

## Rassegna

# Sale e ipertensione: un approccio filogenetico

### RIASSUNTO

Verosimilmente i nostri antenati cacciatori-raccoglitori sopravvivevano con un introito di sale molto limitato. Ancora oggi i membri di comunità rurali primitive che si trasferiscono in ambienti urbani aumentano l'assunzione di sale e, fra loro, gli individui sensibili al sale vanno soggetti a un aumento della pressione arteriosa correlato all'età, fino a sviluppare ipertensione. Questo articolo passa in rassegna le nostre conoscenze sui meccanismi fisiologici di eliminazione del sale e sulla regolazione del volume plasmatico, sul consumo del sale nell'evoluzione umana, sull'assunzione di sale in relazione alla prevalenza dell'ipertensione e sui risultati degli interventi finalizzati a diminuire entrambi. Infine, si discutono le attuali ipotesi sui meccanismi di pressione selettiva che possono aver favorito lo sviluppo di un genotipo sensibile al sale e allo sviluppo di ipertensione. Come geni "parsimoniosi" (*thrifty*), possono aver sostenuto i risparmiatori di energia in tempi di carestia, ma ora causano obesità e diabete di tipo 2, altri geni "assetati" (*thirsty*), agendo sulla ritenzione di sale e acqua, potrebbero avere favorito nel passato il superamento di situazioni di deplezione di volume, specialmente quando combinate a stress di varia origine, ma essere oggi causa di ipertensione e dei relativi danni d'organo nell'età post-riproduttiva.

### SUMMARY

*A phylogenetic approach to salt and hypertension*  
*Our hunting-gathering ancestors may have survived on a limited salt intake. Today's rural dwellers, when they move to urban environments, increase salt intake and the salt-sensitive among them become prone to age-related increase in blood pressure and hypertension. This review deals with the current knowledge of the mechanisms regulating salt disposal and plasma volume, salt consumption in human evolution, salt intake and prevalence of hypertension and the outcome of interventions aimed at modulating both. Finally, it discusses hypotheses on selective pressure that may have favored the emergence of a salt sensitive, hypertensive genotype. Similarly to "thrifty" genes, which supported energy savers in times of scarcity but may now be causing obesity and type 2 diabetes, "thirsty" genes, by acting on salt and water retention, might have helped individuals survive the challenge of volume-depleting illnesses, especially when combined with stress-inducing situations, but may now cause high blood pressure and related target-organ damage in the post-reproductive age.*

**M. Porta<sup>1</sup>, M. Tomellini<sup>1</sup>, E. Borgo<sup>1</sup>,  
A. Brescianini<sup>1</sup>, A. Lev-Ran<sup>2\*</sup>**

<sup>1</sup> Dipartimento di Medicina Interna, Università di Torino;  
<sup>2</sup> Maccabi Health Services, Petah-Tikva, Israel

Corrispondenza: prof. Massimo Porta, Dipartimento  
di Medicina Interna, Università di Torino, corso AM  
Dogliotti 14, 10126 Torino  
e-mail: massimo.porta@unito.it

G It Diabetol Metab 2006;26:18-34

*Pervenuto in Redazione il 19-10-2005*  
*Accettato per la pubblicazione l'8-11-2005*

Parole chiave: ipertensione, sensibilità al sale, sodio,  
potassio, stile di vita, evoluzione

Key words: hypertension, salt-sensitivity, sodium,  
potassium, lifestyle, evolution

*\* Arye Lev-Ran è purtroppo deceduto durante la  
preparazione di questa rassegna, che è dedicata alla  
sua memoria.*

## Introduzione

“...il sale della tua alleanza con Dio; con ogni tua offerta  
dovrai portare sale”  
*Levitico 2: 13*

“...voi siete il sale della terra”  
*Matteo 5: 13*

“La natura umana è un prodotto delle nostre storie,  
biologiche e culturali”  
*Paul R. Ehrlich. Human Natures 2002, p. 270*

Le odierne conoscenze sul consumo di sale nell'evoluzione umana e le osservazioni sulle tribù “primitive” contemporanee, suggeriscono che gli individui dediti alla caccia e alla raccolta del cibo sopravvivono con poco sale e non sviluppano ipertensione. Quando gli abitanti delle campagne si trasferiscono in ambienti urbani, aumentano la loro assunzione di sale e, tra questi, le persone sensibili al sale vanno soggette a un aumento della pressione arteriosa (PA) correlato con l'età e all'ipertensione. Peraltro, i meccanismi che determinano ipertensione nell'età più avanzata devono ancora essere chiariti.

## Regolazione del bilancio di sodio e acqua

Il sale non è un nutriente organico. Se introdotti nella dieta in quantità eccessive, gli zuccheri, i grassi e le proteine vengono trasformati in glicogeno o grasso, ma il sale non può essere immagazzinato. Gli esseri umani non hanno bisogno di zucchero e hanno vissuto senza di esso durante la preistoria e la maggior parte della storia di cui abbiamo memoria scritta. Possono vivere con pochissimi o nessun carboidrato (come nel caso degli Esquimesi – Inuit) e quasi senza grassi (con riso e soia), ma non possono sopravvivere senza sale. È un fatto talmente basilare della vita che il sale è considerato come degno di lode nei libri sacri di tutte le religioni.

L'organismo animale mantiene la concentrazione degli elettroliti entro limiti molto stretti, compensando l'ampia variabilità nell'introduzione e nella perdita di sale modulando direttamente l'escrezione del sodio e secernendo ormoni regolatori di sale e acqua. La concentrazione del sodio nei fluidi extracellulari rimane notevolmente stabile, indipendentemente dal consumo, cosa che presuppone efficaci meccanismi di eliminazione. L'organismo di un individuo medio contiene da 60 a 80 g di sodio, che viene espulso, occasionalmente in grandi quantità, con le feci (specialmente nelle diarree gravi, come il colera), il sudore e il latte. Un litro di fluidi eliminati con la perspiratio dovrebbe essere reintegrato con 2-7 g di sale supplementare. Comunque, tutto ciò è di poco conto in confronto all'escrezione urinaria del sodio, che è estrema-

mente variabile e può modificarsi secondo le circostanze da quantità trascurabili a oltre 600 mmol/die (36 g/die). Il sodio è filtrato liberamente dal glomerulo e riassorbito, ma non secreto, a livello del tubulo. Se si aumenta sperimentalmente l'assunzione di sodio, nel giro di 2 o 3 giorni l'incremento risulta bilanciato da un aumento di escrezione, con il raggiungimento di un nuovo equilibrio.

Le arterie glomerulari afferenti ed efferenti sono riccamente innervate da fibre adrenergiche  $\alpha_1$ . Il tono simpatico è abbastanza basso a riposo, ma la sua attivazione in presenza di un ridotto volume plasmatico (per esempio nella diarrea) porta a vasocostrizione e a una ridotta filtrazione di sodio e acqua.

Il sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAS) gioca un ruolo fondamentale in questi meccanismi (Fig. 1). L'angiotensina II è un potente vasocostrittore sistemico che, nel rene, agisce più sulle arteriole glomerulari efferenti che su quelle afferenti. Di conseguenza, essa può ridurre il flusso plasmatico renale aumentando la pressione di filtrazione. Agendo sui recettori centrali, essa stimola anche la sete e l'appetito per il sale<sup>1</sup>. I livelli di angiotensina II sono regolati dalla renina, che è secreta dalle cellule iuxtaglomerulari della macula densa ed è a sua volta soggetta a complicati meccanismi regolatori. Le stesse cellule iuxtaglomerulari agiscono come barocettori intrarenali, secernendo renina quando la pressione di perfusione diminuisce e inibendone il rilascio quando la pressione aumenta. La secrezione di renina è inibita da angiotensina II, ormone antidiuretico, potassio e calcio plasmatici e dalle concentrazioni tubulari di sodio e cloruro, ed è invece stimolata dall'attività simpatica tramite la costrizione delle arteriole afferenti. Noradrenalina e angiotensina II interagiscono rinforzandosi reciprocamente con un feedback positivo. La prima, attraverso i beta-recettori, può direttamente attivare il rilascio di renina e l'angiotensina II, a sua volta, facilita il rilascio di noradrenalina dalla midollare surrenale e dalle fibre pregangliari.

La regolazione a lungo termine dell'escrezione di sodio dipende più dalla modulazione del riassorbimento tubulare che dalla filtrazione. Quando, provocando una stenosi dell'arteria renale, il tasso di filtrazione glomerulare viene sperimentalmente diminuito del 25%, il riassorbimento tubulare diminuisce all'incirca dello stesso ordine di grandezza. I meccanismi di questo equilibrio glomerulotubulare sono intrarenali, poiché il fenomeno può essere dimostrato nel rene isolato.

Il principale controllore del riassorbimento tubulare è l'aldosterone, che media il riassorbimento del 2% di tutto il sodio filtrato. Benché apparentemente insignificante, se si considerano gli enormi volumi filtrati dal rene, ciò corrisponde a circa 520 mmol o 30 g al giorno, ovvero da 3 a 5 volte l'ammontare ingerito nella nostra dieta ricca di sale. È interessante osservare che l'aldosterone controlla il trasporto di sodio anche a livello delle ghiandole sudoripare e salivari e nell'epitelio intestinale. La sintesi dell'aldosterone è regolata dall'angio-



modo soddisfacente con questa dieta, senza cereali e prodotti del latte. Dal momento che il contenuto di grasso nella carne degli animali selvatici è soltanto da 1/7 a 1/10 rispetto a quella degli animali di allevamento, i nostri predecessori mangiavano più carne, ma soltanto metà dei grassi animali rispetto a quanto facciamo noi oggi. Allo stesso tempo, la loro dieta conteneva solo una frazione del sale che noi consumiamo oggi<sup>3</sup>, dal momento che il rapporto globale potassio/sodio era circa 16:1.

Il controllo del fuoco fu ottenuto circa 200.000 anni fa e la possibilità di cottura espanse enormemente la gamma degli alimenti consumabili, dal momento che bollire e arrostiti i cibi li rendeva più facili da digerire e neutralizzava le eventuali tossine in essi contenute. Le grandi scimmie antropomorfe sono esclusivamente o prevalentemente erbivore, cosa che richiede un colon più lungo, e nella lunga storia della caccia la lunghezza dell'intestino umano è diminuita. L'evoluzione continua ancora e oggi l'intestino cieco umano è più corto di quello delle mummie Egizie di soltanto qualche migliaio di anni fa<sup>4</sup>. Alcuni autori ritengono che il consumo di carne sia indirettamente collegato anche alla crescita del cervello. Infatti, per la digestione della carne è sufficiente un intestino più corto, che a sua volta significa meno consumo di energia, che rimaneva disponibile per il cervello, dal metabolismo estremamente attivo<sup>5</sup>. Il cervello umano, in effetti, ha raggiunto le dimensioni attuali circa 100.000 anni fa<sup>6</sup>.

La "rivoluzione agricola" ha poi avuto luogo circa 10.000 anni fa. I grandi animali rappresentavano una selvaggina facile da cacciare e, benché dotati di armi primitive, gli esseri umani ne avevano lentamente ma costantemente causato l'estinzione in molte aree, come il Nord America e la Nuova Guinea. Una delle spiegazioni proposte sull'origine dell'agricoltura è che cacciare la piccola selvaggina non fosse remunerativo dal punto di vista energetico e nutrizionale. È anche possibile che la crescente popolazione non potesse più mantenersi solo cacciando e raccogliendo oppure ancora che nessuna delle due ipotesi precedenti rappresentasse un fattore determinante, ma che sia piuttosto intervenuto qualche altro fattore fortuito e decisivo, come la semina e il raccolto di semi di grano primitivi. Nella Mezzaluna Fertile (Medio Oriente) i semi del farro erano già usati 10.000 anni fa. Da allora, in molte aree, mentre i cacciatori-raccoglitori continuavano ad attraversare periodicamente situazioni di carenza di cibo, gli agricoltori-allevatori si vennero a trovare in condizioni relativamente migliori.

