste i befolkningen kan forvente å få høyt blodtrykk i løpet av livet<sup>20</sup>, kan resultatene fra PREVENT-studien også støtte opp om en generell, befolkningsrettet saltreduksjon.

---

<sup>a</sup> Høyere nivåer av N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels (NT-ProBNP) er en mulig indikasjon på saltsensitivitet (Slagmann et al. *Nephrol Dial Transplant* (2012) 27: 983–990).

I februar 2015 ble den vitenskapelige bakgrunnsrapporten for de kommende amerikanske kostholdsråd offentliggjort. Her opprettholdes fortsatt et mål om et inntak under 2300 mg natrium (5,75 g salt), i konteksten av et sunt kostholdsmønster, for den generelle befolkningen<sup>21</sup>. I et eget kapittel om aktuelle, kontroversielle temaer (natrium, mettet fett og tilsatt sukker), rangerer ekspertkomiteen styrken på evidensgrunnlaget mellom natriuminntak og hjerte- og karsykdom som «moderat».

## Utbredte feilkilder i studier om salt

Ifølge Cobb og medarbeidere<sup>22</sup> er systematiske feil i målinger av saltinntak og muligheter for revers kausalitet elementer som har størst potensial for å skape misvisende resultater.

### Mål på saltinntak

Da omtrent 95 prosent av inntatt natriumklorid utskilles via urin, er døgnmålinger av urin (ideelt sett over flere dager) den aksepterte «gullstandarden» for fastsetting av natriuminntaket<sup>23</sup>.

I observasjonsstudier blir kosthold som regel målt retrospektivt ved hjelp av matvarefrekvensspørreskjemaer (FFQ = Food Frequency Questionnaires) eller 24-timers kostintervjuer (24-timers recall), ofte på bare ett enkelt tidspunkt. Disse metodene valideres i de gjeldende studier mot andre selvrapporteringsmetoder eller med natrium i urin (døgnurin eller spoturin) som en objektiv variabel. Selvrappoert saltinntak kan blant annet mangle viktig informasjon om salt tilsatt ved spisebordet og under matlaging (se tabell 1). Beregninger av saltinntaket kan også bli gjort ut fra utdaterte næringsmiddeltabeller<sup>24</sup>.

Selvrapportering med 24-timers recall og FFQ har vist seg å underestimere saltinntaket med opptil 30 prosent med 24-timers natriumurinutskillelse som referanse<sup>25-27</sup>, og graden av feilrapportering er trolig ikke tilfeldig fordelt. Derimot er dag-til-dag-variasjon en kilde til tilfeldige målefeil, noe som bidrar til å «vri» resultatet mot fravær av sammenheng. Målinger av morgen-/spoturin, én enkelt 24-timersurin, én 24-timers kostholdsrecall eller matdagbøker for én dag kan ha en høy grad av tilfeldige målefeil<sup>22</sup>. Selv om 24-timers urinprøver betegnes som “gullstandarden”, gir heller ikke én måling av 24-timers urin et riktig estimat av det regelmessige, typiske saltinntaket på individnivå. Da det er høy grad av dag-til-dag-variasjon i 24-timers natriumutskillelse, er det nødvendig å måle urin over flere dager. Den daglige natriumutskillelsen følger en *infradian* rytme, nærmere bestemt en ukentlig rytme, ved konstant saltinntak<sup>28</sup>. Natriumutskillelsen har et ukerytmisk endringsmønster som ikke er relatert til saltinntak, men til hormonell variasjon. Natrium i døgnurin ser også ut til å variere med årstid<sup>29</sup>.

Luft og medarbeidere fant at 9 døgnurinprøver måtte til for å fastsette natriuminntaket nokså presist<sup>30</sup>. Liu og medarbeidere fant tidligere at 7-14 målinger av døgnurin var nødvendig, og 14 prøver av morgenurin<sup>31</sup>.

Tabell 1 Oversikt over vanlige metoder for å fastsette saltinntak hos grupper eller individer

