

Voorkomt verminderde zoutconsumptie cardiovasculaire ziekte?

Guiding: P. De Cort, Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, KU Leuven

Referentie: Taylor RS, Ashton KE, Moxham T, et al. Reduced dietary salt for the prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of RCT's (Cochrane Review). *Am J Hypertens* 2011;24:843-53.

Klinische vraag

Voorkomt een verminderde zoutconsumptie cardiovasculaire ziekten bij volwassenen in de algemene populatie?

Achtergrond

Het gunstige effect van verminderde zoutconsumptie op de bloeddruk, zowel bij jongeren als bij ouderen en zowel bij normo- als bij hypertensieven is voldoende bewezen^{1,2}. Maar of een verminderde zoutconsumptie op zich ook cardiovasculaire gebeurtenissen op lange termijn kan voorkomen, is nog steeds controversieel. Deze meta-analyse poogt hier een antwoord op te geven.

Samenvatting van de studie

Methodologie

Systematische review en meta-analyse, volgens de methode van de Cochrane Collaboration

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, EMBASE, CINAHL, PsychInfo, Health Technology Assessment (HTA), Abstracts of Reviews of Effects (DARE) en de CRD database; tot oktober 2008
- referentielijsten van reviews en geïncludeerde artikelen.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria:
 - ~ RCT's met minstens zes maanden follow-up
 - ~ interventie: zowel strikte diëtmaatregelen als minder strenge diëtadviezen met als doel de consumptie van zout in de voeding te beperken
 - ~ controle: placebodieet of 'geen interventie'
- exclusiecriteria:
 - ~ kinderen jonger dan 18 jaar, zwangere vrouwen
 - ~ geen rapportering van globale mortaliteit of cardiovasculaire gebeurtenissen
 - ~ 3035 studies gevonden waarvan uiteindelijk zeven geïncludeerd.

Bestudeerde populatie

- totale studiepopulatie: n=6491
- drie normotensieve populaties (n=3518) met gezonde blanke Amerikanen van gemiddeld 40 jaar oud met hoognormale bloeddruk
- twee hypertensieve populaties (n=758) met vooral mannen van verschillende etnieën met een gemiddelde leeftijd van 66 jaar
- één gemengde (normo- en hypertensieve) studiepopulatie (n=1981), uitsluitend bestaande uit mannelijke Aziaten (gemiddelde leeftijd 75 jaar) waarvan 60% normotensief en de overige 40% hypertensief zonder behandeling
- één normotensieve studiepopulatie met Italianen van gemiddeld 73 jaar oud met normale bloeddruk (125-6/82-3 mmHg), maar gehospitaliseerd voor ongecontroleerd hartfalen (n=234).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: globale en cardiovasculaire mortaliteit, cardiovasculaire morbiditeit (fataal en niet-fataal AMI, CVA, angina pectoris, hartfalen, PAV, plotse dood, CABG of PTCA) en hospitalisatie
- secundaire uitkomstmaten: systolische en diastolische bloeddruk, urinaire zoutexcretie (of andere methode om de zoutconsumptie in te schatten), levenskwaliteit.

Resultaten

- follow-up: tussen 6 en 71 maanden na randomisatie
- primaire uitkomstmaten:
 - ~ daling van totale mortaliteit zowel bij normotensieven (RR 0,90; 95% BI 0,58 tot 1,40) als bij hypertensieven (RR 0,96; 95% BI 0,83 tot 1,11)
 - ~ daling van cardiovasculaire morbiditeit zowel bij normotensieven (RR 0,71; 95% BI 0,42 tot 1,20) als bij hypertensieven (RR 0,84; 95% BI 0,57 tot 1,24)
- secundaire uitkomstmaten:
 - ~ zowel systolische als diastolische bloeddrukdaling niet-significant gedaald bij normotensieven; systolische bloeddruk significant (gemiddelde daling van 4,1 mmHg; 95% BI 0,7 tot 7,3) en diastolische bloeddruk niet-significant gedaald bij hypertensieven
 - ~ significante verminderde urinaire zoutexcretie in alle subgroepen (gemiddelde daling van 27 tot 39 mmol/24 uur)
 - ~ significante toename van het risico van totale sterfte door zoutrestrictie bij patiënten met hartfalen (RR 2,59; 95% BI 1,04 tot 6,44).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat, ondanks het feit dat deze systematische review van RCT's meer gegevens (665 overlijdens bij 6250 deelnemers) bevat dan vorige systematische reviews, de power nog steeds onvoldoende is om klinisch relevante effecten van verminderde zoutconsumptie op mortaliteit en cardiovasculaire morbiditeit uit te sluiten. De geschatte voordelen van zoutrestrictie komen wel overeen met de voorspelde minimale effecten op klinische eindpunten die aan de beperkte bloeddrukdaling kunnen toegeschreven worden.