L'agricoltura produsse sovrappopolazione e migrazioni di gruppi di individui che si stabilivano in luoghi diversi. Il cambiamento climatico avvenuto nel Medio Oriente circa 13.000 anni fa allargò considerevolmente le aree degli ampi terreni dove i vegetali autoctoni potevano essere prima selezionati, poi raccolti e infine seminati. Generalmente, una selezione di semi casuale produceva qualità con infiorescenze più grandi e diritte che non si frantumavano ed erano più adat-

te e vantaggiose. In Oriente, questo processo durò poche centinaia di anni e fu rapidamente seguito in meno di un migliaio di anni (8000-9000 anni fa) dall'addomesticamento di capre, maiali, pecore e, più tardi, mucche che fornivano carne, in quanto il latte non veniva consumato. Alcune aree del mondo subirono un processo simile, benché più lento, in altre non c'erano animali adatti all'addomesticamento e, in altri ancora, la pesca rimase il principale mezzo di sussistenza. In generale, comunque, il genere umano si spostò verso l'agricoltura e l'allevamento. Vivere in un luogo stanziale permise lo sviluppo della tecnologia, dagli attrezzi per l'agricoltura ai sistemi d'irrigazione. Da questo punto, specialmente lungo i grandi fiumi, il passo fu breve verso le civiltà fluviali, senza le quali l'irrigazione in larga scala era inimmaginabile.

I benefici furono alterni. Una vita stanziale significava anche infestazioni e inquinamento delle fonti d'acqua. Alimentare i bambini con pappe di cereali coltivati ne affrettò lo svezzamento, ma deteriorò l'alimentazione e aumentò la mortalità infantile. Lo svezzamento precoce fu accompagnato da anticipo del menarca, aumento della fertilità e ulteriore sovrappopolazione. La monocoltura praticata nella maggior parte degli insediamenti non poteva fornire tutti gli aminoacidi e le vitamine necessari. L'addomesticamento degli animali e l'affollamento eccessivo favorirono la diffusione di microrganismi patogeni e così le malattie trasmissibili, epidemiche ed endemiche divennero un flagello. In breve, benché l'apporto di cibo fosse diventato in qualche modo più costante, emersero altri fattori svantaggiosi. Il risultato fu che la gente non viveva più a lungo. Dall'Età della Pietra al diciottesimo secolo, l'aspettativa di vita era passata soltanto da 25 a 35 anni. Nel 1900, l'aspettativa media di vita negli Stati Uniti era ancora da 45 a 50 anni e soltanto all'inizio del ventesimo secolo ha cominciato ad alzarsi agli attuali, mai raggiunti in precedenza, 77-80 anni previsti nei ricchi Paesi del G7<sup>7</sup>. Inoltre, la popolazione perse circa 15 centimetri in altezza media rispetto a quella dei nostri antenati cacciatori-raccoglitori<sup>3</sup>. Solo alla fine del ventesimo secolo l'altezza media degli Europei è ritornata al livello dei cacciatori-raccoglitori di 10.000 e più anni fa<sup>8</sup>. In altre aree, l'espansione delle aree coltivate in permanenza causò deforestazione, erosione del suolo, declino della produttività e una netta diminuzione nella popolazione locale. La Polinesia è un esempio tipico<sup>9</sup>, ma l'esaurimento delle risorse e il conseguente collasso economico furono anche il destino della Mesopotamia, dell'antica Grecia e dell'antico territorio Maya. A ogni buon conto, globalmente, la popolazione crebbe. È stato stimato che al tempo della rivoluzione agricola ci fossero soltanto da 5 a 15 milioni di uomini nel mondo, mentre, circa 2000 anni fa, la popolazione globale avesse raggiunto i 250 milioni<sup>9</sup>.

E queste considerazioni ci portano al problema del sale. L'uomo è un mammifero, ma gli altri mammiferi non accendono il fuoco, né lo mantengono acceso o cucinano. Cosa ancora

più importante, i carnivori di solito non raccolgono e non conservano il cibo deperibile per l'indomani. Una leonessa non uccide più di quello che può mangiare con i suoi cuccioli. Gli umani, al contrario, hanno imparato non solo come uccidere, ma anche come conservare e preservare la carne preziosa per l'indomani e per il giorno dopo ancora. A questo fine, tranne che alle estreme latitudini del nord, salare il cibo rappresentava la sola possibilità, benché un aumentato introito di sale portasse inevitabilmente ad alterare il rapporto sodio/potassio stabilitosi filogeneticamente. Niente sale voleva dire carne marcia. Niente sale significava niente formaggio. Il sale divenne una necessità.

La produzione del sale era un'attività quasi agricola. Il sale veniva "raccolto" e ottenuto dall'acqua di mare o salmastra tramite evaporazione solare o mediante bollitura. I Maya nello Yucatan usavano l'evaporazione 2000 anni fa. Le popolazioni che avevano accesso a rocce ricche di sali (come nelle montagne dei Carpazi) erano più fortunate. Per secoli innumerevoli il sale fu una delle principali merci nel commercio. Lo scambio estensivo attraverso il Sahara di sale con oro e schiavi era già sviluppato nei tempi antichi. Gerico, probabilmente, era il sito di un commercio di sale già 10.000 anni fa. Già gli antichi Egizi conservavano con il sale la carne e il pesce affumicati. La scoperta di vecchie strutture nelle Alpi Austriache dimostra che i Celti avevano una fiorente industria del sale 3000 anni fa. La carne salata era una loro specialità, di cui più tardi si appropriarono i Romani, che mangiavano essi stessi cibo molto salato<sup>10,11</sup>. Benché il sale come tale non fosse usato dai Romani, essi, come i Greci, usavano il "garum" in tutta la loro cucina, la cui preparazione dal pesce richiedeva molto sale<sup>12</sup>. Fino alla scoperta della salatura, il burro era una rara ghiottoneria che irrancidiva rapidamente. Poi arrivò il manzo conservato sotto sale (in inglese *corned* dove *corn* significa piccoli granuli, in questo caso cristalli di sale), preparato magistralmente soprattutto dagli Irlandesi. Ma il prodotto salato più importante era il pesce, consumato da un capo all'altro dell'impero Romano, con un contributo significativo dei Baschi. Gli Svedesi avevano molto pesce, ma non sale locale. Da quando l'aringa, e più tardi il merluzzo, divennero importanti nell'Europa cattolica, specialmente per il Venerdì, giorno di magro, il sale iniziò a essere importato. L'aringa salata fu inventata soltanto nel quattordicesimo secolo. Un altro prodotto salato, già ben noto ai Romani, era il cavolo (i crauti). Catone, che visse circa 80 anni ed ebbe 28 figli, attribuiva la sua longevità al fatto di mangiare cavolo con sale e aceto e, in un'epoca in cui l'aspettativa di vita era breve, il suo consiglio era preso molto seriamente<sup>11</sup>. Alcuni secoli fa il cibo inglese era talmente salato che la pancetta doveva essere risciacquata prima dell'uso. Nelle ricette medievali, l'uso del sale era frequentemente omissis<sup>13</sup> perché dato per sottinteso. Quasi impercettibilmente, il consumo di sale sta ora diminuendo ed è oggi soltanto la metà rispetto a 200 anni

fa. Tra le possibili ragioni c'è il largo uso di metodi alternativi per conservare il cibo, come la conservazione in scatola e il congelamento, che richiedono molto meno sale.

È stato stimato (dati combinati) che la dieta dei cacciatori-raccoglitori contenesse soltanto 16,5 mg/100 g di sodio nei cibi vegetali e 59 mg/100 g nei cibi animali. L'assunzione giornaliera Paleolitica stimata dai 600 ai 770 mg di sodio (contro i 4 g odierni) era ovviamente sufficiente per la sopravvivenza. Cosa importante, gli uomini primitivi consumavano 10 volte più potassio che sodio, contro i soli 2,5 g di potassio nella nostra dieta odierna. Una dieta vegetariana stretta fornisce 750 mg/al giorno di cloruro di sodio e ciò significa che l'attuale consumo medio di 10-12 g al giorno negli Stati Uniti (fino a 24 in Giappone) è 10-20 volte superiore al fabbisogno, non fisiologico e una novità in termini evolutivisti (6000-8000 anni)<sup>14</sup>. In realtà, anche quella che la FDA definisce dieta a basso contenuto contiene circa 6 g al giorno di sale, ovvero il 350% della dieta Paleolitica. Del consumo giornaliero medio di sale negli Stati Uniti solo il 10% è contenuto naturalmente nei cibi e il 15% è aggiunto volontariamente dai consumatori, mentre il 75% è aggiunto dall'industria. Oltre ad aumentare il gusto e il sapore al palato, infatti, il sale prolunga la durata delle derrate e vi aggiunge peso, a basso prezzo per il produttore, aumentando quindi i profitti<sup>15</sup>.

Poiché l'agricoltura esiste solo da circa 400 generazioni e la società industriale – in alcune aree – a malapena da 12 generazioni, e poiché l'evoluzione agisce sull'orologio generazionale, è chiaro come sia stato il periodo preagricolo, quello dei cacciatori-raccoglitori durato per migliaia di generazioni, a giocare un ruolo decisivo nel formare la nostra natura biologica.

## Effetti dell'aumentata assunzione di sodio sulla pressione arteriosa

Dal momento che possiamo consumarlo, e tollerarlo, in quantità molto superiori ai nostri bisogni elementari, cosa c'è di tanto negativo nel sale? Il principale motivo di preoccupazione è naturalmente la sua possibile relazione con l'ipertensione. Accenni della possibile connessione tra sale e pressione arteriosa nell'uomo possono essere rintracciati nell'antica Cina. Più di 4500 anni fa, il classico manuale *Citazioni di Medicina Familiare* diceva: "Se si usa troppo sale nei cibi, il polso si indurisce". Anni fa, Dahl<sup>16</sup> dimostrava che, a livello di popolazione, il consumo medio di sale correla direttamente con la prevalenza di ipertensione.

La maggior parte degli studi ha da allora confermato che l'escrezione urinaria di sodio, una misura affidabile della sua assunzione alimentare, è strettamente correlata alla pressione arteriosa (PA) in popolazioni di Cina<sup>17</sup>, Italia<sup>18</sup>, California<sup>19</sup>, Iran<sup>20</sup>, Belgio e Corea<sup>21</sup>, Belize<sup>22</sup>, Vietnam<sup>23</sup> e, malgrado una iniziale segnalazione contrastante<sup>24</sup>, anche tra gli impiegati del governo britannico<sup>25</sup>. La correlazione fra PA e assunzione di

sale è indipendente dall'età<sup>26</sup>, ma un aumento del consumo di sale è associato con un rialzo pressorio età-dipendente<sup>20,26,27</sup>. L'ipotesi che troppo sale possa causare ipertensione è plausibile, ma richiede dimostrazioni sperimentali, dal momento che è stato virtualmente impossibile stratificare le popolazioni studiate per variabili associate importanti come lo stile di vita, il background genetico o fattori dietetici come, per esempio, il consumo totale di calorie. In 11 popolazioni del Pacifico, la PA è stata associata al peso corporeo e a fattori dietetici vari<sup>28</sup>. Tuttavia, l'assunzione di alcol e il peso corporeo sembrerebbero meno importanti dell'assunzione di sodio nel favorire l'aumento della PA<sup>29,30</sup>. Il peso, benché associato in modo importante con l'aumento della PA, ne spiega soltanto il 40-50%. D'altro canto, una riduzione del peso e una diminuita assunzione di sodio sono entrambi efficaci, da soli e in combinazione, nel ridurre la pressione sistolica e diastolica<sup>41,42</sup>.

Importanti confronti sono stati fatti nello studio INTERSALT<sup>14,43</sup>, nel quale il consumo di sale da parte di persone tra i 20 e i 59 anni di età in 32 stati è stato correlato con la PA. Una correlazione da debole a moderata è stata confermata, in entrambi i sessi e a tutte le età, nelle persone sia ipertese sia normotese di tutti i gruppi etnici.

Le comunità con bassa assunzione di sale sono sempre primitive<sup>44</sup> e studi su persone che vivono in società non acculturate dimostrano come esse tendano ad avere una PA bassa, che aumenta poco con l'età<sup>31</sup>. Le popolazioni rurali isolate (Yanomano in Brasile, Luo in Kenia, Papua Nuova Guinea) con la più bassa assunzione assoluta di sodio (1-3 g/die) misurata nello studio INTERSALT (la media delle altre popolazioni era superiore a 9) avevano anche la più bassa pressione sistolica (103 contro 120) e diastolica (63 contro 74), percentuali molto basse di ipertensione (0 contro virtualmente 5%) e nessuna correlazione tra età e PA. Al contrario, alcune popolazioni rurali nel nord del Kashmir, che hanno un'alta assunzione giornaliera di sale (70-420 mmol, media 169) perché lo aggiungono al tè, rivelano una maggiore prevalenza di ipertensione (12,7% di individui con valori superiori a 160/90). In Grecia, sono stati osservati valori crescenti di PA con l'aumento di assunzione di sale anche tra i bambini<sup>45</sup>.