Metode	Karakteristikk	Fordeler	Ulemper
<b>Natrium i døgnurin</b>	All urin i 24 timer innsamles av deltakeren selv.	”Gullstandard”	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Belastende for deltaker.</li> <li>• Urinprøver kan være ufullstendige (kan fastslås ved å måle PABA-utskillelse) og vil dermed underestimere inntak.</li> <li>• Fanger ikke opp dag-til-dag-variasjon.</li> </ul>
<b>Natrium i spoturin</b>	Én urinprøve tas på et tilfeldig eller bestemt tidspunkt, f.eks. fastende om morgenen.	Praktisk, rimelig.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reflekterer ikke langtids saltinntak; natriumutskillelse varierer gjennom døgnet, kan påvirkes av når medisiner tas m.m.</li> <li>• Gir tilfeldige målefeil hvis kun én måling tas.</li> </ul>
<b>Matdagbok</b>	Deltakeren registrerer (evt. også veier) alt hun spiser og drikker i én eller flere dager.	Presist. Kostholdet registreres prospektivt, fjerner sannsynligheten for at noe blir glemt. Anses som «gullstandard» av selvrappoterings-verktøy.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Krevende for deltakeren.</li> <li>• Registreringen kan få deltakeren til å endre kostholdet.</li> <li>• Gir tilfeldige målefeil hvis kun én måling tas.</li> </ul>
<b>24-timers intervju</b>	Deltakeren oppgir hva og hvor mye hun har spist de siste 24 timene	Praktisk og rimelig. Ikke avhengig av lese- og skriveevner. Kan gi representative data på gruppenivå.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• «Recall bias»: feilrapportering pga. hukommelse eller føyelighet.</li> <li>• Ikke nødvendigvis representativt for deltakerens typiske kosthold.</li> <li>• Unøyaktige mengdeangivelser. Gir tilfeldige målefeil hvis kun én måling tas.</li> </ul>
<b>Frekvensspørreskjema (FFQ)</b>	Deltakeren oppgir hvor ofte og hvor mye hun spiser (f.eks. porsjoner per uke) av et forhåndsbestemt utvalg av mat- og drikkevarer.	Praktisk, lite inngripende. Kan reflektere typisk kosthold over måneder eller år. Nyttig for å rangere deltakere etter lavere eller høyere inntak og differensiere mellom kostholdsmønstre.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• «Recall bias» (se over).</li> <li>• Unøyaktige mengdeangivelser, bl.a. for bordsalt.</li> <li>• Spørreskjemaet kan mangle spesielle matvarer deltakeren spiser ofte, samt kosttilskudd/medisiner som inneholder natrium. Mer detaljerte spørreskjemaer er mer ubeleilige for respondenten.</li> </ul>

TOHP-studiene<sup>13,18</sup> forsøkte som nevnt å unngå noen av disse svakhetene ved at det ble tatt flere 24-timers urinprøver i løpet av intervensjonene. De som reduserte saltinntaket i TOHP hadde 25 prosent lavere risiko for kardiovaskulære hendelser, og det var en lineær sammenheng mellom natriumutskillelse og hjerte- og karsykdom<sup>18</sup>. Også i den ovennevnte PREVEND-studien ble det tatt flere 24-timers urinprøver for å estimere saltinntak<sup>19</sup>.

### Revers kausalitet

Inkludering av personer med et eksisterende helseproblem gir et høyt potensial for revers kausalitet, dvs. at noen reduserer saltinntaket med eller uten vilje som en følge av sykdom, mens det kan se ut som at de har blitt syke fordi de spiser lite salt. (Denne såkalte «sick quitter»-effekten er også et erkjent problem i f.eks. studier av alkoholforbruk og helse<sup>32</sup> og kosthold og kolesterol<sup>33</sup>).

Et lavt natriuminntak eller lav natriumutskillelse kan være en markør for sykdom og dårlig appetitt. For eksempel spiser mange med hjertesvikt lite, og begrenser også inntaket av salt mat pga. væskeretensjon. Mange som spiser en saltreduert diett har altså bevisst kuttet på saltet fordi de har et helseproblem.

I TOHP-studiene var derimot alle deltakerne friske ved baseline, og de brukte ikke blodtrykksmedisiner, noe som gjør revers kausalitet mindre sannsynlig<sup>13</sup>. Revers kausalitet kan gi inntrykk av en J-formet sammenheng mellom saltinntak og et helseutfall, slik at risikoen ser ut til å være økt blant de med både lave og høye inntak. Selv blodtrykksnivået i seg selv kan i observasjonsstudier ha en J-formet sammenheng med bl.a. hjerteinfarkt og hjerneslag<sup>34,35</sup>.

I en redegjørelse for dette fenomenet av Marschner og medarbeidere<sup>36</sup>, argumenterer de for å tolke en tilsynelatende J-formet sammenheng mellom en risikofaktor og helse kritisk, da en motsatt sammenheng mellom risikofaktoren av interesse og andre risikofaktorer, samt effektmodifikasjon mellom de ulike risikofaktorene, kan gi misvisende resultater. De viser eksempelvis til at blodtrykk og kolesterol er sterkere risikofaktorer hos individer med lavere nivåer av andre risikofaktorer:

*For studies in which a pronounced threshold or J-curve has been observed, confounding and effect modification could provide an explanation consistent with an underlying linear relation.*<sup>36</sup>

### PURE-studien

PURE-studien består av en kohort med over 150 000 personer fra 17 ulike land, inklusive Argentina, Canada, Sør-Afrika og Zimbabwe. I studien som ble publisert i NEJM i 2014<sup>37</sup> var 100 000 individer inkludert, hvorav 42 prosent kom fra Kina. Det primære endepunktet var en kombinasjon av totaldødelighet og alvorlige kardiovaskulære hendelser. Gjennomsnittlig oppfølgingstid var 3,7 år.

