

Salz und Niere

Exzessive Salzzufuhr, Hypertonie und Nierenerkrankung

Die Bedeutung von Salz wurde von Ärzten und Wissenschaftlern bereits vor langer Zeit erkannt. Trotz intensiver Forschung und zahlreicher Studien an Tier und Mensch bestehen allerdings weiterhin viele Lücken in unserem Wissen zu diesem Thema. Im folgenden Text werden verschiedene Aspekte zu Salz aus nephrologischer Sicht beleuchtet. Dabei wird der Begriff Salz jeweils stellvertretend für Natriumchlorid verwendet.

✚ **L'importance du sel a été reconnue par les médecins et les scientifiques depuis longtemps. En dépit de la recherche intensive et de nombreuses études chez les animaux et les humains, il reste encore de nombreuses lacunes dans nos connaissances sur le sujet. Dans le texte suivant, les divers aspects du sel sont illuminés du côté du néphrologue. Le terme sel utilisé représente toujours le chlorure de sodium.**

Physiologie

Entwicklungsgeschichtlich macht es Sinn, dass Glomeruli in den Nieren möglichst viel filtrieren, entsprechend einer hohen glomerulären Filtrationsrate (GFR). Damit werden exogene Toxine und Stoffwechselprodukte möglichst effizient eliminiert. Je höher die GFR, desto höher ist allerdings die Filtration von Wasser und Salz. Somit muss deren Rückgewinnung ebenfalls effizient und optimal reguliert sein.

Das Salz aus der Nahrung wird im Gastrointestinaltrakt zu 99% resorbiert (1). Für die Salzelimination sind die Nieren die entscheidenden Organe. Die durchschnittliche Schweizerin scheidet pro Tag im Urin 8 g und der Schweizer 10 g Salz aus (2), was grob der konsumierten Salzmenge entspricht. Pro Tag filtrieren beide Nieren zusammen ein halbes Kilogramm Natrium oder 1.25 kg Natriumchlorid (3). Diese Menge verdeutlicht, wie wichtig eine korrekte Steuerung der tubulären Rückresorption ist. Bei einem Salzkonsum von 100 mmol Natrium pro Tag (5.7 g Kochsalz) werden 99.5% des filtrierten Natriums tubulär rückresorbiert.

Die Rückgewinnung wird in den einzelnen Tubulussegmenten durch verschiedene Ionentransporter und Kanäle der tubulären Epithelzellen sichergestellt. Die Rückresorption ist energieaufwändig und wird über die Na/K-ATPase in der basolateralen Membran vermittelt. Die Nieren benötigen ca. 10% der gesamten Sauerstoffaufnahme, wobei ca. 65% für die Natriumrückresorption aufgewendet wird. Bis der Urin die Macula densa erreicht, sind ca. 90% des filtrierten Salzes rückresorbiert. Das bedeutet, dass im distalen Nephron pro Tag zwar nur 10% aber immer noch über 50 g Natrium pro Tag rückresorbiert werden müssen. Der distale Tubulus ist für die Feinregulation verantwortlich. Störungen oder Eingriffe in diesem Bereich können massive Veränderungen im Salzhaushalt nach sich ziehen (4).



Dr. med. Andreas Schleich
Zürich

Arterielle Hypertonie kann die Folge einer übermässigen Salzurückgewinnung sein, zum Beispiel durch zu starke Aktivierung oder zu geringe Deaktivierung der erwähnten Transporter. So führt beispielsweise das Liddle-Syndrom über eine Funktionsstörung des epithelialen Natriumkanals im Sammelrohr zu übermässiger Salzurückgewinnung. Diese Patienten weisen typischerweise einen Bluthochdruck auf. Auch im proximalen Tubulus sind Transporterstörungen in Assoziation mit hohem Blutdruck beschrieben (5). Die Steuerung der einzelnen Transporter und Kanäle ist komplex und weiterhin Gegenstand der Forschung. Über Messfühler innerhalb und ausserhalb der Nieren beeinflussen natriuretische und antinatriuretische Botenstoffe über Regelkreise die Salzelimination. Zwei solche Regelkreise sollten erwähnt sein.

