

## Beschouwing

# Eten we teveel zout (natrium)? Een holistische kijk op onze Na-K-Ca-Mg en zuur/base balans\*

F.A.J. MUSKIET

De Nederlander eet gemiddeld net zoveel natrium als de wereldburger (3.666 mg Na/dag). Weinig wereldburgers voldoen aan de aanbeveling van <2.400 mg Na/dag (6 g zout/dag). Plasma renine activiteit en aldosteron stijgen bij een Na-inname <3.600 mg/dag: het lichaam verzet zich tegen het (verdere) verlies van natrium en water. De relatie tussen de Na-inname en risico op cardiovasculaire ziektes is U-vormig met een optimum bij ongeveer 3.450 mg Na/dag. De dosis-risico response curves van kalium en magnesium innames zijn daarentegen invers. Calcium supplementen zijn geassocieerd met een hoger cardiovasculair risico. Personen met essentiële hypertensie en het metabool (insuline resistentie) syndroom zijn veelal 'zoutsensitief': ze vertonen een meer dan normale bloeddrukstijging bij de inname van zout. Dit is een geconserveerde overlevingsstrategie om dehydratie, bij o.a. (gastrointestinale) infectie, te voorkomen, maar wordt bij het metabool syndroom op valse wijze getriggerd vanwege de heersende toestand van leefstijl-geïnduceerde 'lage graad inflammatie'. In het enthousiasme van beleidsmakers is zoutgevoeligheid de basis geworden voor de huidige zoutaanbevelingen voor de algemene bevolking. Het gaat bovendien niet alleen om teveel aan toegevoegd natrium, maar vooral om te lage kalium en magnesium innames uit de voeding, en een verstoord zuur-base evenwicht. Onze huidige voeding bevat te hoge Na/K en Ca/Mg ratio's en onvoldoende base-vormende elementen. De uitkomst is een verstoorde balans tussen de intracellulaire (kalium, magnesium) en extracellulaire (natrium, calcium) elektrolyten en een toestand van 'lage graad (respiratoir gecompenseerde) metabole acidose'. De hiermee geassocieerde ziektes zijn cardiovasculaire- en nierziekten, beroerte, osteoporose, sarcopenie en nierstenen. De disbalans ontstaat doordat >85% van de bevolking onvoldoende, kalium- en magnesium-rijk en bicarbonaat-vormend, groente en fruit eet. De oplossing moet dan ook worden gevonden

in groente, fruit en insuline gevoeligheid en niet slechts in de beschuldiging van het toegevoegde natrium. Recente data geven aan dat we natrium in ons lichaam kunnen opslaan in een osmotisch neutrale vorm. Door het vervanging van brood door groente/fruit wordt het zuur-base evenwicht hersteld, dalen de natrium en fytaat innames en stijgen de innames van kalium, magnesium, calcium, vitamines en fytochemicaliën. Met deze verandering zijn we weer een heel stuk dichterbij onze Paleolithische voeding.

### Inhoudsopgave

1. Inleiding
2. Zout (natrium)
  - 2.1. Zout, bloeddruk en CVD
  - 2.2. Zoutinname in Nederland, in de wereld en trends
  - 2.3. Veranderingen van hormonen en lipiden bij zoutreductie
  - 2.4. De relatie tussen de Na-inname en CVD-risico heeft een U-vorm
  - 2.5. De huidige aanbevelingen voor de natrium inname wankelen
  - 2.6. Zoutgevoeligheid
    - 2.6.1. Evolutionaire achtergrond van zoutgevoeligheid.
    - 2.6.2. Mechanisme van zoutgevoeligheid
    - 2.6.3. Genetische oorzaak van zoutgevoeligheid
    - 2.6.4. Zoutgevoeligheid en het metabool (insuline resistentie) syndroom
    - 2.6.5. Zoutgevoeligheid en het zuinige fenotype
  - 2.7. Nieuwe inzichten in onze natrium (patho)fysiologie
3. Het gaat niet alleen om natrium, maar om de elektrolytenbalans
  - 3.1. Kalium en de Na/K verhouding
  - 3.2. Magnesium, calcium en de Ca/Mg verhouding
  - 3.3. Elektrolyten in drinkwater en transpiratievocht
4. Zuur-base evenwicht
5. Relatie met groente, fruit, en (kale) koolhydraten
6. Zoutvervangers
7. Rol van de klinische chemie
  - 7.1. Ligt de optimale Na-inname voor gezonde personen rond 3.450 mg/dag (8,6 g zout/dag)?
  - 7.2. De relaties tussen de K- en Mg-innames en CVD-risico zijn invers
  - 7.3. Meten van elektrolyten voor CVD-risico
8. Conclusies en tot besluit