Tabell 2. Karakteristikk av deltakerne ved baseline<sup>a</sup>

	Estimert natriumutskillelse		
	< 3,00 g	4-5,99 g (referanse)	6-6,99 g
Andel av populasjonen, %	10,6	45,8	12,1
Estimert natriumutskillelse (g/d)*	2,44 (0,47)	4,93 (0,56)	6,43 (0,29)
Estimert kaliumutskillelse, (g/d)*	1,77 (0,54)	2,15 (0,55)	2,34 (0,58)
Alder (år)*	52 (10)	51 (10)	50 (10)
Menn*	29,6 %	43,2 %	50,4 %
Asiatisk opprinnelse*	33,8 %	47,8 %	59,2 %
Europeere/nord-amerikanere*	31%	18,4 %	12,7 %
INTERHEART risikofaktor-score (fra 0-48)	10,86	10,75	10,69
Hypertensjon*	40 %	40,8 %	44,6 %
LDL-kolesterol (mmol/l)*	3,1	3,0 mmol/L	2,9 mmol/L
HDL-kolesterol (mmol/l)*	1,29	1,20	1,17
Historie med hjerte-karsykdom*	9,2 %	8,5 %	7,3 %
Diabetes*	10,8 %	9,1 %	9,1 %
BMI over 30 kg/m <sup>2</sup> *	17,5 %	18,7 %	18,7 %
Lav fysisk aktivitet*	13 %	14,3 %	14,9 %
Energiinntak (kcal/dag)*	2210 (1015)	2137 (879)	2104 (825)
Frukt og grønt-inntak (g/dag)*	605	517	469
Andel røykere*	16,4 %	18,2 %	21 %
Andel alkoholkonsumenter*	33,5 %	29,7 %	27,6 %
Bruk av betablokkere*	6,1 %	4 %	2,6 %
Bruk av diuretika*	7,5 %	4,5 %	4,5 %
Bruk av kalsiumantagonister*	4,9 %	3,4 %	3,4 %
Bruk av ACE-hemmere*	8,2 %	6,1 %	5,5 %

<sup>a</sup>Kontinuerlige variabler er uttrykt som gjennomsnitt (standardavvik) mens kategoriske variabler er angitt som prosentvise andeler

\* = signifikante forskjeller på tvers av kategorier av natriumutskillelse (p < 0,001).

Saltinntaket ble vurdert ved natriumkonsentrasjonen i én fastende morgenurinprøve. Deretter ble 24-timers natriumutskillelse estimert ved hjelp av Kawasaki-formelen<sup>38</sup>.

Som vist i tabell 2, var det i gruppen med lavest estimert natriumutskillelse ved baseline flere kvinner, færre med asiatisk opprinnelse og flere med europeisk/nord-amerikansk opprinnelse. Denne gruppen hadde også lavest kaliumutskillelse og lavest Na:K-ratio i urin, færre med hypertensjon, høyere LDL-kolesterol, flere med historie med hjerte-karsykdom og diabetes, færre med fedme, færre med lite fysisk aktivitet, høyere energiinntak, høyere frukt

og grønt-inntak, færre røykere, flere alkoholkonsumenter, og flere brukere av bl.a. blodtrykksmedisiner.

Data på energiinntak og frukt og grønt-inntak manglet for 766 deltakere i laveste gruppe, for 2002 deltakere i referansegruppen og 367 i tredje gruppe. Det var også 3-5 ganger flere manglende data på blodtrykk og kolesterol i referansegruppen.

### Resultater

Basert på en tidligere studie av O'Donnell et al.<sup>39</sup> ble natriumutskillelse mellom 4,00 til 5,99 g/dag (tilsvarende ca. 10-15 g salt) brukt som referanse. Gjennomsnittlig estimert 24-timers natriumutskillelse var 4,93 g. Høyere natriumutskillelse var signifikant forbundet med høyere blodtrykk.

I løpet av oppfølgingsperioden på nærmere 4 år var insidensen av alvorlige (major) kardiovaskulære hendelser eller død uansett årsak 3,3 prosent.