Die glomerulotubuläre Balance beschreibt das Phänomen, dass auf eine Zunahme der glomerulären Filtration ein proportionaler Anstieg der Na-Rückresorption im proximalen Tubulus folgt. Somit wird verhindert, dass eine GFR-Zunahme automatisch zu einem Salz- und Wasserverlust führt. Ausschlaggebend ist der Fluss im proximalen Tubulus. Es zeigte sich, dass mit zunehmendem Fluss höhere Scherkräfte auf die Microvilli des tubulären Epithels wirken, was die Aktivität der Natriumtransporter steigert und damit mehr Natrium rückresorbiert wird (6).

Der zweite Regelkreis ist das bekanntere tubuloglomeruläre Feedback. Gelangen grosse Salzengen in den distalen Tubulus, sind die Möglichkeiten der Rückgewinnung distal beschränkt. Es droht ein Salzverlust. Es macht daher Sinn, dass das Salzquantum distal kontrolliert und dementsprechend die GFR beeinflusst wird. Erreicht viel Salz den distalen Tubulus, werden Zellen der Macula densa vermehrt NaCl rückresorbieren. Dadurch werden Botenstoffe als Reaktion zu einer Kontraktion des Vas afferens des Glomerulum führen und dadurch die GFR reduzieren.

Dieser Vorgang wird auch zur Erklärung des nephroprotektiven Effektes der neueren oralen Antidiabetika, der SGLT2-Inhibitoren, verwendet. Glukose wird glomerulär frei filtriert (180 g pro Tag) und im proximalen Tubulus über zwei Typen von Natrium/Glukose-Kotransporter komplett rückresorbiert. Der SGLT2 übernimmt ca. 90% und der SGLT1 ca. 10% der Glukoserückresorption. Bei Diabetikern mit einer Hyperglykämie fällt im Tubulus mehr Glukose an, sodass diese Transporter hochreguliert werden. Zusammen mit der Glukose wird vermehrt Natrium rückresorbiert, was zu einer ver-

minderten Salzaufnahme in der Macula densa führt. Darauf folgt eine Dilatation des Vas afferens und endet schliesslich in einer glomerulären Hyperfiltration. Diesem Effekt wirken die SGLT2-Inhibitoren entgegen und mildern die Hyperfiltration im Sinne einer Nephroprotektion (7).

Die Steuerung der renalen Salzrückgewinnung wird auch durch natriumunabhängige Faktoren beeinflusst. In der PURE-Studie zeigte sich, dass die konsumierte Kaliummenge einen Einfluss auf den Blutdruck hat (8). Was unsere Eltern schon wussten, dass Gemüse und Früchte gesund sind, konnte mittlerweile in Bezug auf den Blutdruck pathophysiologisch erklärt werden. Gemüse und Früchte enthalten viel Kalium. Es wurde nachgewiesen, dass ein hoher Kaliumkonsum zu einer Aktivitätsabnahme der Salztransporter im distalen Tubulus führt und damit zu einer vermehrten Natriumausscheidung (9).

Gastro-renale Achse

Nicht nur die Salzelimination sondern auch eine Begrenzung der Salzzufuhr kann zur Optimierung der Salzhomöostase beitragen. Salzrezeptoren im Mundraum führen bei hohem Salzload zu einer Reaktion der Aversion und begrenzen so den übermässigen Konsum (10). Zudem scheinen auch Salzsensoren des Gastrointestinaltraktes die renale Salzelimination zu beeinflussen. So zeigte sich 2 Stunden nach oraler Salzzufuhr eine grössere Natriuresis, als wenn dieselbe Menge intravenös zugeführt wurde (11). In Bezug auf die Natriumelimination konnten u.a. Gastrin (natriuretisch) und Insulin (antinatriuretisch) als gastro-renale Botenstoffe in Tierversuchen identifiziert werden. Zudem bestehen Hinweise, dass sich das enterale Mikrobiom hypertensiver Ratten von jenem normotensiver unterscheidet (1).

Salzspeicher

Das klassische Konzept der Aufrechterhaltung des Wasser- und Salzhaushaltes geht davon aus, dass durch die renale Salzelimination die orale Salzzufuhr ausgeglichen wird. Demnach sollte die konsumierte Salzmenge in etwa der Salzmenge aus dem 24h-Urin entsprechen. Die ausgeglichene Bilanz ist dabei entscheidend, um das extrazelluläre Wasser konstant zu halten. Wird diese Bilanz gestört, zum Beispiel durch eine Niereninsuffizienz, würde das unter Umständen zu einer Volumenexpansion und damit zu arterieller Hypertonie führen.