La relazione con l'aumento della PA diventa più forte se si considera il rapporto sodiuria/potassiuria invece della sola escrezione urinaria di sodio<sup>17,22,31,40</sup>. Uno studio sulle popolazioni rurali dello Zimbabwe ha dimostrato che, nelle donne meno abbienti, la PA tendeva a diminuire in differenti condizioni economiche, a seconda della distanza dalla capitale, Harare. È interessante come i rapporti di escrezione sodio/potassio fossero direttamente correlati con la distanza da Harare e con la PA<sup>46</sup>. I neri degli Stati Uniti hanno una pressione maggiore rispetto ai bianchi malgrado la loro assunzione giornaliera assoluta di sodio sia più bassa, in quanto la loro assunzione di potassio ancora più bassa e quindi il rapporto urinario Na/K risulta più alto rispetto ai Caucasici e correlato con la PA<sup>47</sup>. Tuttavia, uno studio che ha confrontato Neri e

Caucasici americani con la stessa attività lavorativa non ha trovato, tenendo conto dei fattori socioeconomici e di altre variabili confondenti, differenze nell'influenza dell'escrezione di sodio sulla PA<sup>48</sup>.

La PA aumenta quando le popolazioni primitive adottano stili di vita più moderni. Ciò è stato dimostrato in studi di confronto rurali/urbani in India (tribù Oraon, percentuale di ipertensione nelle zone rurali 4,6/1000, in quelle urbane 25,6/1000, valori di escrezione di sodio 58 e 118 mEq, assunzione alimentare rispettivamente 1750 contro 2280 cal/giorno)<sup>49</sup>, e confermato nella popolazione Yi nel sud-ovest della Cina<sup>31</sup>, nel Messico<sup>34</sup>, nel Pacifico<sup>32</sup>, in Polinesia (negli abitanti originari dell'atollo Tokelau trasferiti in Nuova Zelanda)<sup>50</sup>, Samoa occidentale<sup>36</sup> e Iran<sup>39</sup>. In Cina, persone dello stesso gruppo etnico Yi, che vivevano in tre comunità separate nelle province del Sichuan e dello Yunnan e in diversi scenari culturali, avevano PA e percentuale di ipertensione che aumentavano di pari passo con il grado di scolarità (non acculturato, moderatamente acculturato e acculturato) e con il loro rapporto di escrezione Na/K<sup>51,52</sup>. Risultati contrastanti venivano descritti in confronti rurale/urbano in Malawi<sup>33</sup> e nello Zaire, dove la popolazione rurale era più vecchia rispetto agli abitanti delle città ed entrambi mostravano un aumento della PA e ipertensione età-dipendente (14,2% tra i rurali e 9,9% tra gli urbani)<sup>27</sup>.

Studi osservazionali sui cambiamenti della PA in coorti di popolazioni migranti hanno consentito un approccio prospettico. Uno studio di 2 anni sugli abitanti dei villaggi Luo in Kenia (una delle 4 popolazioni rurali con la più bassa assunzione di sale in INTERSALT), che si erano trasferiti dalle rive settentrionali del Lago Vittoria, nel Kenia occidentale, a Nairobi, documentava come il rapporto urinario Na/K fosse un forte predittore dell'aumentata PA, insieme al peso corporeo e alla frequenza cardiaca<sup>53</sup>. Non c'erano evidenze a favore di un fenomeno di migrazione selettiva di individui predisposti (l'aumento della PA nei migranti era successiva allo spostamento) né tra gli abitanti dei villaggi Luo trasferiti a Nairobi<sup>54</sup>, né tra quelli dell'atollo Tokelau emigrati in Nuova Zelanda<sup>55</sup>. Uno studio prospettico dal 1945 alla generazione successiva nell'isola Ponape, in Micronesia, dimostrava come le tendenze di variabilità della PA in gradi diversi di modernizzazione degli stili di vita seguissero quelle dell'assunzione di sale, non del peso corporeo<sup>56</sup>. Un altro studio prospettico durato 4 anni nello Guangzhou, Cina meridionale, dimostrava che gli incrementi della PA e della prevalenza di ipertensione erano correlate all'aumentata assunzione di sale (PAD) e al peso corporeo (PAS e PAD)<sup>37,38</sup>. Tutti questi esempi suggeriscono che, nelle tribù primitive, almeno una sottosezione della popolazione sia portatrice di geni che predispongono alla sensibilità al sale.

In quasi tutti questi studi gli aumenti della PA e l'ipertensione erano associati a incrementi della sodiuria<sup>20,26,32,44</sup>. La relazione tra sodiuria e aumento della PA, tra le persone non ipertese, era calcolata in 2 mmHg ogni 100 mmol/24 h<sup>21</sup>. Nella popolazione Yi, in Cina, la variazione sistolica/diasto-

lica era 2,3/1,8 mmHg per ogni 100 mmol/24 h<sup>52</sup>. Secondo INTERSALT, la PA sistolica/diastolica aumentava da 3/0 a 6/3 mmHg per ogni 100 mmol/24 h. Tale incremento era più evidente con l'aumentare dell'età, essendo maggiore di 5-7 mmHg di sistolica e 2-4 di diastolica a 55 anni rispetto a 25<sup>57</sup>. Ovviamente le medie nascondono ampie differenze individuali. INTERSALT adottava un approccio statistico per "bias di regressione-diluizione" (in parole povere, il modello assumeva che se, in un certo giorno, l'escrezione urinaria di sodio di una persona è diversa dalla sua media, questa deviazione non è correlata con cambiamenti della pressione arteriosa). Senza questa correzione, il quadro sarebbe stato molto meno nettamente delineato. Dopo aggiustamento per BMI, consumo di alcool e potassiuria, differenze di 100 mmol/24 h nell'escrezione di sodio corrispondevano a differenze di soltanto 1 mmHg nella PA. L'approccio statistico è stato criticato da Davey Smith<sup>58</sup>, ma difeso dagli autori, che sostenevano come ridurre l'assunzione di sodio di 100 mmol/24 h potrebbe diminuire la PA sistolica da 3 a 6 mmHg e ciò a sua volta si potrebbe tradurre in tassi di mortalità più bassi del 21-23% per tutte le malattie cardiovascolari<sup>59</sup>.

## Effetti della riduzione del consumo di sale sull'ipertensione

Lo studio INTERSALT ha esplicitamente raccomandato che il consumo giornaliero di sale sia limitato a 6 g. McGregor e Sever, nel 1996, consideravano la riduzione del sale nella dieta come più potente di tutti i trattamenti farmacologici disponibili<sup>60</sup>.

Tuttavia, i risultati degli studi precedenti erano stati inconsistenti. Pochi erano durati più di un anno e i risultati negativi potrebbero non essere stati mai pubblicati, in base al noto fenomeno del "publication bias". Un bello studio di intervento di comunità fu condotto in un villaggio del Belgio<sup>43</sup>, dove alla popolazione fu raccomandato di diminuire il consumo di sale ("non mettete i salini in tavola, comprate cibo senza sale aggiunto, non aggiungete sale quando cucinate"). Dopo 5 anni, la pressione sistolica era diminuita lievemente, e soltanto nelle donne, ma nella stessa misura di un villaggio di controllo. Nel progetto *Exeter-Andover*, agli adolescenti veniva fornito cibo con contenuto di sodio ridotto. La pressione sistolica diminuì meno di 2 mmHg e soltanto nelle ragazze<sup>61</sup>. Lo studio che ha dato i risultati più incoraggianti è stato il *Salt Trial* Portoghese, condotto in due comunità fra loro confrontabili. Riducendo l'elevata assunzione basale di sale (360 mmol/persona/24 h) in questa popolazione, dove la prevalenza di ipertensione (PA diastolica  $\geq$  95) era pari a circa il 30%, la PA si riduceva di 3,6-5,0 e 5,0-5,1 mmHg dopo 1 e rispettivamente 2 anni, insieme alla prevalenza totale di ipertensione. Nella

popolazione del villaggio di controllo non si erano verificati cambiamenti nella PA diastolica e c'era stato invece un aumento della PA sistolica<sup>62</sup>. Tuttavia, molti soggetti erano stati esclusi e i valori basali erano stati raccolti durante un'insolita ondata di calore, per cui l'estrapolazione ad altri contesti rimane problematica. Nel progetto *Nord Karelia Salt* (un'area con alto consumo di sale), i risultati della restrizione di sale furono trascurabili<sup>63</sup>. Nello Studio *New Zealand*, il consumo di sale fu ridotto con successo, ma non fu registrato alcun effetto negli uomini, forse un leggero aumento della pressione nelle donne più giovani e una qualche diminuzione nelle donne di mezza età con PA basale superiore alla media<sup>64</sup>. In una revisione degli studi sulla riduzione di sodio alimentare, Cutler<sup>65</sup> ha trovato che diete con basso contenuto di sodio diminuivano l'escrezione di sodio di 77 mmol/24 h nei gruppi di normotesi e ipertesi. La regressione lineare della PA sull'assunzione di sodio era altamente significativa: una riduzione di 100 mmol/24 h diminuiva la pressione di 5,8-2,5 mmHg negli ipertesi e di 2,3-1,4 nei normotesi.

Riassumendo, i tentativi di diminuire l'assunzione di sale nelle comunità sono risultati molto difficili da attuare e gli effetti sulla pressione sono stati modesti. In alcuni studi, la restrizione di sale provocava addirittura effetti paradossi quali aumenti della PA e disturbi del sonno. Uno dei pionieri della ricerca sull'ipertensione osservava, già anni fa, che "nelle persone normali, è difficile influire sulla pressione arteriosa con cambiamenti anche drastici dell'assunzione di sale", e che il sale modifica la pressione arteriosa solo in una minoranza di pazienti ipertesi<sup>66</sup>. Comunque, dato che i gradi di sensibilità al sale riscontrati tra i normotesi nello studio INTERSALT sono alquanto eterogenei, alcuni ricercatori sostengono ancora l'utilità della restrizione del sale per tutti<sup>67</sup>. L'osservazione che la dieta a base di riso e frutta, molto povera di sale, diminuisce la PA anche nell'ipertensione maligna, è stata di stimolo per il successivo sviluppo di diuretici, più correttamente saluretici, che rimangono armi importanti nella terapia antipertensiva<sup>68</sup>. Di fatto, gli effetti della restrizione di sale non sono diversi da quelli dei saluretici. Weinberger<sup>69</sup> ha riassunto come segue lo scetticismo riguardo alle politiche di restrizione generalizzata di sale: il sale aumenta la pressione arteriosa soltanto in una minoranza di persone, mentre gli effetti della restrizione sono scarsi e difficili da mantenere. Queste conclusioni sono state supportate da due recenti revisioni Cochrane<sup>70,71</sup>, benché le loro conclusioni siano state contestate<sup>72</sup> per aver riunito nella metanalisi studi di *effectiveness* (nei quali l'outcome è conseguente all'aver ricevuto un consiglio di stile di vita, facile da somministrare, ma a bassa compliance) e di *efficacy* (outcome della piena compliance, difficile da raggiungere e mantenere). L'approccio *intention-to-treat*, comunque, rimane quello che meglio riflette quanto accade nel mondo reale.

In ogni caso, la correlazione tra consumo di sale e ipertensione è un dato di fatto e l'ipertensione è molto rara nelle società in cui l'assunzione di sale si aggira sulle 50-100 mmol/24 h. Inoltre, negli studi trasversali di popolazione, gli effetti positivi della restrizione sugli individui sensibili al sale (la minoranza) potrebbero risultare diluiti dalla mancanza di effetti sugli altri (la maggioranza). La durata dell'esposizione potrebbe anche giocare un ruolo e quindi le popolazioni più anziane potrebbero ricavare benefici maggiori di quelle più giovani.