Estimert natriumutskillelse på 7 g/dag eller mer sammenliknet med referansekategorien var assosiert med en odds ratio (OR) på 1,15 (95 % konfidensintervall: 1,02-1,30) for kardiovaskulære hendelser eller død, 1,25 (1,07-1,48) for død, 1,16 (1,01-1,34) for kardiovaskulære hendelser, 1,54 (1,21-1,95) for død av kardiovaskulære årsaker og 1,29 (1,02-1,63) for hjerneslag.

Sammenliknet med referansekategorien var estimert natriumutskillelse på 3 g eller mindre (tilsvarende <7,5 g salt) assosiert med OR 1,27 for primærutfallet (95 % KI: 1,12-1,44), 1,38 (1,15-1,66) for død av alle årsaker, 1,30 (1,13-1,50) for en større kardiovaskulær hendelse, 1,77 (1,36-2,31) for død av kardiovaskulære årsaker og 1,37 (1,07-1,76) for slag. Disse sammenhengene forble signifikante etter justering for blodtrykk eller tidligere diagnostisert hypertensjon.

Det var en signifikant interaksjon mellom høyt blodtrykk ved baseline, høy natriumutskillelse og utfall: Risikoen var signifikant høyere blant personer med hypertensjon og estimert Na-utskillelse mellom 6-6,99 g per dag (15-17,5 g salt) og 7 g eller mer, men ikke blant de uten hypertensjon.

O'Donnell et al. gjorde ytterligere analyser for å utforske mulig revers kausalitet, ved å ekskludere deltakere med tidligere hjerte- og karsykdom, kreft og hendelser som skjedde i løpet av de to første årene. Dette endret ikke hovedfunnene.

### Diskusjon

PURE-studien er ikke den første observasjonsstudien som finner en J-formet sammenheng mellom saltinntak og dødelighet eller hjerte-kar-hendelser<sup>16</sup>. Samme forskergruppe har også tidligere publisert en studie med høyrisikopersoner, hvor også estimert 24-timers natriumurin over 7 g/dag eller lavere enn 3 g/dag var forbundet med økt risiko for dødelighet og hjertesvikt sammenliknet med et typisk inntak på 4-5,99 g natrium<sup>39</sup>.



PURE er imidlertid den største av disse, og inkluderte over 100 000 personer fra hele 17 land. Andre styrker ved PURE-studien er den høye graden av oppfølging (95 prosent av deltakerne), samt at forfatterne gjorde flere sensitivitetsanalyser, blant annet for å vurdere potensiell revers kausalitet, noe som ikke endret det samlede resultatet.

Det er allikevel viktig å erkjenne at PURE-studien er én enkeltstudie. Som andre observasjonsstudier er den utsatt for mulig residual konfundering av flere variabler.

Forfatterne rapporterer utfallsrisikoen i følgende kategorier av estimert natriumutskillelse: 1) < 3,00 g/dag, 2) 3,00-3,99 g/dag, 3) 4,00-5,99 g/dag (referansekategori), 4) 6,00-6,99 g/dag og 5)  $\geq 7,00$  g/dag.

Den laveste inntakskategorien omfatter et større spenn enn de andre kategoriene (mellom 0-3 gram), og det er ikke mulig å se om andre kategoriseringer ville endret resultatene. Det er uklart hvorfor O'Donnell et al. har brukt akkurat denne inndelingen, og ikke inndelt natriumutskillelsen etter prosentiler eller noe som har forbindelse med anbefalt inntak. (3 gram natrium/dag tilsvarer gjennomsnittlig selvrapportert inntak blant norske menn i Norkost 3-undersøkelsen (som trolig er underestimert), og 75-prosentilen blant kvinner.)

Gjennomsnittlig estimert 24-timers natriumutskillelse i PURE var 2,44 g i laveste kategori, noe som er litt høyere enn anbefalt inntak (ca. 2,40 g). Færre enn 2 % av deltakerne hadde et inntak <2 g natrium dag. Ifølge Mente et al. hadde 2,1 % av deltakerne et estimert inntak <3 g per dag og 0,2 % et inntak <2,3 g per dag, justert for regresjon mot gjennomsnittet<sup>40</sup>.

Deltakerne som hadde lavest natriumnivåer hadde også lavest kaliumnivåer. Samtidig hadde de et høyere rapportert inntak av frukt og grønnsaker. Som regel er det en motsatt korrelasjon mellom inntak av natrium og kalium, og et høyere inntak av frukt og grønt burde tilsi et høyere kaliuminntak. Dette vekker spørsmål om hva deltakerne faktisk spiste. Det er også mulig at et lavt nivå av både natrium og kalium indikerer et lavere urinvolum. Det må også bemerkes av Kawasaki-formelen er dårlig egnet til å estimere 24-timers kalium.

Metoden for å estimere deltakernes regelmessige saltinntak var heller ikke optimal, og det kan være en kilde til det tilsynelatende paradoksale resultatet<sup>22</sup>.