Aufgrund zahlreicher Beobachtungen an Tier und Mensch ist dieses Konzept nicht mehr unumstritten. An Nagern konnte gezeigt werden, dass die Haut, aber auch Muskeln Natrium in osmotisch inaktiver Weise speichern können (12). Neu ist die Beobachtung nicht. Bereits 1978 wurde Haut als Salzdepot bei Ratten beschrieben (13). Diese Salzspeicher können im Falle eines Salz mangels oder bei Überschuss einen Ausgleich schaffen. Setzt man eine Ratte 4 Wochen unter Salzrestriktion wird Salz aus der Haut mobilisiert (14). Beim Menschen ergaben sich interessante Beobachtungen bei der Simulation eines Fluges zum Mars. Die Probanden erhielten streng kontrolliert über längere Zeiträume definierte Salz mengen über die Nahrung. Trotz konstanter Salzmenge variierte die Menge im Urin von Tag zu Tag. Die renale Salzelimination folgte einem 7 Tage- Rhythmus, vermutlich gesteuert durch Aldosteron und Cortisol (15).

Es wird vermutet, dass Proteoglykane im subdermalen Interstitium Natrium osmotisch inaktiv binden können, ohne dass es in diesem

hypertonen Milieu zu einer Wasserakkumulation kommt. Nimmt der Organismus Salz zu sich, kann es so gespeichert und je nach Bedarf freigesetzt oder renal eliminiert werden. Die Mobilisation dieses Salzreservoirs geschieht vermutlich über das Lymphsystem, welches selbst durch das Monozyten/Makrophagensystem moduliert wird (16).

Der Salzgehalt der Haut unterscheidet sich zwischen bestimmten Patientengruppen. Der Gehalt ist höher bei Niereninsuffizienz, Adipositas und Diabetes (17), steigt mit höherem Alter und ist bei Männern ausgeprägter als bei Frauen. Jene Gruppen sind gleichzeitig auch für eine Salzsensitivität in Bezug auf das Blutdruckverhalten bekannt (18). Ein höherer Salzgehalt könnte prognostisch ungünstig sein. Untersuchungen an niereninsuffizienten Probanden zeigten nämlich eine Assoziation zwischen dem Salzgehalt der Haut und der linksventrikulären Hypertrophie (LVH), einem starken kardiovaskulären Risikofaktor (17).

Das Salzdepot der Haut dient möglicherweise nicht nur als alternatives Regulationssystem zur Niere, sondern auch als Schutz gegen äussere Einflüsse. Bei Mäusen mit bakterieller Hautinfektion akkumulierte Salz an der Infektionsstelle (19). Dies führte zur Hypothese, der Salzgehalt der Haut diene als Barriere gegen Infektionen (20).

Salz und chronische Niereninsuffizienz (CKD)

Da nur die Nieren relevante Mengen Salz eliminieren, ist es naheliegend, dass Niereninsuffizienz zu Salzzakkumulation führen kann. Guyton zeigte, dass bei niereninsuffizienten Hunden eine Salzexposition zu Erhöhung des Extrazellulärvolumens und damit zu einem Blutdruckanstieg führt (21). Bei Menschen gelang der Nachweis, dass auf eine bestimmte Salzmenge der Blutdruck umso mehr anstieg, je schlechter die Nierenfunktion war (22). Umgekehrt erwies sich eine Salzrestriktion bezüglich Blutdrucksenkung umso effektiver, je schlechter die Nierenfunktion war. Eine Salzrestriktion bei Patienten mit CKD (GFR 15–59 ml/min) ergab einen durchschnittlichen Blutdruckabfall von 10/4 mmHg (23). Personen ohne CKD zeigten deutlich geringere Blutdruckabfälle. Bei Probanden mit Hypertonie fand man einen Blutdruckabfall von 5.3/2.8 mmHg und bei Probanden ohne Hypertonie einen Abfall von 2.4/1.0 mmHg (24).