Financiering van de studie: UK NIHR Cochrane Collaboration Programme grant

Belangenconflicten: geen vermeld.

Methodologische beschouwingen

Deze meta-analyse is gebaseerd op een correcte en objectieve literatuurzoektocht, uitgevoerd door twee onderzoekers onafhankelijk van elkaar. De in- en exclusiecriteria zijn voldoende beschreven en er is een inschatting gebeurd van de kwaliteit van de studies (randomisatie, **concealment of allocation**, beschrijving van dropouts en withdrawals, blinding en volledige rapportering van de resultaten). In alle studies vertrekt men van gelijkaardige onderzoeksgroepen en gebeurt de analyse volgens intention to treat. Er kunnen wel vragen worden gesteld over concealment of allocation in twee studies en over blinding van de uitkomstmaten in drie studies. De auteurs vermelden dat door het geringe aantal geïncludeerde studies het onmogelijk was om een **funnel plot** te maken voor het opsporen van publicatiebias.

Ondanks de poging om via verschillende subgroepanalyses (normotensieven, hypertensieven, hartfalen) klinische homogeniteit te bekomen, werd er bij de meta-analyse toch nog regelmatig statistische heterogeniteit vastgesteld. Slechts in één studie (de Italiaanse) maakte men geen gebruik van urinaire zoutexcretie om de therapietrouw aan een zoutarm dieet objectief te bepalen.

Interpretatie van de resultaten

Volgens eerder onderzoek kan men met een bekomen bloeddrukreductie van 1 tot 4 mmHg een vermindering van cardiovasculaire mortaliteit van respectievelijk 5% en 20% verwachten³. In de hier besproken studie zien we ook deze tendens, maar door het beperkte aantal nieuwe cardiovasculaire gebeurtenissen kon men toch geen statistisch significant resultaat voor de primaire uitkomst noteren. Roept deze vaststelling geen vragen op naar de relevantie van zoutrestrictie in de algemene populatie? Een opvallend resultaat van deze systematische review is dat in één studie bij patiënten met ernstig hartfalen zoutrestrictie de mortaliteit deed toenemen.

Resultaten in perspectief

Een meta-analyse uit 2002^{4,5} met 11 studies (n=3 514) en vijf jaar follow-up had te weinig power om een significant gunstig effect van zoutrestrictie op cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit aan te tonen.

Bracht de prospectieve cohortstudie (n= 3 026 tussen 30 en 54 jaar met een hoognormale bloeddruk en tien tot vijftien jaar follow-up) van Cook et al. uit 2007^{6,7} dan meer duidelijkheid? Deze auteurs registreerden een vermindering van cardiovasculaire gebeurtenissen met 25% (RR 0,75; 95% BI 0,57 tot 0,99; p=0,04) door verminderde zoutconsumptie. De totale sterfte bleef onveranderd wat kan betekenen dat zoutrestrictie op lange termijn niet schadelijk is.