Bruk av én morgenurinprøve anbefales ikke for å undersøke sammenhenger mellom natriuminntak og helse, blant annet fordi natriumkonsentrasjonen avhenger av urinvolumet, som har høy individuell variasjon<sup>41</sup>. Som nevnt brukte flere av deltakerne som rapporteres å ha et lavt saltinntak vanndrivende medikamenter, noe som kan ha bidratt til lave natriumnivåer i morgenurinen.

Én enkelt morgenurinprøve er sannsynligvis en kilde til tilfeldige målefeil, noe som vil bidra til å svekke en mulig korrelasjon. Mente et al. validerte den estimerte 24-timers natriumutskillelsen ut fra morgenurin med faktiske målinger av 24-timers urin, og fant da at Kawasaki-formelen ga minst bias<sup>42</sup>. O'Donnell et al. har tidligere sammenliknet estimater ved hjelp av Kawasaki-formelen med målt 24-timers natriumutskillelse blant deltakere i PURE, og funnet en korrelasjonskoeffisient på 0,55<sup>39</sup> (en korrelasjonskoeffisient sier riktignok lite om validiteten til en slik formel i forhold til gullstandarden). Men intraindividuell variasjon i

natriumutskillelsen vil bidra til at den sanne sammenhengen med et helseutfall underestimeres ved enkeltmålinger («regression dilution bias»).

O'Donnell et al. har gjort en betydelig innsats for å kontrollere for konfunderende variabler. Samtidig kan revers kausalitet ikke utelukkes. De som spiste minst salt hadde høyest bruk av blodtrykksmedisiner og tidligere hjerte-karsykdom ved baseline, noe som kan indikere at mange reduserte saltinntaket som en følge av sykdom. Sykdomsprosesser eller bruken av blodtrykksmedisiner i lav-salt-gruppen (f.eks. nesten 70 % mer bruk av diuretika) kan ha påvirket urinverdiene.

På grunn av få hendelser totalt kan noen få hendelser som følge av revers kausalitet «blåse opp» sammenhengen mellom lavt saltinntak og dødelighet.

Det er derfor grunn til å være varsom med å tolke de absolutte natriumnivåene som rapporteres av O'Donnell et al., selv om deltakerne kan ha blitt rangert riktig.<sup>43</sup> Selv om morgenurinprøver kan tenkes å fungere godt for å estimere saltinntaket i befolkningen, kan de være mindre egnet for å vurdere sammenhenger med andre endepunkter.

Da natriumutskillelse ble undersøkt kun ved baseline, forteller PURE-studien ikke noe om effekten av et endret saltinntak, eller av det kumulative saltinntaket gjennom livet<sup>44</sup>. O'Donnell et al. understreker derfor selv at deres funn ikke burde/må bli tolket som bevis for at villet/ønsket reduksjon av saltinntaket vil påvirke risikoen for død eller hjerte-karsykdom<sup>37</sup>.

## Health ABC-studien

The Health, Aging and Body Composition Study (Health ABC-studien) av Kalogeropoulos og medarbeidere var en sekundæranalyse av en prospektiv kohortstudie av eldre personer som ble rekruttert mellom 1997 og 1998<sup>45</sup>.

Etter 10 år var det ingen signifikant sammenheng mellom *selvrapportert* saltinntak (målt ved frekvensspørreskjema) og dødelighet, hjerte-karsykdom eller hjertesvikt, men en tendens til høyere dødelighet forbundet med et saltinntak over ca. 5,8 gram/dag (2,3 g natrium) (hazard ratio = 1,15 (95 % konfidensintervall 0,99-1,35)).

Deltakerne var mellom 70 og 79 år ved baseline (gjennomsnitt 74 år), og var tilfeldig utvalgte oppegående mottakere av offentlig sykeforsikring og innbyggere i Pennsylvania og Tennessee. Et matvarefrekvensspørreskjema med 108 matvarer ble utfylt av 99 prosent av deltakerne ett år etter baseline. Spørreskjemaet skulle dekke deltakernes typiske kosthold det foregående året. I studien av Kalogeropoulos et al. ble 63 personer med kjent hjertesvikt og 8 deltakere med usannsynlig lave natriuminntak ekskludert, slik at 2628 ble inkludert i analysen.

Nye tilfeller av hjerte- karsykdom var definert som koronarsykdom (hjerteinfarkt, angina pectoris eller revaskularisering), cerebrovaskulær sykdom (hjerneslag, TIA eller symptomatisk karotisstenose), perifer karsykdom eller kardiovaskulære dødsfall.