Zwei Phänomene werden bei Nierenschwäche häufig beobachtet. Mit zunehmender Niereninsuffizienz tritt vermehrt Nykturie auf und der nächtliche Blutdruck wird tendenziell ansteigen (25,26). Guyton beschrieb, dass mit sinkender Nephronmasse ein höherer Blutdruck nötig ist, um die Salzsekretion zu gewährleisten (27). Es wird vermutet, dass bei inadäquater Salzelimination tagsüber, mangels funktionstüchtiger Nephrone, nachts vermehrt Salz ausgeschieden werden muss und hierfür ein höherer Blutdruck nötig ist. Dies könnte die Nykturie erklären und, dass bei Patienten mit CKD der nächtliche physiologische Blutdruckabfall (dipping) seltener beobachtet wird.

Erhalt der Nierenfunktion bei CKD

Die Niere ist ein klassisches Opfer kardiovaskulärer Erkrankungen und besonders des Bluthochdruckes. Es wäre denkbar, eine Verzögerung der Progression der CKD durch Salzrestriktion zu erreichen. Die Datenlage ist allerdings widersprüchlich. In einer Kohortenstudie mit einer Beobachtungszeit von 14 Jahren war ein höherer Salzkonsum tatsächlich mit höherem Funktionsverlust assoziiert (28). Eine kürzlich publizierte Übersichtsarbeit konnte jedoch aus 5 Kohortenstudien keinen sicheren Nutzen für die Nieren finden (29). Eine finnische Studie zeigte gar, dass das Risiko eine Dialyse-

pflicht zu erreichen bei Typ 1 - Diabetikern in der Gruppe mit dem geringsten Salzkonsum am höchsten war (30). Dabei ist zu berücksichtigen, dass Menschen mit hoher Komorbidität häufiger zu strenger Salzrestriktion angehalten werden.

Andererseits weisen mehrere Studien einen günstigen Effekt einer Salzrestriktion auf Proteinurie und Albuminurie nach. Beide Marker sind unumstrittene Surrogate für die Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz. Zusammenfassend macht eine Salzrestriktion in Hinblick auf eine Verzögerung der CKD-Progression bei proteinurischen Patienten Sinn, vor allem wenn gleichzeitig eine arterielle Hypertonie vorliegt.

Salz und Blutdruck

Der Einfluss von Salz auf den Blutdruck ist unbestritten. In Kulturen mit geringem Kochsalzkonsum wurde z. B. ein vergleichsweise tiefer Blutdruck gefunden (31). Der Einfluss von Salz auf den Blutdruck konnte an Tier und Mensch nachgewiesen werden (32). Da hoher Blutdruck ein bekannter Risikofaktor für sämtliche kardiovaskuläre Erkrankungen ist, war die Schlussfolgerung naheliegend, dass erhöhter Salzkonsum das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen steigert. Der Vorstellung nach, vermittelt Salzkonsum seinen negativen Einfluss über Änderungen des Renin/Angiotensinsystems, der Insulinsensitivität, des sympathischen Nervensystems, der endothelialen Dysfunktion und des Immunsystems.

Die linksventrikuläre Hypertrophie ist ein anerkannter Marker für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität (33). Eine Korrelation zwischen hoher Salzexkretion und LVH konnte gezeigt werden (34), sowohl bei hypertensiven als auch bei normotensiven Probanden. Passend zeigte sich bei ersteren, dass eine Salzrestriktion nicht nur zu einem Rückgang des Blutdruckes, sondern auch zu einem Rückgang der linksventrikulären Masse führt (35), in vergleichbarem Ausmass wie dies ein Thiazid-Diuretikum vermag.

Der Salzkonsum ist auch bedeutend für die Wirksamkeit von Antihypertensiva. Bei Ratten mit Proteinurie konnte eine Salzreduktion die antihypertensive und die antiproteinurische Wirkung von Lisinopril verbessern (36). Bei Menschen mit Typ 2 - Diabetes und diabetischer Nephropathie wurde der Effekt bestätigt. Unter Therapie mit ACE-Hemmer besserten Albuminurie und Blutdruck unter reduziertem Salzkonsum deutlich mehr als unter üblichem Salzkonsum (37,38). Die Salzrestriktion steigert die Wirksamkeit eines RAS-Blockers vergleichbar stark wie dessen Kombination mit einem Thiazidiuretika (37).