## Sensibilità al sale e ipertensione

I meccanismi alla base della sensibilità al sale, vale a dire la riduzione dei valori della PA a seguito di una dieta impoverita di sale, non risultano ancora del tutto chiari<sup>69,73</sup>. Le ipotesi formulate comprendono la riduzione del flusso plasmatico renale e della frazione di filtrazione causata dalla riduzione del numero di nefroni e/o dell'area di superficie glomerulare e/o dell'attività del RAS. La sensibilità al sale può essere presente negli individui con volume plasmatico aumentato (per esempio in quelli con bassi livelli di renina). Un'altra possibilità è rappresentata da una scarsa risposta relativa del RAS, che permetterebbe una più marcata caduta di pressione in seguito alla deplezione di sale. Ulteriori possibili fattori in gioco potrebbero essere un basso livello di calcitreina e di fattore natriuretico atriale, il coinvolgimento del sistema nervoso simpatico e l'aumento della produzione locale di NO. Se un introito elevato di sodio aumenta l'attività del sistema simpatico cardiaco, sia nella "ipertensione sale-sensibile" sia in quella sale-resistente, una ridotta assunzione di sodio abbassa l'attività simpatica solo nella prima<sup>74</sup>. Il ruolo della disfunzione endoteliale è complesso: una sovraregolazione geneticamente determinata della NO sintasi costitutiva potrebbe essere protettiva nei confronti dell'ipertensione, mentre l'ipertensione sale-sensibile potrebbe dipendere da un'aumentata azione dell'angiotensina II associata a inadeguata disponibilità di NO<sup>76</sup>.

I soggetti ipertesi non hanno un maggiore riassorbimento di sodio nei tubuli prossimali, anzi ne aumentano il rilascio a livello dei tubuli distali, dimostrando quindi una marcata natriuresi. Ulteriori aspetti degni di considerazione riguardano il ruolo degli ioni cloruro, la perdita di potassio, l'incremento della calcemia e della calciuria. Un ruolo importante potrebbe essere giocato anche dall'insulino-resistenza e dalla conseguente iperinsulinemia, in quanto l'insulina favorisce il riassorbimento renale del sodio.

Si dovrebbe insistere sull'utilizzo del termine "sale", più corretto di "sodio" quando si discute del problema, poiché i sali di sodio diversi dal cloruro non influiscono sulla PA a

riposo<sup>77</sup> e, sperimentalmente, il RAS risulta influenzato dal cloruro di sodio, ma non dal bicarbonato di sodio<sup>78</sup>.

La sensibilità al sale è associata non solo alla PA, ma anche all'incremento delle resistenze vascolari a livello dell'avambraccio, alla riduzione della compliance venosa e all'abbassamento dei livelli di renina e aldosterone<sup>79</sup>. Gli effetti potenzialmente più deleteri di un eccesso di sale sono l'ipertrofia ventricolare sinistra, l'irrigidimento e l'ispessimento delle pareti arteriose e il restringimento delle arterie di resistenza (coronarie e renali). Il sale aumenta la tendenza all'ictus e agli eventi cerebrovascolari indipendentemente dai valori pressori, la gravità dell'insufficienza cardiaca e l'aggregazione piastrinica. La mortalità dovuta all'asma nei soggetti di sesso maschile è correlata con l'acquisto locale di sale, mentre la limitazione nel consumo di sale migliora i sintomi dell'asma e riduce l'uso dei broncodilatatori. Un elevato introito di sale può anche favorire la tendenza all'osteoporosi e aumentare l'incidenza di cancro dello stomaco. Come ha sostenuto Weinberger<sup>69</sup>, le risposte al carico e alla deplezione di sale nelle popolazioni normotesi e ipertese seguono distribuzioni normali, ma eterogenee. Entrambi i gruppi mostrano reazioni diverse e, in alcuni soggetti sale-resistenti, la PA può addirittura salire nonostante la restrizione salina. I soggetti sale-sensibili hanno una pressione arteriosa normale con una dieta povera di sale. Tuttavia, i pazienti con ipertensione sale-sensibile mostrano una inappropriata ritenzione di sodio a livello prossimale a seguito di un basso introito di sale e incapacità di eliminare l'eccesso di sodio con una dieta ricca di sale. Definendo, in una popolazione giapponese, la sensibilità al sodio come un aumento di pressione superiore al 10% in seguito a dieta ricca di sodio rispetto a una povera di sodio, i soggetti sale-sensibili (40% degli ipertesi) risultavano più marcatamente soggetti agli eventi cardiovascolari<sup>82</sup>.

La percentuale di individui sensibili al sale aumenta con l'età e la maggior parte dei normotesi sale-sensibili è destinata a sviluppare ipertensione nel corso della vita. La risposta al carico di sale è individuale: quando 157 soggetti furono sottoposti a carichi di 10 e 200 mEq di sodio, quest'ultimo aumentò di più del 5% la PA media nel 16% dei normotesi e nel 29% dei soggetti con valori al limite dell'ipertensione. Le resistenze vascolari misurate all'avambraccio risultarono più elevate nei soggetti sensibili al sale, i cui livelli di renina e di aldosterone plasmatici rimanevano più bassi durante una fase di restrizione di sodio<sup>79</sup>. È stato sostenuto che una dieta ricca di sale aumenti i valori pressori solo nei normotesi con familiarità positiva per l'ipertensione<sup>83</sup>. In altri esperimenti è risultato che un maggiore consumo di sale si associa a un aumento di PA età-dipendente nei volontari non ipertesi, soprattutto fra gli ultracinquantenni, e in un incremento ancora maggiore e non età-dipendente tra i soggetti ipertesi<sup>84</sup>.

## La pressione selettiva come determinante genetico della sensibilità al sale e dell'ipertensione

È stato proposto che l'ipertensione essenziale derivi da una ridotta capacità del rene, geneticamente determinata, di eliminare un carico di sodio<sup>81</sup> e la maggior parte dei geni per i quali è stata riferita un'associazione con l'ipertensione codificata per proteine coinvolte nell'utilizzo del sodio renale<sup>18</sup>.

L'etnia è un fattore di rischio ben definito per l'ipertensione, la cui prevalenza è maggiore negli Afroamericani che tra i soggetti Caucasici. Una possibile spiegazione fu proposta da Crews e Gerber in termini di espressione di un genotipo parsimonioso pleiotropico<sup>85</sup>. Gli autori si erano posti le seguenti domande: l'ipertensione sale-sensibile è più frequente tra gli Afroamericani che tra i soggetti caucasici? Gli Afroamericani sono in grado di ritenere una maggior quantità di sodio pur con una dieta povera di sale? Probabilmente alla prima domanda si può rispondere positivamente: più Neri che Bianchi sono sale-sensibili, anche in giovane età<sup>86</sup>, la loro escrezione di sodio è meno sensibile al clortalidone<sup>87</sup> e il loro pattern diurno di escrezione di sodio dopo un carico è diverso da quello dei Bianchi<sup>88</sup>. Una aggiunta sperimentale di 10 g di sale alla dieta di giovani Afroamericani e Bianchi ha aumentato i valori di pressione arteriosa nel 37% dei primi, ma solo nel 18% dei secondi<sup>86</sup>. Tra i Neri ipertesi, il 76% sono sale-sensibili, in confronto al 56% dei Bianchi, anche se le proporzioni non sono differenti tra i normotesi. Gli Afroamericani non sono l'unico gruppo etnico incline all'ipertensione. Rispetto alla popolazione Caucasica di San Antonio, Texas, la prevalenza di ipertensione era significativamente più alta in Spagna e più bassa tra i messicani<sup>89</sup>.

I determinanti genetici della sensibilità al sale possono essere alla base di queste differenze. L'ipertensione sale-sensibile, responsiva ai diuretici e caratterizzata da bassi livelli di renina, mostra un'aggregazione familiare<sup>90</sup> e l'allele I del polimorfismo ACE I/D (inserzione/delezione) può esservi associato, suggerendo un possibile marker genetico candidato per questa condizione<sup>91</sup>. Si è stimato che dal 20 al 30% delle variazioni di PA interindividuali sia dovuto a polimorfismi<sup>92</sup>. Un'ipotesi suggestiva suggerisce che gli Afroamericani abbiano ereditato la sensibilità al sale dagli schiavi loro antenati. Gli individui meno resistenti alla perdita di sale sarebbero morti durante la traversata dell'Atlantico mentre quelli con aumentata tendenza a conservare il sodio, in qualche modo geneticamente determinata, avrebbero avuto un vantaggio di sopravvivenza<sup>15</sup>. Questa ipotesi fu però criticata da Curtin sulla base di documenti storici<sup>93</sup>. La maggior parte degli schiavi erano originari di alcune zone dell'Africa occidentale caratterizzate da una buona disponibilità di sale, che infatti erano addirittura in grado di commerciarlo. Il sale inoltre era poco spendioso e le navi degli schiavi erano ben rifornite di

acqua, sale e cibo (anche se non della migliore qualità) in quanto la sopravvivenza del maggior numero possibile di schiavi era un preciso interesse dei comandanti. Un secolo e mezzo fa, in Louisiana, uno schiavo maschio, giovane e robusto aveva un valore pari a 100.000 dollari, ai valori attuali, e perfino quelli definiti "pigri e inaffidabili" erano valutati almeno 25.000 dollari. La maggior parte dei decessi nelle navi era dovuto a malaria e dissenteria, anche se non sono noti casi di colera.

Se il commercio degli schiavi attraverso l'Atlantico sia stato veramente oppure no un crudele esempio di esasperata pressione selettiva che ha favorito l'emergere della sensibilità al sale e/o dell'ipertensione tra gli Afroamericani rimane da definire. In ogni caso, le determinanti genetiche di queste condizioni esistono probabilmente in tutte le popolazioni. Probabilmente molti dei nostri antenati cacciatori e raccoglitori incorrevano spesso in situazioni nelle quali un'efficiente regolazione del volume plasmatico giocava un ruolo salvavita: perdita di acqua e sale con vomito, diarrea, infezioni, tossinfezioni da cibi e acqua contaminati, emorragie (ferite subite durante la caccia, i combattimenti o altri incidenti) o altre cause di disidratazione (carezza di acqua da bere, febbre, malaria, shock settico). Gli individui meno capaci di preservare acqua e sale, verosimilmente, soccombettero prima di riprodursi, mentre quelli dotati di meccanismi più efficienti di regolazione del volume plasmatico poterono trasmettere i propri geni ai posteri. Il passaggio dalla caccia alla rivoluzione agricola, circa 10.000 anni fa, può aver accresciuto la pressione selettiva, con il peggioramento delle condizioni igieniche e la diffusione di malattie acquisite in comunità. Studi sulle popolazioni migranti suggeriscono che, nei soggetti inclini all'ipertensione, un aumento di sodio nella dieta può non inibire l'attività del sistema simpatico nella misura attesa<sup>94</sup>. In modo simile ai geni "parsimoniosi", che favorirono gli individui risparmiatori di energia in tempi di scarsità<sup>95</sup>, geni "assetati", agendo sulla ritenzione di acqua e di sodio, potrebbero avere aiutato gli individui a sopravvivere alla deplezione di volume, specialmente quando associata a situazioni di stress addizionale (per esempio combattimento o fuga quando già feriti o malati).

Gli effetti della pressione selettiva potrebbero manifestarsi anche nel breve termine in quanto, purtroppo, la dissenteria rimane una delle prime cause di mortalità infantile nel terzo mondo. In uno studio su 65 abitanti adulti del Gambia, nei quali la PA fu misurata in più occasioni insieme a sodio, potassio e creatinina urinari, l'escrezione di sodio risultava ridotta nei campioni in cui la creatinuria era più elevata, suggerendo che la sodiuria si riducesse nei periodi di relativa disidratazione, mentre l'escrezione di potassio non era correlata al flusso urinario. Nello stesso studio, i cambiamenti dello stato di idratazione erano associati a variazioni della PA, così come i valori di PA individuali erano inversamente correlati alla concentrazione di creatinina urinaria<sup>96</sup>. Se è vero che i soggetti più robusti e maggiormente in grado di ritenere fluidi hanno maggiori probabilità di sopravvivere fino al momento della riproduzione, è anche possibile che chi vivrà sufficien-

temente a lungo nell'età post-riproduttiva avrà maggiori probabilità di sviluppare ipertensione, soprattutto se aumenterà l'introito alimentare di sale. Ovviamente, i meccanismi che favoriscono la sensibilità al sale non costituirebbero un problema in termini evolutivistici proprio perché le loro conseguenze si manifestano solo nell'età post-riproduttiva.