Sammenhengen mellom selvrapportert natriuminntak og helseutfall ble analysert med natrium som kontinuerlig og kategorisk variabel. Deltakerne ble inndelt i inntak av <1500, 1500-2300 og >2300 mg natrium per dag. (Et inntak opptil 1500 mg natrium (3,75 g salt) anbefales i dag av American Heart Association, mens 2300 mg (5,75 g salt) er anbefalt maksinntak iht. de offisielle amerikanske (og nordiske) anbefalingene.)

## Resultater

Mediant inntak var 2850 mg natrium for menn, 2320 mg for kvinner. Personer med kjent hypertensjon hadde et lavere inntak, og 291 deltakere (11 prosent) rapporterte inntak <1500 mg natrium per dag.

Assosiasjoner ble kontrollert for blodtrykk, samt alder, kjønn, rase, BMI, røykevaner, fysisk aktivitet m.m. Studien hadde > 80 % styrke til å vise en 20 % økt dødelighet per 1 gram natriuminntak (2,5 g salt).

Dødeligheten økte med 9 prosent per 1 g natrium per dag (95% KI 4-16 %,  $p = 0,001$ ), men sammenhengen mellom natriuminntak (1g) og død ble redusert til 3 prosent etter justering, og var da ikke lenger statistisk signifikant (HR=1,03, 95% KI 0,98-1,09,  $p = 0,27$ ).

Det var en trend mot noe høyere relativ dødelighet blant deltakerne med et natriuminntak >2300 mg/dag sammenliknet med deltakerne med et inntak mellom 1500-2300 mg/ dag (HR =1,15 (95 % KI 0,99-1,35),  $p = 0,07$ ), tilsvarende en omtrent 5 prosent absolutt økt risiko for død.

## Diskusjon

Forfatterne nevner selv at bruken av spørreskjema for å vurdere saltinntak korrelerte svært dårlig (Spearman's rho=0,20) med natrium i døgnurin, slik at den reelle sammenhengen mellom saltinntak og utfallene sannsynligvis ble underestimert.

At så mye som 11 prosent av utvalget spiste mindre enn 1500 mg/dag er overraskende. For å sette dette i perspektiv viste en ny dansk kostholdsundersøkelse at mindre enn én prosent av befolkningen et selvrapportert inntak under 1500 mg<sup>46</sup>. Dette samsvarer med tidligere amerikanske nasjonale kostholdsundersøkelser<sup>47</sup>, og kan gi grunn til å stille spørsmål ved påliteligheten ved resultatene.

Deltakerne i de lavere inntakskategoriene hadde et betydelig, signifikant lavere rapportert kaloriinntak sammenliknet med gruppen med høyere inntak: median 940 kcal per dag i gruppen med <1500 mg natrium, 1400 kcal i gruppen med 1500-2300 mg og 2130 kcal i gruppen med >2300 mg natrium. Samtidig var ikke BMI signifikant forskjellig mellom inntakskategoriene. Dette kan være en indikasjon på at de lavere gruppene systematisk feilrapporterte sitt kosthold. Et lavere energi- og saltinntak hos eldre kan også være en indikator på underliggende sykdom.

Ettersom deltakerne som rapporterte et saltinntak innenfor det anbefalte var mer tilbøyelige til å ha kjent hypertensjon og til å bruke visse blodtrykksmedisiner, kan de heller ikke ekskludere muligheten for revers kausalitet, eller *regression dilution bias* som en følge av at kun én måling av inntaket ble gjort i løpet av en 10-årsperiode. ABC-studiens beskjedne

utvalgsstørrelse og relativt lave statistisk styrke gjør at de negative resultatene ikke sannsynliggjør at et lavt saltinntak er skadelig eller at et høyt saltinntak er ufarlig.

## Konklusjon

Det er Nasjonalt Råd for ernæring sin vurdering at det er betydelige metodesvakheter knyttet til både PURE-studien og Health ABC. Dette har også nylig blitt bemerket av andre forfattere<sup>48,49</sup>.

Det paradoksale resultatet fra PURE-studien og lignende studier kan muligens forklares ved revers kausalitet, dvs. det faktum av sykdom og sykdomsprogresjon er årsaken til et lavt saltinntak, ikke omvendt.