Salz und kardiovaskuläres Risiko

2013 hat die Schweiz, nach mehreren anderen Ländern, eine Salzstrategie lanciert, mit dem Ziel, die Salzmenge in der Nahrung zu reduzieren, um so die Gesundheit der Bevölkerung zu verbessern. Der Nutzen eines reduzierten Salzkonsums ist allerdings unsicher. Prospektive Interventionsstudien über längere Zeiträume gibt es keine und die Interpretation der vorliegenden Kohortenstudien ist schwierig (39). Die Uneinigkeit, wie der Salzkonsum gemessen werden soll, ist nur ein Beispiel hierfür.

Die Beziehung des Salzkonsums und dem kardiovaskulären Risiko stellt sich U-förmig dar. Demnach soll nicht nur ein hoher, sondern auch ein niedriger Salzkonsum mit erhöhtem Risiko assoziiert sein. (8,40,41). Es wurde beobachtet, dass unter Salzrestriktion erhöhte Spiegel an Renin/Aldosteron und Katecholaminen auftreten. Ob dies die einzige Ursache für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bei sehr niedrigem Salzkonsum darstellt, ist ungewiss (42). Im Übrigen zeigte eine Metaanalyse, welche nur Studien mit einem Untersuchungszeitraum von >4 Wochen einschloss, nur einen geringen Anstieg dieser Hormone (43). Eine andere Hypothese besagt, dass vor allem schwer Kranke eine Salzrestriktion einhalten. Die hohe Mortalität erklärt sich dann aber durch ihre Krankheit und nicht durch den niedrigen Salzkonsum (44).

Interessant ist eine Analyse, welche Hypertoniker mit Patienten ohne Hypertonie verglich. Dabei ergab ein hoher Salzkonsum ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko für Hypertoniker, nicht aber für Patienten ohne Hypertonie. Ein sehr niedriger Salzkonsum (<3g Natrium/d) allerdings, war in beiden Gruppen mit einem Risikoanstieg assoziiert. Die Autoren schlossen daraus, dass eine Salzrestriktion vor allem Hypertonikern zum Vorteil verhelfen würde (45). Zusammenfassend scheinen bestimmte Patientengruppen besonders günstig auf eine moderate Salzrestriktion zu reagieren, während andere möglicherweise kaum davon profitieren.

Dr. med. Andreas Schleich

Oberarzt Institut für Nephrologie, Stadtspital Waid Zürich
Töchestrasse 99, 8037 Zürich
andreas.schleich@waid.zuerich.ch

Interessenskonflikt: Der Autor hat keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Take-Home Message

- ◆ Medikamente aber auch Krankheiten beeinflussen die tubuläre Bearbeitung von Salz.
- ◆ Eine Salzrestriktion kann bei Niereninsuffizienz mit Proteinurie sinnvoll sein.
- ◆ Eine Salzrestriktion senkt den Blutdruck, besonders stark bei Menschen mit CKD.
- ◆ Eine Salzrestriktion kann eine LVH günstig beeinflussen.
- ◆ Eine Salzrestriktion kann die Wirksamkeit von RAS-Blockern verbessern.
- ◆ Während hoher Salzkonsum vermutlich besonders für Hypertoniker ungünstig ist, könnte eine zu starke Salzrestriktion in anderen Populationen ev. negative Folgen haben.

Messages à retenir

- ◆ Les médicaments, mais aussi les maladies affectent le traitement tubulaire du sel
- ◆ Une restriction de sel peut être utile dans l'insuffisance rénale avec protéinurie
- ◆ Une restriction de sel abaisse la pression artérielle, particulièrement chez les personnes atteintes CKD.
- ◆ Une restriction de sel peut affecter l'hypertrophie ventriculaire gauche de façon favorable.
- ◆ Une restriction de sel peut améliorer l'efficacité de bloquants du RAS
- ◆ Tandis qu'une forte consommation de sel est probablement défavorable en particulier pour les hypertendus, une restriction excessive de sel pourrait avoir des conséquences peut-être négatives dans d'autres populations.