Danziger<sup>92</sup> sollevò la questione in altri termini. Se l'ipertensione rappresenta un fattore di ridotto benessere, perché mai è presente? Gli unici possibili accenni al riguardo, tuttavia, sono le associazioni dell'ipertensione materna con l'aumento di morbidità e mortalità fetale e perinatale, e del polimorfismo ACE I/D con la pre-eclampsia e le sue conseguenze avverse in gravidanza<sup>97</sup>. Egli sottolineò anche che la PA a riposo, come forza selettiva, potrebbe essere meno importante dei cambiamenti dovuti a sforzi improvvisi. Se così fosse, la pressione a riposo e sotto sforzo potrebbero essere associate a geni separati che si sono evoluti per ragioni differenti. Infine, i polimorfismi genetici della renina-angiotensina associati con l'aumentata attività del RAS causano ipertensione, ma sembrano anche ridurre le malformazioni renali. In questo caso, la forza selettiva potrebbe riguardare lo sviluppo del rene e non la PA.

## L'appetito per il sale: ereditario o acquisito?

Tra i mammiferi, gli erbivori posseggono abilità innate e acquisite nel cercare, trovare e ricordare i depositi naturali di sale, come le rocce salate, che poi leccano avidamente. I grossi animali del passato tracciavano larghi sentieri verso tali luoghi. Uno di questi, battuto da migliaia di bufali vicino al Lago Erie, si trovava dove sorge l'attuale Buffalo, New York. Anche i carnivori si radunavano nei medesimi luoghi, non per leccare le rocce salate, ma per attaccare gli erbivori, il che suggerisce che carne e sangue contengono abbastanza sale da rendere superflue le altre fonti. Gli esseri umani hanno sviluppato l'appetito per il sale come gli erbivori o sono più simili ai carnivori? La maggior parte delle zone abitate dall'uomo preistorico erano localizzate nelle zone interne dei continenti, dove l'acqua piovana è molto povera di sale. Denton<sup>98</sup> suggerì che nella savana la scarsità di sale sarebbe risultata in una pressione selettiva che avrebbe favorito l'appetito per il sale; infatti, l'abbondanza di sale, dovuta alla vicinanza a rocce o sorgenti salate, era in ogni caso episodica, per cui una variazione interindividuale nell'escrezione dell'eccesso di sale non avrebbe avuto alcun significato per la selezione naturale. Invece, il fatto che il corpo umano sia capace di modulare finemente i livelli di sodio plasmatico senza poterlo immagazzinare suggerisce che prevenire la perdita di sale attraverso un continuo eccesso di rifornimento possa conferire un vantaggio evolutivo. La sensazione di gusto "salato" dipende dal catione sodio. L'angiotensina II, come parte del suo ruolo nella regolazione del volume plasmatico, stimola la sete e l'appetito per il sodio<sup>1</sup>.

Il sale rafforza il gusto e anche questo potrebbe rappresentare un meccanismo finalizzato al suo approvvigionamento. Infine, tutte le popolazioni rurali tendono ad abbandonare le loro abitudini dietetiche iposodiche e ad assumere sale con liberalità non appena raggiungono la "civiltà".

Altri autori, tuttavia, affermano che, dal momento che i cacciatori-raccoglitori sopravvivevano con molto poco sale e dal momento che il corpo ne elimina prontamente ogni eccesso, l'appetito di sale rappresenta un'abitudine culturale acquisita anziché un tratto ereditario. Una prova del fatto che non abbiamo fisiologicamente bisogno di grandi quantità di sale deriva dal contenuto di sodio nel latte delle grandi scimmie, compresi gli umani, molto più basso rispetto a quello di altri mammiferi: solo circa 180 mg/L. Il latte vaccino è 3-4 volte più ricco in sodio e potassio. Poiché nelle società primitive la lattazione durava fino a quattro anni, un apporto limitato di sale con il latte doveva essere sufficiente per la crescita. Né i cacciatori né, più tardi, gli allevatori di animali ebbero bisogno di scorte aggiuntive di sale. Un esempio è dato dai nomadi dell'Orda d'Oro, 700-800 anni fa. Anche il più povero fra i soldati dell'esercito mongolo possedeva almeno 3 cavalli (alcuni fino a 15!) al proprio seguito, così che un cavaliere poteva mangiare velocemente in sella, smontare, fermarsi brevemente per incidere la zampa di un cavallo, berne il sangue e mettere il cavallo in coda alla fila per recuperare<sup>99</sup>. I Mongoli rispettavano i cavalli (mandavano i più vecchi "in pensione", ma non li uccidevano mai) ed evidentemente potevano ricavare abbastanza sale dal sangue delle loro cavalcature senza mangiarne la carne. Più in generale, le tribù di cacciatori non raccoglievano sale né lo commerciavano.

Gli esseri umani possono sopravvivere mangiando la carne degli animali domestici, mentre maiali, cavalli, pecore e armenti hanno bisogno di 5-10 volte più sale che gli umani. Per questo motivo gli insediamenti umani furono stabiliti vicino alle rocce gradite alle greggi. Fu solo quando l'uomo si dedicò all'agricoltura, specialmente in zone prive di animali addomesticabili, che il sale diventò una necessità nutrizionale. Come riassunto da Wilson e Grim<sup>100</sup>, in molti luoghi – tra i nativi lungo la costa occidentale nordamericana, in Sud America, in Australia e in Sud Africa – il determinante del consumo di sale sarebbe un fattore di tipo prevalentemente sociale, essendo il desiderio di sale più di carattere emozionale che fisiologico<sup>101</sup>. Un reale desiderio di sale è raramente osservato negli esseri umani in associazione con la deplezione di sodio, per esempio nell'insufficienza surrenale. L'appetito per il sale potrebbe essere un "non-bisogno", ma un semplice fenomeno culturale<sup>102</sup>. Circondati da un ambiente "salato", noi impariamo molto presto che il cibo senza sale non è gustoso, ma ciò non ha nulla a che fare con la fisiologia. Siamo anche abituati a usare le spezie che, come il sale, erano alla base di importanti legami commerciali con l'Oriente e che, pur non essendo necessarie per la salute, aggiungono sapore ed erano pressoché indispensabili in passato per nascondere l'odore e il sapore del cibo avariato. Il fatto che la soglia del

gusto salato sia diversa tra i fratelli e i gemelli, come documentato da Beauchamp<sup>102</sup>, potrebbe essere un ulteriore supporto all'ipotesi che il desiderio di sale non sia un istinto innato.

## Il sale: amico o nemico?

Ci sono dei possibili paralleli sorprendenti tra i problemi obesità-diabete e sale-ipertensione. Solo una minoranza di soggetti obesi sviluppa diabete. Solo una minoranza di noi (che siamo tutti "supermangiatori" di sale) sviluppa ipertensione. Non tutti i diabetici sono obesi e dunque sensibili alle calorie. Assolutamente non tutti gli ipertesi sono sensibili al sale. Presumibilmente, esistono dei processi simili su base genetica che richiedono una sollecitazione ambientale per la loro espressione fenotipica. L'uno senza l'altro non è sufficiente. Sorgono due domande: esistono animali spontaneamente ipertesi? Ci sono abbastanza informazioni sul ruolo causale o determinante del sale? A entrambe le domande è possibile dare una risposta positiva. Proprio come esistono forme spontanee di diabete nei roditori onnivori e aterosclerosi spontanea (per esempio nei maiali), esistono casi di ipertensione spontanea. Nei ratti con ipertensione spontanea, una dieta arricchita di sale (6% del peso secco) accelera lo sviluppo dell'ipertensione e il trattamento con ramipril + felodipina, specialmente in associazione con una dieta povera di sale, riduce la pressione arteriosa innalzando i valori plasmatici di renina senza influenzare l'aldosterone<sup>103</sup>. Un'osservazione potenzialmente molto importante è che la stessa elevata quantità di sale non causa ipertensione se agli animali vengono somministrati anche potassio e magnesio. Un altro modello è costituito dai *ratti Dahl* sale-sensibili e sale-resistenti. Se mantenuti con una dieta povera di sodio fin dalla nascita, essi non sviluppano differenze nella PA, nella frazione di filtrazione glomerulare e nell'escrezione di sodio. Tuttavia, dopo un carico di sale, l'escrezione di sodio raddoppia tanto nei ratti sale-resistenti quanto in quelli sale-sensibili. Di grande importanza nello sviluppo dell'ipertensione è il fatto che i ratti sale-resistenti aumentano la natriuresi e che una dieta povera di sodio apporta benefici solo nelle razze pure di ratti sale-sensibili. In tre linee di topi con PA rispettivamente alta, normale e bassa, il consumo spontaneo (volontario) di acqua e minerali è diverso<sup>104</sup>. I topi ipertesi consumavano più acqua e meno sale di quelli normotesi, suggerendo che le preferenze fossero genotipo-dipendenti. In un interessante modello di ratti spontaneamente ipertesi predisposti all'ictus, il carico di sale non provocava aumento della PA, ma aumentava ipertrofia cardiaca e ictus<sup>105</sup>.

Gli scimpanzè, benché per lo più erbivori, sono più simili agli esseri umani e interessanti esperimenti sull'ingestione di grandi quantità di sale sono stati condotti in una colonia stabile nel Gabon<sup>100</sup>. In un trial della durata di 89 settimane, durante il quale la somministrazione di sale era stata aumentata a 15 g al giorno, la pressione arteriosa aumentò signifi-

cativamente in 8 scimmie, ma non in altre 5. Venti settimane dopo la fine della somministrazione di sale, la pressione era tornata normale. Un aspetto interessante era che mentre 10 animali consumavano tutto il sale offerto, altri 3 lo ingerivano solo in certi giorni. Benché l'assunzione di potassio non fosse diminuita, la sua escrezione era aumentata più della metà alla fine dell'esperimento, anche se molto meno di quella del sodio. Di conseguenza, il rapporto K/Na urinario negli animali nel gruppo sperimentale era molte volte più basso che nel gruppo di controllo. Questa osservazione, se estrapolata agli esseri umani, può avere implicazioni importanti.

La conclusione di questa e altre osservazioni (condotte anche nei polli) è che esistono animali spontaneamente ipertesi, che essi rappresentano ceppi differenti da quelli normotesi e che, anche tra di essi, lo sviluppo di ipertensione richiede una assunzione elevata e non fisiologica di sale e può essere neutralizzata aggiungendo potassio. Di importanza rilevante è il fatto che un elevato carico di sale non può aumentare la pressione arteriosa negli animali sale-resistenti. Lo stesso potrebbe accadere negli esseri umani. Come ha sottolineato Laragh<sup>66</sup>, anche un aumento enorme di sale nella dieta non causerà ipertensione nei soggetti sani, mentre, al contrario, solo gli ipertesi fortemente sale-sensibili possono trarre beneficio da una rigorosa riduzione di sale.

## Il potassio, catione dimenticato

Finora è stata dedicata molta attenzione al sodio. Tuttavia, già anni fa in un'ampia casistica era stata trovata una correlazione negativa tra un ampio range di valori di PA e l'escrezione di potassio (ma non di sodio) mentre i parametri del RAS erano responsabili solo per il 20% delle variazioni di pressione arteriosa<sup>109</sup>. Come discusso sopra, in alcuni studi sulle popolazioni primitive, la correlazione con l'aumento della PA è più forte se si considera il rapporto sodio/potassio urinari piuttosto che solamente la sodiuria<sup>17,22,31,40</sup>.

Solitamente le popolazioni a bassa assunzione di sale consumano più potassio, così come facevano i nostri lontani antenati. L'aldosterone, teleologicamente finalizzato alla ritenzione del sodio e all'eliminazione del potassio, è un ormone regolatorio di particolare importanza sotto questo aspetto. L'aldosterone riduce l'escrezione di sodio attraverso il rene, il sudore, le ghiandole salivari. In molti mammiferi esso promuove il riassorbimento del sodio dall'intestino crasso mentre favorisce l'escrezione di potassio. Con il passaggio all'agricoltura, il meccanismo ha perso gran parte della sua importanza perché il consumo di sale è aumentato e l'assunzione di potassio si è ridotta. Il RAS è importante anche filogeneticamente in quanto stimola la sete e il desiderio di sale. Il ruolo nella regolazione degli elettroliti umani del solo ormone che agisce nella direzione opposta, l'ormone natriuretico atriale, non è ancora del tutto chiarito così come

quello dell'adrenomedullina<sup>108</sup>. Questo sistema complesso di regolazione non è fondamentalmente diverso da quello di altri animali, ed è sorprendente che ci sia ancora così utile, nonostante gli enormi cambiamenti che hanno avuto luogo nella nutrizione umana.