***Dagens saltanbefalinger bygger på totaliteten av det vitenskapelige grunnlaget, fra grunnforskning til kliniske og epidemiologiske studier. Resultatene fra PURE-studien og ABC-studien endrer ikke dette kunnskapsgrunnlaget vesentlig, og dagens anbefalinger om en gradvis reduksjon av saltinntaket i befolkningen til 5 gram per dag på lang sikt, bør opprettholdes.***

## Referanser

1. Norsk sykdomsbyrde: Risiko knyttet til usunt kosthold på topp. Folkehelseinstituttet, 2013. (Accessed 24. mars, 2015, at <http://www.fhi.no/artikler/?id=104056>.)
2. Mozaffarian D, Fahimi S, Singh GM, et al. Global Sodium Consumption and Death from Cardiovascular Causes. *New England Journal of Medicine* 2014;371:624-34.
3. Lieb W, Jansen H, Loley C, et al. Genetic Predisposition to Higher Blood Pressure Increases Coronary Artery Disease Risk. *Hypertension* 2013;61:995-1001.
4. Kotchen TA, Cowley AW, Frohlich ED. Salt in Health and Disease — A Delicate Balance. *New England Journal of Medicine* 2013;368:1229-37.
5. Costa APR, de Paula RCS, Carvalho GF, et al. High sodium intake adversely affects oxidative-inflammatory response, cardiac remodelling and mortality after myocardial infarction. *Atherosclerosis* 2012;222:284-91.
6. Nasjonalt råd for ernæring. Kostråd for å fremme folkehelsen og forebygge kroniske sykdommer: metodologi og vitenskapelig kunnskapsgrunnlag. Oslo: Helsedirektoratet; 2011.
7. Nordisk Ministerråd. Nordic nutrition recommendations 2012: integrating nutrition and physical activity. København: Nordisk Ministerråd; 2014.
8. Helse- og omsorgsdepartementet. NCD-strategi 2013-2017 For forebygging, diagnostisering, behandling og rehabilitering av fire ikke-smittsomme folkesykdommer; hjerte- og karsykdommer, diabetes, kols og kreft. Oslo: Helse- og omsorgsdepartementet; 2013.
9. Strazzullo P, D'Elia L, Kandala N-B, Cappuccio FP. Salt intake, stroke, and cardiovascular disease: meta-analysis of prospective studies. *BMJ* 2009;339.
10. Taylor RS, Ashton KE, Moxham T, Hooper L, Ebrahim S. Reduced dietary salt for the prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011.
11. He FJ, MacGregor GA. Salt reduction lowers cardiovascular risk: meta-analysis of outcome trials. *The Lancet* 2011;378:380-2.
12. Adler AJ, Taylor F, Martin N, Gottlieb S, Taylor RS, Ebrahim S. Reduced dietary salt for the prevention of cardiovascular disease (review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014.
13. Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E, et al. Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). *BMJ* 2007;334:885-8.

14. Bhutta ZA, Das JK, Rizvi A, et al. Evidence-based interventions for improvement of maternal and child nutrition: what can be done and at what cost? *Lancet* 2013;382:452-77.
15. Kumanyika SK, Cutler JA. Dietary sodium reduction: is there cause for concern? *Journal of the American College of Nutrition* 1997;16:192-203.
16. Graudal N, Jürgens G, Baslund B, Alderman MH. Compared with usual sodium intake, low- and excessive-sodium diets are associated with increased mortality: a meta-analysis. *American Journal of Hypertension* 2014;27:1129-37.
17. Whelton PK, Appel LJ. Sodium and Cardiovascular Disease: What the Data Show. *American Journal of Hypertension* 2014;27:1143-5.
18. Cook NR, Appel LJ, Whelton PK. Lower Levels of Sodium Intake and Reduced Cardiovascular Risk. *Circulation* 2014;129:981-9.
19. Joosten MM, Gansevoort RT, Mukamal KJ, et al. Sodium Excretion and Risk of Developing Coronary Heart Disease. *Circulation* 2014;129:1121-8.
20. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. *JAMA* 2002;287:1003-10.
21. Dietary Guidelines Advisory Committee. Scientific Report of the 2015 Dietary Guidelines Advisory Committee. Washington DC: DHHS/USDA; 2015.
22. Cobb LK, Anderson CAM, Elliott P, et al. Methodological Issues in Cohort Studies That Relate Sodium Intake to Cardiovascular Disease Outcomes: A Science Advisory From the American Heart Association. *Circulation* 2014;129:1173-86.
23. van Dam RM, Hunter D. Biochemical indicators of dietary intake. In: Willett WC, ed. *Nutritional Epidemiology*. 3. ed. Oxford: Oxford University Press; 2012:150-212.
24. Willett W. Food Frequency Methods. In: Willett W, ed. *Nutritional Epidemiology*. Oxford: Oxford University Press; 2012:70-95.
25. Espeland MA, Kumanyika SK, Wilson AC, et al. Statistical issues in analyzing 24-hour dietary recall and 24-hour urine collection data for sodium and potassium intakes. *American Journal of Epidemiology* 2001;153:996-1006.
26. Whelton PK, Appel LJ, Sacco RL, et al. Sodium, Blood Pressure, and Cardiovascular Disease: Further Evidence Supporting the American Heart Association Sodium Reduction Recommendations. *Circulation* 2012;126:2880-9.
27. Freedman LS, Commins JM, Moler JE, et al. Pooled results from 5 validation studies of dietary self-report instruments using recovery biomarkers for potassium and sodium intake. *American Journal of Epidemiology* 2015;181:473-87.
28. Rakova N, Jüttner K, Dahlmann A, et al. Long-Term Space Flight Simulation Reveals Infradian Rhythmicity in Human Na<sup>+</sup> Balance. *Cell Metabolism* 2013;17:125-31.
29. Holbrook JT, Patterson KY, Bodner JE, et al. Sodium and potassium intake and balance in adults consuming self-selected diets. *American Journal of Clinical Nutrition* 1984;40:789-93.
30. Luft FC, Fineberg NS, Sloan RS. Estimating dietary sodium intake in individuals receiving a randomly fluctuating intake. *Hypertension* 1982;4:805-8.
31. Liu K, Dyer AR, Cooper RS, Stamler R, Stamler J. Can overnight urine replace 24-hour urine collection to assess salt intake? *Hypertension* 1979;1:529-36.
32. Fillmore KM, Stockwell T, Chikritzhs T, Bostrom A, Kerr W. Moderate Alcohol Use and Reduced Mortality Risk: Systematic Error in Prospective Studies and New Hypotheses. *Annals of Epidemiology* 2007;17:S16-23.
33. Shekelle RB, Stamler J, Paul O, Shryock AM, Liu S, Lepper M. Dietary lipids and serum cholesterol level: change in diet confounds the cross-sectional association. *American Journal of Epidemiology* 1982;115:506-14.
34. Port S, Demer L, Jennrich R, Walter D, Garfinkel A. Systolic blood pressure and mortality. *The Lancet* 2000;355:175-80.
35. Mancia G, Grassi G. Aggressive Blood Pressure Lowering Is Dangerous: The J-Curve. Pro side of the argument. *Hypertension* 2014;63:29-36.