Literatur:

- 1) Yang J, Jose PA, Zeng C. Gastrointestinal-Renal Axis: Role in the Regulation of Blood Pressure. *J Am Heart Assoc.* 2017 Mar 6;6(3)
- 2) Chappuis A, Buchod M, Glatz N et al. Swiss survey on salt intake : main results 2011 Okt;27
- 3) Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell* 2001 Feb 23;104(4):545-56
- 4) Palmer LG, Schnermann J. Integrated Control of Na Transport along the Nephron. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016 Jun 6;11(6):1034-43
- 5) Wang X, Armando I, Upadhyay K et al. The regulation of proximal tubular salt transport in hypertension: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2009 Sep;18(5):412-20
- 6) Du Z, Yan Q, Duan Y, Weinbaum S et al. Axial flow modulates proximal tubule NHE3 and H-ATPase activities by changing microvillus bending moments. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2006 Feb;290(2):F289-96
- 7) Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation.* 2014 Feb 4;129(5):587-97
- 8) Mente A, O'Donnell MJ, Rangarajan S et al. Association of urinary sodium and potassium excretion with blood pressure. *N Engl J Med.* 2014 Aug 14;371(7):601-11
- 9) Terker AS, Zhang C, McCormick JA et al. Potassium modulates electrolyte balance and blood pressure through effects on distal cell voltage and chloride. *Cell Metab.* 2015 Jan 6;21(1):39-50
- 10) Oka Y, Butnaru M, von Buchholtz L et al. High salt recruits aversive taste pathways. *Nature.* 2013 Feb 28;494(7438):472-5
- 11) Carey RM Evidence for a splanchnic sodium input monitor regulating renal sodium excretion in man. Lack of dependence upon aldosterone. *Circ Res.* 1978 Jul;43(1):19-23.
- 12) Titze J, Lang R, Ilies C et al. Osmotically inactive skin Na⁺ storage in rats. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2003 Dec;285(6):F1108-17
- 13) Ivanova LN, Archibasova VK, Shterental IS Sodium-depositing function of the skin in white rats. *Fiziol Zh SSSR Im I M Sechenova.* 1978 Mar;64(3):358-63
- 14) Schaffhuber M, Volpi N, Dahlmann A et al. Mobilization of osmotically inactive Na⁺ by growth and by dietary salt restriction in rats. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2007 May;292(5):F1490-500
- 15) Titze J, Luft FC Speculations on salt and the genesis of arterial hypertension. *Kidney Int.* 2017 Jun;91(6):1324-1335
- 16) Hofmeister LH, Perisic S, Titze J. Tissue sodium storage: evidence for kidney-like extrarenal countercurrent systems? *Pflugers Arch.* 2015 Mar;467(3):551-8.
- 17) Schneider MP, Raff U, Kopp C et al. Skin Sodium Concentration Correlates with Left Ventricular Hypertrophy in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2017 Jun;28(6):1867-1876
- 18) Elijovich F, Weinberger MH, Anderson CA et al. Salt Sensitivity of Blood Pressure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension.* 2016 Sep;68(3):e7-e46
- 19) Jantsch J, Schatz V, Friedrich D et al. Cutaneous Na⁺ storage strengthens the antimicrobial barrier function of the skin and boosts macrophage-driven host defense. *Cell Metab.* 2015 Mar 3;21(3):493-501
- 20) Titze J, Rakova N, Kopp C et al. Balancing wobbles in the body sodium. *Nephrol Dial Transplant.* 2016 Jul;31(7):1078-81
- 21) Guyton AC. A concept of negative interstitial pressure based on pressures in implanted perforated capsules. *Circ Res.* 1963 Apr;12:399-414
- 22) Koomans HA, Roos JC, Boer P et al. Salt sensitivity of blood pressure in chronic renal failure. Evidence for renal control of body fluid distribution in man. *Hypertension.* 1982 Mar-Apr;4(2):190-7
- 23) McMahon EJ, Bauer JD, Hawley CM et al. A randomized trial of dietary sodium restriction in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2013 Dec;24(12):2096-103
- 24) He FJ, Li J, Macgregor GA. Effect of longer-term modest salt reduction on blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Apr 30;(4):CD004937