Rivedendo la letteratura sul ruolo della bassa assunzione di potassio nella genesi dell'ipertensione e commentando la posizione centrale assegnata al sodio, Langford<sup>109</sup> scrisse che "un basso introito di potassio può essere considerato un non imputato co-cospiratore nell'ipertensione". L'importanza del ruolo del potassio è stata sottolineata e rivista da diversi gruppi<sup>110-113</sup>. In due paesi giapponesi dove assunzione di potassio e PA erano molto diversi, mangiare da 8 a 10 mele al giorno diminuiva la pressione nei pazienti ipertesi<sup>109</sup>. Come sottolineato da Tannen<sup>110</sup> l'esperienza positiva con supplementi di potassio nella dieta nei soggetti ipertesi mostra che "il potassio non altera i normali meccanismi omeostatici che governano la regolazione della pressione, ma interferisce solo con i fenomeni fisiopatologici che risultano in un aumento della stessa".

Paradossalmente, in considerazione dell'effetto ipertensivo della deplezione sperimentale di potassio, i supplementi di potassio riducono moderatamente i valori della PA nei soggetti ipertesi ma aumentano i livelli di aldosterone. Un carico di potassio aumenta l'escrezione di sodio, ma l'esatta localizzazione lungo il nefrone del meccanismo responsabile della soppressione del riassorbimento del sodio è ignota. Altri effetti sono la riduzione della produzione di renina, l'aumento della sensibilità dei barocettori aortici e una vasodilatazione diretta. Una bassa assunzione di potassio sopprime l'escrezione di sodio<sup>114</sup>. Una netta riduzione di potassio per 10 giorni nella dieta di soggetti ipertesi ridusse i livelli di renina e di aldosterone e aumentò la pressione sistolica, senza influire sul sodio plasmatico (il potassio diminuì) né sull'escrezione di sodio<sup>115</sup>. La sensibilità al sale nei normotesi, più frequentemente osservata nei soggetti neri, viene rilevata solo in carenza di potassio. Con 30 mmol al giorno di potassio nella dieta, un carico di sale aumenta lievemente la pressione solo nei Neri; 70 mmol al giorno di potassio attenuano, e 120 mmol al giorno aboliscono completamente, la sensibilità al sale sia tra i Neri sia tra i Bianchi<sup>116</sup>. Ciò è particolarmente importante in quanto il potassio intracellulare è più basso negli ipertesi e questo viene esacerbato dall'infusione di soluzione fisiologica<sup>117</sup>. In Finlandia, tra i soggetti ipertesi con alta assunzione di sale, non si evidenziavano differenze nell'escrezione di potassio o nel rapporto sodio/potassio; tuttavia, metà dei

pazienti era in trattamento con farmaci antipertensivi che avrebbero potuto influenzare i risultati<sup>118</sup>. Come si è visto, il ruolo del potassio non è ancora del tutto chiaro, nonostante la sua potenziale enorme importanza e, al presente, non è possibile fare precise raccomandazioni dietetiche o terapeutiche.

## Conclusioni

La quantità di lavoro compiuto in questo campo permette di trarre alcune conclusioni. Sembra che non fosse necessario aggiungere sale nella dieta né per i cacciatori-raccoglitori né per i semplici agricoltori sedentari, tra i quali l'abitudine si era diffusa non ovunque e probabilmente in piccole quantità. Ciò che rese l'uso del sale una necessità quotidiana, e addirittura una questione di evoluzione culturale, fu il suo impiego nella conservazione del cibo, nella preparazione del formaggio e così via. Anche se, potenzialmente, il consumo di sale potrebbe essere ridotto, "...nella maggior parte dei casi le pressioni selettive create dalle post-sbornie evolucionistiche sono piuttosto deboli e l'evoluzione biologica per curarne le conseguenze può essere molto lenta. Di conseguenza, l'appetito per il sale è destinato a rimanere: fa parte della nostra eredità culturale piuttosto che biologica"<sup>9</sup>.

Dal momento che esistono animali, per lo meno fra gli onnivori, che sviluppano ipertensione spontanea, il problema non è esclusivamente umano. I geni responsabili sono presenti in natura e non sono dannosi, nella grande maggioranza dei casi, fino all'età post-riproduttiva. Peraltro, se mantenere un genotipo "ipertensivo" possa rappresentare solo una deriva genetica o conferisca piuttosto un chiaro vantaggio evolutivo rimane da stabilire.

La rivoluzione del neolitico portò non solo all'eccessivo consumo di sodio, ma anche a una netta diminuzione nell'uso del potassio. L'assenza di ipertensione nelle tribù primitive può essere spiegata non solo dal loro basso consumo di sodio, ma anche dalla elevata assunzione di potassio. Tuttavia, separare i due fattori può essere scorretto. Se il potassio e il rapporto sodio/potassio sono importanti, gli studi e le raccomandazioni future potrebbero approfondire non solo l'assunzione di sale, ma piuttosto il rapporto sodio/potassio nella dieta. Da qui, l'approccio di popolazione potrebbe non essere quello di ridurre l'assunzione di sale, dimostratosi largamente inefficace, ma aumentare il consumo di potassio. Naturalmente, sono necessari ulteriori studi per stabilire se e come emettere raccomandazioni a tale riguardo.

## Appendice - Appunti sul sale nella società umana

La radice del vocabolo (*hals* in greco, *Salz* in tedesco, *sol'* in russo ecc.) può essere ritrovata oggi in molti vocaboli di lingue diverse: sale, salina, salumi, insalata, salsa, salsiccia, salutare, salubre, salvo e, addirittura, salace ("sale" significava anche desiderio sessuale) e salario (quantità di sale o di denaro da pagare in sua vece nell'esercito romano)<sup>119</sup>. Tale radice è ovvia in alcuni luoghi come Salzburg, Halle, Hallstatt, Salins, Solikamsk o Solvychevodsk.

A giudicare dalla storia dell'uomo, si potrebbe pensare che il sale sia una merce rara e costosa, perché è sempre stato al centro dell'attenzione delle società e dei governi. Il sale ha sempre occupato un posto speciale nell'esistenza umana attraverso la storia di cui abbiamo memoria scritta. Nel mondo antico (Egitto, Israele, Grecia, Roma) il sale faceva parte delle offerte e dei sacrifici. Anche l'associazione del sale con il sesso era diffuso, specialmente nel lontano Oriente. Omero dichiarò il sale "divino" e dono degli dei.

Il sale rappresentava una tale necessità che molte città erano localizzate vicino a saline. Roma, per esempio, era vicino a Ostia e i Romani costruirono una via lastricata attraverso la penisola, appropriatamente chiamata *Via Salaria*. Il commercio mondiale del sale era fonte importantissima di guadagno per Stati e mercanti e superò tutti gli ostacoli posti dalle differenze civili e religiose. Per esempio, la maggior parte della produzione di sale in Europa avveniva negli assolati Paesi cattolici del Mediterraneo ma, essendo necessario ai pescatori protestanti del nord Europa per salare il pesce, esso si fece strada verso nord persino in tempi di guerra. A volte, come nel caso degli abitanti delle valli svizzere, che non possedevano sale, ma che ne avevano bisogno per le loro scorte e per fare il formaggio, il sale arrivava a viaggiare per 900 e anche 2300 km<sup>120</sup>. Ruoli essenziali erano giocati da vie commerciali lungo i fiumi importanti come Gange, Nilo, Tevere, Po, Elba e Danubio.

Il sale rappresentò anche uno strumento finanziariamente molto remunerativo per i governi, poiché era facile monopolizzarne il commercio e imporre tasse. Poiché i poveri usano la stessa quantità di sale dei ricchi, la tassa sul sale diventava virtualmente un testatico. Quindi, le popolazioni povere si rivoltavano frequentemente e la politica del sale poteva rappresentare causa diretta o pretesto di disordini. Il primo monopolio documentato del sale fu imposto in Cina più di 2000 anni fa. Più tardi abolito e nuovamente reinstallato, intorno a 1200 anni fa la tassa del sale forniva circa la metà delle entrate dell'impero cinese. L'impero romano non impose monopolio, ma controllò i prezzi e sussidiò il sale, quando necessario, per renderlo disponibile ai plebei che dovevano essere riforniti di pane, olive, vino e sale, oltre ai divertimenti del circo (*circenses*). Il pesce salato ("garum", vedi sopra) era un prodotto romano molto importante per il commercio. Salare il murice, un mollusco, serviva a produrre la famosa tinta porpora, prerogativa della regalità. Proprio per tale motivo il bisogno di accedere a scorte vitali di sale giocò un ruolo nelle conquiste romane della Gallia e della Palestina<sup>10</sup>. Più tardi, il commercio del sale giocò un ruolo predominante nel rendere Venezia un impero commerciale. Per assicurarsene il monopolio, nel tredicesimo secolo Venezia distrusse tutte le saline di Creta. Ma il sale fu anche motore del commercio del maggior competitore di Venezia, Genova, e quando Genova fece dell'isola di Ibiza la più grande produttrice di sale del Mediterraneo, Venezia prese possesso di Cipro e ne fece la seconda in ordine di importanza<sup>11</sup>. In Italia si usava il sale per fare i salami,



Figura 2 La regionalizzazione della tassa sul sale in Francia nel XVIII secolo.

Il pesce salato ("garum", vedi sopra) era un prodotto romano molto importante per il commercio. Salare il murice, un mollusco, serviva a produrre la famosa tinta porpora, prerogativa della regalità. Proprio per tale motivo il bisogno di accedere a scorte vitali di sale giocò un ruolo nelle conquiste romane della Gallia e della Palestina<sup>10</sup>. Più tardi, il commercio del sale giocò un ruolo predominante nel rendere Venezia un impero commerciale. Per assicurarsene il monopolio, nel tredicesimo secolo Venezia distrusse tutte le saline di Creta. Ma il sale fu anche motore del commercio del maggior competitore di Venezia, Genova, e quando Genova fece dell'isola di Ibiza la più grande produttrice di sale del Mediterraneo, Venezia prese possesso di Cipro e ne fece la seconda in ordine di importanza<sup>11</sup>. In Italia si usava il sale per fare i salami,

che venivano poi scambiati con altri beni. Tutti i Paesi europei hanno elaborato politiche basate sul sale. La Francia fu sicuramente la peggiore, con zone diverse sottoposte a differenti tasse sul sale ("gabelle") (Fig. 2), e stabilì addirittura la quantità minima di sale che ognuno doveva acquistare, 3,6 kg all'anno, di gran lunga in eccesso rispetto a qualsiasi necessità fisiologica. Il contrabbando di sale poteva essere punito con la pena capitale, le donne nascondevano il sale nel petto, nel corsetto o nel falso posteriore. Nel diciassettesimo secolo c'erano 25.000 esattori delle tasse sul sale e uno di essi divenne talmente ricco che il suo palazzo a Parigi, costruito al tempo di Luigi XIV, ora ospita un famoso museo. In Francia vi furono parecchie rivolte provocate dalla tassa sul sale. Durante una di queste, l'odiato esattore venne "tagliato a pezzi e salato come un porcellino"<sup>10</sup>. Gli Asburgo sfruttarono gli stati privi di sale della Boemia e dell'Ungheria per ricavarne i pagamenti. Due ricche miniere di sale vicino a Cracovia procuravano un terzo delle entrate della corona polacca. I conflitti internazionali non furono limitati a Venezia e a Genova: lotte sorsero tra Salisburgo e la Baviera, che estraevano sale da versanti opposti della stessa montagna. A Mosca la più ricca famiglia di mercanti della Russia dovette la sua ascesa meteorica alla licenza di produrre sale dopo la conquista della città di Novgorod. Il monopolio del sale e il quadruplicarsi della tassa sul sale furono le cause principali di una sanguinosa rivolta a Mosca nella metà del diciassettesimo secolo. Peraltro, il monopolio sul sale in Russia non fu abolito per secoli<sup>121</sup>.