Een meta-analyse uit 2009 met 13 prospectieve studies (n=177 000) vond dat een verhoogde zoutconsumptie geassocieerd is met een verhoogd risico van beroerte (RR 1,23; 95% BI 1,06 tot 1,43)⁸. Maar deze observationele studie had veel beperkingen: ontbreken van cijfers over globale mortaliteit, geen correlatie tussen zoutinname en de som van alle cardiovasculaire gebeurtenissen, zoutinname niet altijd gemeten met urinaire zoutexcretie, heterogene samenstelling van de onderzoekspopulaties en de onduidelijke definities van de uitkomstmaten. De belangrijkste confounder was echter dat de deelnemers gemotiveerde vrijwilligers waren die hoogst waarschijnlijk een globale gezonde levensstijl nastreefden.

Een recente prospectieve Amerikaanse cohortstudie bij 12 267 volwassenen die gemiddeld 14,8 jaar werden opgevolgd en waar bij de zout- en kaliumconsumptie alleen werd geschat op basis van dieetanamnese, vond dat een hogere zoutinname geassocieerd is met een hogere totale sterfte (HR 1,20; 95% BI 1,03 tot 1,41 per 1000mg zout/dag) en dat meer kaliuminname geassocieerd is met een lagere totale sterfte (HR 0,80; 95% BI 0,67 tot 0,94 voor 1000 mg/d)⁹.

De meta-analyse van Suckling et al. onderzocht het effect van verminderde zoutconsumptie (dagelijks minstens 2 g zout minder dan vóór de studie) voor de preventie en de behandeling van diabetische nefropathie¹⁰. Van de 13 weerhouden studies (n=254 waarvan 75 met DM type I) bedroeg de mediane interventieduur slechts één week. Een mediane significante vermindering in urinaire zoutexcretie (145 mmol/24 h urine) kwam overeen met een systolische en diastolische bloeddrukdaling van respectievelijk 7,04 mmHg (95% BI 8,71 tot 5,38) en 3,03 mmHg (95% BI 3,95 tot 2,11). Door de beperkte studieduur konden alweer geen klinisch relevante effecten worden vastgesteld, hetgeen nochtans de initiële opzet was van deze meta-analyse.

Boeiend voor de discussie is de recente publicatie van Staessen et al. in de JAMA¹¹. Zij volgden gedurende 7,9 jaar 3 681 personen van gemiddeld 40 jaar zonder cardiovasculaire voorgeschiedenis waarvan er 2 096 een normale bloeddruk hadden. De 24-uurs natriumexcretie werd in het begin en op het einde van de studie bepaald en op basis hiervan werd de cohorte verdeeld in drie groepen: lage, mediane en hoge zoutexcretie. Verrassend was dat de laagste incidentie van cardiovasculaire sterfte optrad bij de groep met de hoogste urinaire zoutexcretie. Deze associatie bleef significant na multivariate toetsing. Men zag echter wel een significante verhoging van de systolische bloeddruk met 1,71 mmHg (p<0,001) bij elke 100 mmol vermeerdering van urinaire natriumexcretie. Deze studie lijkt dus de aanbeveling voor zoutrestrictie bij de globale bevolking op de helling te zetten.

Uit deze opsomming van de bestaande literatuur blijkt dus dat het dilemma rond zoutarme voeding blijft bestaan. Om uit deze controverse te geraken zal uiteindelijk een grote studie van goede kwaliteit en lange follow-up nodig zijn zodat specifieke groepen gedefinieerd kunnen worden waarbij zoutvermindering in de voeding eventueel wel/niet nuttig is.

Besluit Minerva

Ook deze studie kan een gunstig globaal effect van verminderde zoutconsumptie op cardiovasculaire eindpunten en totale sterfte niet uitsluiten. Het advies van zoutrestrictie voor mensen met hoge bloeddruk blijft van kracht.

Voor de praktijk

Zoutrestrictie in de voeding (van 10 g per dag als modale consumptie naar 5 g per dag) is bij patiënten met hypertensie een belangrijke niet-medicamenteuze maatregel¹². De huidige meta-analyse stelt deze aanbeveling niet in vraag. Op bevolkingsniveau blijft zoutbeperking echter omstreden voor wat betreft de preventie van cardiovasculair lijden.

Referenties: zie www.minerva-ebm.be