- 25) Fukuda M, Motokawa M, Miyagi S et al. Polynocturia in chronic kidney disease is related to natriuresis rather than to water diuresis. *Nephrol Dial Transplant.* 2006 Aug;21(8):2172-7
- 26) Goto N, Uchida K, Morozumi K, Ueki T et al. Circadian blood pressure rhythm is disturbed by nephrectomy. *Hypertens Res.* 2005 Apr;28(4):301-6
- 27) Guyton AC. Dominant role of the kidneys and accessory role of whole-body autoregulation in the pathogenesis of hypertension. *Am J Hypertens.* 1989 Jul;2(7):575-85
- 28) Lin J, Hu FB, Curhan GC Associations of diet with albuminuria and kidney function decline. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010 May;5(5):836-43
- 29) Nomura K, Asayama K, Jacobs L et al. Renal function in relation to sodium intake: a quantitative review of the literature. *Kidney Int.* 2017 Apr 12. pii: S0085-2538(17)30125-4. [Epub ahead of print]
- 30) Thomas MC, Moran J, Forsblom C et al. The association between dietary sodium intake, ESRD, and all-cause mortality in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2011 Apr;34(4):861-6.
- 31) Freis ED. Salt, volume and the prevention of hypertension. *Circulation.* 1976 Apr;53(4):589-95.
- 32) He FJ, MacGregor GA. Reducing population salt intake worldwide: from evidence to implementation. *Prog Cardiovasc Dis.* 2010 Mar-Apr;52(5):363-82.
- 33) Levy D, Garrison RJ, Savage DD et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med.* 1990 May 31;322(22):1561-6
- 34) Du Cailar G, Ribstein J, Daures JP et al. Sodium and left ventricular mass in untreated hypertensive and normotensive subjects. *Am J Physiol.* 1992 Jul;263(1 Pt 2):H177-81
- 35) Ferrara LA, de Simone G, Pasanisi F et al. Left ventricular mass reduction during salt depletion in arterial hypertension. *Hypertension.* 1984 Sep-Oct;6(5):755-9
- 36) Wapstra FH, Van Goor H, Navis G et al. Antiproteinuric effect predicts renal protection by angiotensin-converting enzyme inhibition in rats with established adriamycin nephrosis. *Clin Sci (Lond).* 1996 May;90(5):393-401.
- 37) Kwakernaak AJ, Krikken JA, Binnenmars SH et al. Effects of sodium restriction and hydrochlorothiazide on RAAS blockade efficacy in diabetic nephropathy: a randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014 May;2(5):385-95
- 38) Vogt L, Waanders F, Boomsma F et al. Effects of dietary sodium and hydrochlorothiazide on the antiproteinuric efficacy of losartan. *J Am Soc Nephrol.* 2008 May;19(5):999-1007
- 39) Cogswell ME, Mugavero K, Bowman BA et al. Dietary Sodium and Cardiovascular Disease Risk-Measurement Matters. *N Engl J Med.* 2016 Aug 11;375(6):580-6
- 40) Stolarz-Skrzypek K, Kuznetsova T, Thijs L et al. Fatal and nonfatal outcomes, incidence of hypertension, and blood pressure changes in relation to urinary sodium excretion. *JAMA.* 2011 May 4;305(17):1777-85
- 41) Graudal N, Jürgens G, Baslund B et al. Compared with usual sodium intake, low- and excessive-sodium diets are associated with increased mortality: a meta-analysis. *Am J Hypertens.* 2014 Sep;27(9):1129-37
- 42) Graudal NA, Hubeck-Graudal T, Jurgens G. Effects of low sodium diet versus high sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Nov 9;(11):CD004022
- 43) He FJ, Li J, Macgregor GA. Effect of longer-term modest salt reduction on blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Apr 30;(4):CD004937
- 44) Kjeldsen SE, Narkiewicz K, Burnier M et al. The INTERSALT Study and the complex relationship between salt intake and blood pressure. *Blood Press.* 2017 Apr;26(2):65-66
- 45) Mente A, O'Donnell M, Rangarajan S et al. Associations of urinary sodium excretion with cardiovascular events in individuals with and without hypertension: a pooled analysis of data from four studies. *Lancet.* 2016 Jul 30;388(10043):465-75