L'America precolombiana conobbe molte guerre tribali sulle fonti di sale. Gli Aztechi traevano tributi sul sale da altre tribù. Più recentemente, nella guerra civile degli Stati Uniti, il sale giocò un ruolo importante nel pianificare gli attacchi del Nord, che ridusse il Sud ad averne appena abbastanza per i fabbisogni della popolazione. In India, le ribellioni causate dal sale furono preludio alla famosa marcia del sale di Gandhi (Fig. 3) del 1930, la causa immediata della quale fu il monopolio britannico, fatto osservare da diverse migliaia di addetti alla tassa sul sale.



Figura 3 Marcia del sale di Gandhi.

Più recentemente, nella guerra civile degli Stati Uniti, il sale giocò un ruolo importante nel pianificare gli attacchi del Nord, che ridusse il Sud ad averne appena abbastanza per i fabbisogni della popolazione. In India, le ribellioni causate dal sale furono preludio alla famosa marcia del sale di Gandhi (Fig. 3) del 1930, la causa immediata della quale fu il monopolio britannico, fatto osservare da diverse migliaia di addetti alla tassa sul sale.

## Bibliografia

1. Fitzsimons JT. *Angiotensin, thirst and sodium appetite*. *Physiol Rev* 1998;78:583-686.
2. Taylor AA. *Comparative physiology of the renin-angiotensin system*. *Fed Proc* 1977;36:1776-80.
3. Boyd Eaton S, Konner M. *Paleolithic nutrition. A consideration of its nature and current implication*. *N Engl J Med* 1985;312:283-9.
4. Milton K. *Nutritional characteristics of wild primate foods: do the diets of our closest living relatives have lessons to us?* *Nutrition* 1999;15:488-98.
5. Milton K. *A hypothesis to explain the role of meat-eating in human evolution*. *Evol Anthropol* 1999;8:11-21.
6. Kiple KF. *The question of Paleolithic nutrition and modern health. From the end to the beginning*. In: Kiple KF, Otrnelas KC, eds. *The Cambridge world history of food*. Cambridge: Cambridge University Press 2002, pp. 1704-9.
7. Tuljaparkar S, Li N, Boe C. *A universal pattern of mortality decline in the G7 countries*. *Nature* 2000;405:789-92.
8. Cohen MN. *History, diet, and hunter-gatherers*. In: Kiple KF, Otrnelas KC, eds. *The Cambridge world history of food*. Cambridge: Cambridge University Press 2002, pp. 63-75.
9. Ehrlich PR. *The human natures. Genes, cultures, and the human prospect*. New York: Penguin Books 2002, p. 36.
10. Toussaint-Samat M. *A history of food*. In: Ch. 14. *An essential food*. Cambridge MA: Blackwell 1992.
11. Kurlansky M. *Salt. A world history*. Canada: Alfred A. Knopf 2002.
12. Gozzini Giacosa I. *A taste of Ancient Rome* (translation from the Italian original, 1986). The University of Chicago Press 1992.
13. Redon O, Sabban F, Serventi S. *The Medieval kitchen* (translation from French original, 1991). The University of Chicago Press 1998.
14. Stamler J. *The Intersalt Study: background, methods, findings, and implications*. *Am J Clin Nutr* 1997;65(suppl):626S-42S.

15. Wilson TW, Grim CE. *Biohistory of slavery and blood pressure differences in Blacks today: A hypothesis*. Hypertension 1991;17(suppl 1):1122-8.
16. Dahl L. *Possible role of salt intake in the development of hypertension*. In: Cottier P, Bock KD, eds. *Essential hypertension: an international symposium*. Berlin: Springer-Verlag 1960, pp. 53-65.
17. Tian HG, NanY, Shao RC, Dong QN, Hu G, Pietinen P et al. *Associations between blood pressure and dietary intake and urinary excretion of electrolytes in a Chinese population*. J Hypertens 1995;13:49-56.
18. Strazzullo P, Galletti F, Barba G. *Altered renal handling of sodium in human hypertension. Short review of the evidence*. Hypertension 2003;41:1000-5.
19. Khaw KT, Barrett-Connor E. *The association between blood pressure, age and dietary sodium and potassium: a population study*. Circulation 1988;77:53-61.
20. Page LB, Vandevent DE, Nader K, Lubin NK, Page JR. *Blood pressure of Qash'qai pastoral nomads in Iran in relation to culture, diet and body form*. Am J Clin Nutr 1981;34:527-38.
21. Kesteloot H, Park BC, Lee CS, Brems-Heyns E, Claessens J, Joossens JV. *A comparative study of blood pressure and sodium intake in Belgium and in Korea*. Eur J Cardiol 1980;11:169-82.
22. Simmons D. *Blood pressure, ethnic group and salt intake in Belize*. J Epidemiol Community Health 1983;37:38-42.
23. Tran TM, Komatsu T, Nguyen TK, Nguyen VC, Yoshimura Y, Takahashi K et al. *Blood pressure, serum cholesterol concentration and their related factors in urban and rural elderly of Ho Chi Min City*. J Nutr Sci Vitaminol 2001;47:147-55.
24. Bulpitt CJ, Broughton PM, Marlowe HL, Marmot MG, Rose G, Semmence A et al. *The relationship between both sodium and potassium intake and blood pressure in London civil servants. A report from the Whitehall Department of Environment Study*. J Chronic Dis 1986;39:211-9.
25. Poulter NR, Shipley MJ, Bulpitt CJ, Markowe HJ, Marmot MG. *Pulse rate and twenty-four urinary sodium content interact to determine blood pressure levels of male London civil servants*. J Hypertens 1988;6(suppl):S611-3.
26. Mir MA, Newcombe R. *The relationship of dietary salt and blood pressure in three farming communities in Kashmir*. J Hum Hypertens 1988;2:241-6.
27. M'Buyamba-Kabangu JR, Fagard R, Staessen J, Lijnen P, Amery A. *Correlates of blood pressure in rural and urban Zaire*. J Hypertens 1987;5:371-5.
28. Tuomilehto J, Zimmet P, Taylor R, Bennett P, Kankaanpaa J, Wolf E. *A cross-sectional ecological analysis of blood pressure and its determinants in eleven Pacific populations*. J Am Coll Nutr 1989;8:151-65.
29. Carvalho JJ, Baruzzi RG, Howard PF, Poulter N, Alpers MP, Franco LJ et al. *Blood pressure in four remote populations in the Intersalt study*. Hypertension 1989;14:238-46.
30. Stamler J, Rose G, Elliott P, Dyer A, Marmot M, Kesteloot H et al. *Findings of the International Cooperative Intersalt Study*. Hypertension 1991;17(suppl 1):9-15.
31. Klag MJ, He J, Coresh J, Whelton PK, Chen JY, Mo JP et al. *The contribution of urinary cations to the blood pressure differences associated with migration*. Am J Epidemiol 1995;142:295-303.
32. Taylor R, Zimmet P, Levy S, Collins V. *Group comparisons of blood pressure and indices of obesity and salt intake in Pacific populations*. Med J Aust 1985;142:499-501.
33. Simmons D, Barbour G, Congleton J, Levy J, Meacher P, Saul H et al. *Blood pressure and salt intake in Malawi: an urban rural study*. J Epidemiol Community Health 1986;40:188-92.
34. Sanchez-Castillo CP, Solano ML, Flores J, Franklin MF, Limon N, Martinez del Cerro V et al. *Salt intake and blood pressure in rural and metropolitan Mexico*. Arch Med Res 1996;27:559-66.
35. Salmond CE, Prior IA, Wessen AF. *Blood pressure patterns and migration: a 14-year cohort study of adult Tokelauans*. Am J Epidemiol 1989;130:37-52.
36. Zimmet PZ, Taylor R, Jackson L, Whitehouse SL, Faaivaso S, Ainuu J. *Blood pressure studies in rural and urban Western Samoa*. Med J Aust 1980;23:202-5.
37. Li YH, Nara Y, Huang ZD, Ishinaga Y, Rao XX, Yamori Y et al. *Trends of diet and blood pressure in Guangzhou, South China*. J Cardiovasc Pharmacol 1990;16(suppl 8):S6-8.
38. Wu X, Huang Z, Stamler J, Wu Y, Li Y, Folsom AR et al. *The PRC-USA Cardiovascular and Cardiopulmonary Epidemiology Research Group. Changes in average blood pressure and incidence of high blood pressure 1983-1984 to 1987-1988 in four population cohorts in the People's Republic of China*. J Hypertens 1996;14:1267-74.
39. Nadim A, Amini H, Malek-Afzali H. *Blood pressure and rural-urban migration in Iran*. Int J Epidemiol 1978;7:131-8.
40. M'Buyamba-Kabangu JR, Fagard R, Lijnen P, Mbuy WA, Mbuy R, Staessen J et al. *Blood pressure and urinary cations in urban Bantu of Zaire*. Am J Epidemiol 1986;124:957-68.
41. The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. *Effects of weight loss and sodium reduction on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high-normal blood pressure. The Trials of Hypertension Prevention, Phase II*. Arch Intern Med 1997;157:657-67.
42. Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, Applegate WB, Ettlinger WH, Kostis JB et al. for the TONE Collaborative Research Group. *Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of non pharmacologic interventions in the elderly*. JAMA 1998;279:839-46.
43. Staessen JA, Lijnen P, Thijs E, Fagard R. *Salt and blood pressure in community-based intervention trials*. Am J Clin Nutr 1997;65:661S-70S.
44. Froment A, Milon H, Gravier C. *Relationship of sodium intake and arterial hypertension. Contribution of geographical epidemiology*. Rev Epidemiol Sante Publique 1979;27:437-54.
45. Adamopoulos PN, Chaniotis F, Kodoyianis S, Boutsicakis S, Madalos P, Kassos D et al. *Table salt and blood pressure in Greek children*. J Hum Hypertens 1987;1:209-13.
46. Hunter, Sparks BT, Mufunda J, Musabayane CT, Sparks HV, Mahomed K. *Economic development and women's blood pressure: field evidence from rural Mashonaland, Zimbabwe*. Soc Sci Med 2000;50:773-95.
47. Frisancho AR, Leonard WR, Bollettino LA. *Blood pressure in blacks and whites and its relationship to dietary sodium and potassium intake*. J Chronic Dis 1984;37:515-9.
48. Madhavan S, Alderman MH. *Ethnicity and the relationship of sodium intake to blood pressure*. J Hypertens 1994;12:97-103.
49. Dash SC, Sundaram KR, Swain PK. *Blood pressure profile, urinary sodium and body weight in the "Oraon" rural and urban tribal community*. J Assoc Physicians India 1994;42:878-80.
50. Salmond CE, Joseph JG, Prior IA, Stanley DG, Wessen AF. *Longitudinal analysis of the relationship between blood pressure and migration: the Tokelau Island Migrant Study*. Am J Epidemiol 1985;122:291-301.
51. Lai SH, Tang YC, He WL, Mo PS, He GQ. *Urinary electrolytes*