36. Marschner IC, Simes RJ, Keech A. Biases in the Identification of Risk Factor Thresholds and J-Curves. *American Journal of Epidemiology* 2007;166:824-31.
37. O'Donnell MJ, Mente A, Rangarajan S, et al. Urinary sodium and potassium excretion, mortality, and cardiovascular events. *New England Journal of Medicine* 2014;371:612-23.
38. 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;20:7-14.
39. O'Donnell MJ, Yusuf S, Mente A, et al. Urinary sodium and potassium excretion and risk of cardiovascular events. *JAMA* 2011;306:2229-38.
40. Mente A, O'Donnell MJ, Rangarajan S, et al. Association of Urinary Sodium and Potassium Excretion with Blood Pressure. *New England Journal of Medicine* 2014;371:601-11.
41. WHO/PAHO Regional Expert Group for Cardiovascular Disease Prevention through Population-wide Dietary Salt Reduction. Protocol for Population Level Sodium Determination in 24-Hour Urine Samples. 2010.
42. Mente A, O'Donnell MJ, Dagenais G, et al. Validation and comparison of three formulae to estimate sodium and potassium excretion from a single morning fasting urine compared to 24-h measures in 11 countries. *Journal of Hypertension* 2014;32:1005-15.
43. Institute of Medicine, Committee on the Consequences of Sodium Reduction in Populations. Sodium Intake in Populations: Assessment of evidence. Washington DC: National Academies Press; 2013.
44. Reinikainen J, Laatikainen T, Karvanen J, Tolonen H. Lifetime cumulative risk factors predict cardiovascular disease mortality in a 50-year follow-up study in Finland. *International Journal of Epidemiology* 2015;44:108-16.
45. Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, Murphy RA, et al. Dietary Sodium Content, Mortality, and Risk for Cardiovascular Events in Older Adults. *JAMA Internal Medicine* 2015;175:410-9.
46. Pedersen AN, Christensen T, Matthiessen J, et al. Danskernes kostvaner 2011-2013. Søborg: DTU Fødevareinstituttet; 2015.
47. Cogswell ME, Zhang Z, Carriquiry AL, et al. Sodium and potassium intakes among US adults: NHANES 2003–2008. *American Journal of Clinical Nutrition* 2012;96:647-57.
48. Campbell N, L'Abbe MR, McHenry EW. Too much focus on low-quality science? *CMAJ* 2015;187:131-2.
49. Campbell NRC, Lackland DT, Niebylski ML, Nilsson PM. Is Reducing Dietary Sodium Controversial? Is It the Conduct of Studies With Flawed Research Methods That Is Controversial? A Perspective From the World Hypertension League Executive Committee. *The Journal of Clinical Hypertension* 2015;17:85-6.