- and blood pressure in three Yi farmer populations, China. *Hypertension* 1989;13:22-30.
52. He J, Thell GS, Tang YC, Mo PS, He GQ. *Effect of migration on blood pressure: the Yi People Study*. *Epidemiology* 1991;2:88-97.
  53. Poulter NR, Khaw KT, Hopwood BE, Mugambi M, Peart WS, Rose G et al. *The Kenyan Luo migration study: observations on the initiation of a rise in blood pressure*. *BMJ* 1990;300:967-72.
  54. Poulter NR, Khaw KT, Sever PS. *Higher blood pressures of urban migrants from an African low-blood pressure population are not due to selective migration*. *Am J Hypert* 1988;1:143S-5S.
  55. Joseph JG, Prior IA, Salmond CE, Stanley D. *Elevation of systolic and diastolic blood pressure associated with migration: the Tokelau island migration study*. *J Chronic Dis* 1983;36:507-16.
  56. Patrick RC, Prior IA, Smith JC, Smith AH. *Relationship between blood pressure and modernity among Ponapeans*. *Int J Epidemiol* 1983;12:36-44.
  57. Elliott P, Stamler J, Nichols R, Dyer AR, Stamler R, Kesteloot H et al. *Intersalt revisited: further analyses of 24 hour sodium excretion and blood pressure within and across populations*. Intersalt Cooperative Research Group. *BMJ* 1996;312:1249-53.
  58. Davey Smith G, Phillips AN. *Inflation in epidemiology: "The proof and measurement of association between two things" revisited*. *BMJ* 1996;312:1659-61.
  59. Dyer AR, Elliott P, Marmot M, Kesteloot H, Stamler R, Stamler J for the Intersalt Steering and Editorial Committee. *Commentary: strength and importance of the relation of dietary salt to blood pressure*. *BMJ* 1996;312:1661-4.
  60. McGregor GA, Sever PS. *Salt-overwhelming evidence but still no action: can a consensus be reached with the food industry?* *Br Med J* 1996;312:1287-9.
  61. Ellison RC, Capper AL, Stephenson WP, Goldberg RJ, Hosmer DW Jr, Humphrey KF et al. *Effects on blood pressure of a decrease in sodium use in institutional food preparation: the Exeter-Andover Project*. *J Clin Epidemiol* 1989;42:201-8.
  62. Forte JG, Miguel JM, Miguel MJ, de Padua F, Rose G. *Salt and blood pressure: a community trial*. *J Hum Hypertens* 1989;3:179-84.
  63. Pietinen P, Tanskanen A, Nissinen A, Tuomilehto J, Puska P. *Changes in dietary habits and knowledge concerning salt during a community-based prevention programme for hypertension*. *Ann Clin Res* 1984;16(suppl 43):150-5.
  64. Thaler BI, Paulin JM, Phelan EL, Simpson FO. *A pilot study to test the feasibility of salt restriction in a community*. *N Z Med J* 1982;95:839-42.
  65. Cutler JA, Follmann D, Allender PS. *Randomized trials of sodium reduction: an overview*. *Am J Clin Nutr* 1997;65(suppl):643S-51S.
  66. Laragh JH, Pecker MS. *Dietary sodium and essential hypertension: some myths, hopes, and truths*. *Ann Intern Med* 1983;98:735-43.
  67. Dyer AR, Stamler R, Elliott P, Stamler J. *Dietary salt and blood pressure*. *Nat Med* 1995;1:994-6.
  68. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Research Group. *Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomised to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker versus diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)*. *JAMA* 2002;288:2981-97.
  69. Weinberger MH. *Salt sensitivity of blood pressure in humans*. *Hypertension* 1996;27:481-90.
  70. Jürgens G, Graudal NA. *Effects of a low sodium versus high sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride (Cochrane Review)*. In: *The Cochrane Library*, Issue 1. Oxford: Update Software 2003.
  71. Hooper L, Bartlett C, Davey Smith G, Ebrahim S. *Reduced dietary salt for prevention of cardiovascular disease (Cochrane Review)*. In: *The Cochrane Library*, Issue 1. Oxford: Update Software 2003.
  72. Beard TC, Stowasser M. *Cochrane and the salt debate*. *Lancet* 2003;362:403.
  73. Rocchini AP. *Obesity, hypertension, salt sensitivity and insulin resistance*. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2000;10:287-94.
  74. Piccirillo G, Bucca C, Durante M, Santagata E, Munizzi MR, Cacciafesta M et al. *Heart rate and blood pressure variabilities in salt-sensitive hypertension*. *Hypertension* 1996;28:944-52.
  75. Hayakawa H, Raji L. *The link among nitric oxide synthase activity, endothelial function, and aortic and ventricular hypertrophy in hypertension*. *Hypertension* 1997;29:235-41.
  76. Zhou MS, Adam AG, Jaimes EA, Raji L. *In salt-sensitive hypertension, increased superoxide production is linked to functional upregulation of angiotensin II*. *Hypertension* 2003;42:945-51.
  77. Sharma AM, Schattenfroh S, Thiede HM, Oelkers W, Distler A. *Effects of sodium salts on pressure reactivity in salt-sensitive men*. *Hypertension* 1992;19:541-8.
  78. Kotchen TA, Luke RG, Ott CE, Galla JH, Whitescarver S. *Effect of chloride on renin and blood pressure responses to sodium chloride*. *Ann Intern Med* 1983;98:817-22.
  79. Sullivan JM. *Salt sensitivity. Definition, conception, methodology, and long-term issues*. *Hypertension* 1991;17(suppl 1):161-8.
  80. Antonios TF, MacGregor GA. *Deleterious effects of salt intake other than effects on blood pressure*. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1995;22:180-4.
  81. de Wardener HE, MacGregor GA. *Harmful effects of dietary salt in addition to hypertension*. *J Hum Hypertens* 2002;16:213-23.
  82. Morimoto A, Uzu T, Fijii T, Nishimura M, Kuroda S, Nakamura S et al. *Sodium sensitivity and cardiovascular events in patients with essential hypertension*. *Lancet* 1997;350:1734-7.
  83. Saruta T, Tominaga T, Yamakawa H, Ohno Y, Suzuki H. *Blood pressure sensitivity to salt, calcium metabolism and insulin sensitivity in essential hypertension*. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1995;22:S406-11.
  84. Myers J, Morgan T. *The effect of sodium intake on the blood pressure related to age and sex*. *Clin Exp Hypertens A* 1983;5:99-118.
  85. Gerber LM, Crews DE. *Evolutionary perspectives on chronic degenerative diseases*. In: Trevathan WR, Smith EO, McKenna JJ, eds. *Evolutionary medicine*. New York, Oxford: Oxford University Press 1999, pp. 443-69.
  86. Falkner B, Kushner H. *Effect of chronic sodium loading on cardiovascular response in young blacks and whites*. *Hypertension* 1990;15:36-43.
  87. Wassertheil-Smoller S, Davis BR, Oberman A, Blaufox MD, Langford H, Wylie-Rosett J et al. *The TAIM Study: sex-race differences in effects of diet and drugs on cardiovascular risk*. *Cardiovascular Risk Factors* 1991;1:3-11.
  88. Luft FC, Miller JZ, Grim CE, Fineberg NS, Chriswtian JC, Daugherty SA et al. *Salt sensitivity and resistance of blood pressure. Age and race as factors in physiological responses*. *Hypertension* 1991;17(suppl 1):1102-8.
  89. Lorenzo C, Serrano-Rios M, Martinez-Larrad MT, Gabriel R, Williams K, Gonzalez-Villalpando C et al. *Prevalence of hyper-*

- tension in Hispanic and non-Hispanic White populations. *Hypertension* 2002;39:203-8.
90. Fisher NDL, Hurwitz S, Jeunemaitre X, Hopkins PN, Hollenberg NK, Williams GH. *Familial aggregation of low-renin hypertension*. *Hypertension* 2002;39:914-8.
  91. Poch E, Gonzalez D, Giner V, Bragulat E, Coca A, de La Sierra A. *Molecular basis of salt sensitivity in human hypertension. Evaluation of renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms*. *Hypertension* 2001;38:1204-9.
  92. Danziger RS. *Hypertension in an anthropological and evolutionary paradigm*. *Hypertension* 2001;38:19-22.
  93. Curtin PD. *The slavery hypothesis for hypertension among African Americans: the historical evidence*. *Am J Public Health* 1992;82:1681-6.
  94. Sever PS, Poulter NR. *A hypothesis for the pathogenesis of essential hypertension: the initiating factors*. *J Hypertens* 1989;7(suppl 1):S9-12.
  95. Lev-Ran A. *Human obesity: an evolutionary approach to understanding our bulging waistline*. *Diabetes/Metabolism Res Rev* 2001;17:347-62.
  96. Bennett S, Wilkins HA. *Within-person variation in urinary sodium, potassium and creatinine concentrations, and their relationship to changes in the blood pressure of adult male Gambians*. *J Trop Med Hyg* 1993;96:267-73.
  97. Mello G, Parretti E, Gensini F, Sticchi E, Mecacci F, Scarselli G et al. *Maternal-fetal flow, negative events and preeclampsia. Role of ACE I/D polymorphism*. *Hypertension* 2003;41:932-7.
  98. Denton D. *Letter to the Editor*. *Nat Med* 1996;2:3-4.
  99. Chambers J. *The devil's horsemen. The Mongol invasion of Europe*. New York: Atheneum 1979.
  100. Wilson TW, Grim CE. *Sodium and hypertension*. In: Kiple KF, Ornelas KC, eds. *The Cambridge world history of food*. Cambridge: Cambridge University Press 2000, pp. 848-56.
  101. Kaunitz H. *Causes and consequences of salt consumption*. *Nature* 1956;178:1141-4.
  102. Beauchamp GK. *Modification of salt taste*. *Ann Intern Med* 1983;98:763-9.
  103. Marvaala EM, Malmberg L, Teravainen TL, Laakso J, Vapaatalo H, Karppanen H. *Influence of dietary salts on the cardiovascular effects of low-dose combination of ramipril and felodipine in spontaneously hypertensive rats*. *Br J Pharmacol* 1998;123:195-204.
  104. Nakamura T, Granger JP, Kato T, Sakamaki T. *Reduced natriuretic response to increased renal interstitial hydrostatic pressure in Dahl salt-sensitive rats during volume expansion*. *Hypertens Res* 1995;18:313-7.
  105. Feron O, Salomone S, Godfraind T. *Influence of salt loading on the cardiac and renal preproendothelin-1 mRNA expression in stroke-prone spontaneously hypertensive rats*. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;209:161-6.
  106. Denton DE, Weisinger R, Mundy NI, Wickings EJ, Dixon A, Moisson P et al. *The effect of increased salt intake on blood pressure of chimpanzees*. *Nat Med* 1995;1:1009-16.
  107. Walker WG, Whelton PK, Saito H, Russell RP, Hermann J. *Relation between blood pressure and renin, renin substrate, angiotensin II, aldosterone and urinary sodium and potassium in 574 ambulatory subjects*. *Hypertension* 1979;1:287-91.
  108. Bentley PJ. *Comparative vertebrate endocrinology*, 3rd ed., In: Ch. 8. *Hormones and osmoregulation*. Cambridge: Cambridge University Press 1998, pp. 337-78.
  109. Langford HG. *Dietary potassium and hypertension: epidemiologic data*. *Ann Intern Med* 1983;98:770-2.
  110. Tannen RL. *Effects of potassium on blood pressure control*. *Ann Intern Med* 1983;98:773-80.
  111. Tannen RL. *The influence of potassium on blood pressure*. *Kidney Int* 1987; 22(suppl):S242-8.
  112. Khaw KT, Barrett-Connor E. *Dietary potassium and blood pressure in a population*. *Am J Clin Nutr* 1984;39:963-8.
  113. Krishna GG, Miller E, Kapoor S. *Increased blood pressure during potassium depletion in normotensive men*. *N Engl J Med* 1989;320:1177-82.
  114. Krishna GG, Kapoor SC. *Potassium depletion exacerbates essential hypertension*. *Ann Intern Med* 1991;115:77-83.
  115. Coruzzi P, Brambilla L, Brambilla V, Gualerzi NM, Rossi M, Parati G et al. *Potassium depletion and salt sensitivity in essential hypertension*. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2857-62.
  116. Morris RC Jr, Sebastian A, Forman A, Tanaka M, Schmidlin O. *Normotensive salt sensitivity: effects of race and dietary potassium*. *Hypertension* 1999;33:18-23.
  117. Resnick LM, Barbagallo M, Dominguez LJ, Veniero JM, Nicholson JP, Gupta RK. *Relation of cellular potassium to other mineral ions in hypertension and diabetes*. *Hypertension* 2001;38:709-12.
  118. Tuomilehto J, Karppanen H, Tanskanen A, Tikkanen J, Vuori J. *Sodium and potassium excretion in a sample of normotensive and hypertensive persons in eastern Finland*. *J Epidemiol Community Health* 1980;34:174-8.
  119. Shipley JT. *The origins of english words. A discursive dictionary of Indo-European roots*. Baltimore: The Johns Hopkins University Press 1984, pp. 340-1.
  120. Braudel F. *The Structures of everyday life. Civilization and capitalism 15<sup>th</sup>-18<sup>th</sup> century*. V. 1. *The limits of the possible*. Translated from French. New York: Harper & Row 1979, pp. 209-10.
  121. Pipes R. *Russia under the Old Regime*. New York: Charles Scribner's Sons 1974.