Laboratorium Geneeskunde, Universitair Medisch Centrum (UMCG) en Rijksuniversiteit Groningen (RUG), Groningen, Nederland

Prof. dr. Frits A.J. Muskiet, klinisch chemicus, Emeritus  
Professor Pathofysiologie en Klinische Chemische Analyse,  
E-mail: f.a.j.muskiet@umcg.nl

## 1. Inleiding

Nagenoeg alle instanties zullen u vertellen dat u teveel zout (NaCl) eet (1). In Nederland eet meer dan 85% van de volwassenen meer zout dan het aanbevolen maximum van 6 g/dag (2.400 mg Na/dag<sup>1</sup>) (2). Afhankelijk van instituut en doelgroep (gezond/risicogroep) zijn de huidige aanbevelingen voor volwassenen (3-5): <1.500 mg Na/dag [IOM, AHA; (6, 7)], <2.000 mg Na/dag [WHO; (8)], <2.300 mg Na/dag [IOM, 2010 Guidelines for the Americans; (6, 9)] en <2.400 mg Na/dag [Nederlands VoedingsCentrum; (10)]. De <1.500 mg Na/dag in de 2010 Guidelines for the Americans geldt voor risicogroepen, met name de Afro-Amerikanen, personen van 51 jaar en ouder en patiënten met hypertensie, diabetes en chronische nierziekte, overeenkomend met grofweg de helft van de Amerikanen. De 'adequate inname (AI)' voor volwassenen van het Institute of Medicine (IOM) bedraagt 1.500 mg Na/dag en de 'absolute bovengrens' (AB) is 2.300 mg Na/dag (6). De meeste aanbevelingen zijn dus hoger dan de AI en in Nederland zelfs boven de AB. Dit komt omdat ze gebaseerd zijn op een pragmatisch compromis met de haalbaarheid door de bevolking en niet op het maximaliseren van de veronderstelde gunstige effecten van een lage zout inname.

Natrium is essentieel voor de osmotische druk en het behoud van water in de extracellulaire ruimte. De extracellulaire natrium concentratie wordt strikt gereguleerd door een balans tussen inname en uitscheiding en deze wordt gehandhaafd door de respons van de nieren op het renine-angiotensine-aldosteron systeem (RAAS), het sympathisch zenuwstelsel, de 'natriuretische peptiden (ANP, BNP)' en het intrarenaal geproduceerd dopamine (§ 2.6.2). Verstoringen leiden o.a. tot over- of ondervulling en beïnvloeden daarmee de bloeddruk. De aanbeveling om minder zout te eten stamt uit waarnemingen dat teveel zout de bloeddruk verhoogt en hoge bloeddruk een belangrijke risicofactor is voor hart en vaatziekte (CVD), met name ischemische hartziekten, beroerte, hartfalen en nierziekten. Ook leidt een hoge zoutinname tot grotere risico's op maagkanker, nierstenen en osteoporose (11). Het veld is volop in beweging. Nieuw is aandacht voor effecten die onafhankelijk zijn van bloeddruk (§ 2.7). Recent werd in volwassenen met overgewicht en obesitas vastgesteld dat een hoge Na-inname correleert met een kortere telomeerlengte; een marker voor biologische veroudering (12).

Er bestaat een rotsvast vertrouwen in een pathofysiologische cascade die aangeeft dat de inname van natrium de systolische en diastolische bloeddruk verhoogt, dat iedere stijging van de bloeddruk geassocieerd is met CVD, dat het verlagen van de Na-inname de bloeddruk verlaagt, dat dit onafhankelijk is van de achtergrond Na-inname en dat een lage Na-inname daarmee het risico op CVD verlaagt (13). Zoutreductie wordt dan ook gezien als één van de meest kosteneffectieve

manieren om het CVD risico te verlagen in zowel ontwikkelde landen als ontwikkelingslanden. Voor de Verenigde Naties vormen zout, roken en alcohol de top drie prioriteiten om de premature sterfte aan CVD met 25% terug te dringen in 2025 (14). Sommigen beweren zelfs dat een dagelijkse theelepel zout (ongeveer 3 g) een groter gezondheidsrisico oplevert dan het roken van sigaretten (15). Volgens het VoedingsCentrum (10) zouden in Nederland per jaar 2.500 mensen minder aan hart en vaatziekte sterven als we onze huidige zoutinname zouden verlagen van gemiddeld 8,7 naar maximaal 6 g/dag (i.e. van 3.480 naar 2.400 mg Na/dag). In een recente modelstudie van 9 Europese landen werd geschat dat in 20 jaar 46.100 (1,5%) minder 18-95 jarige Nederlanders zullen sterven, indien de zoutconsumptie wordt teruggebracht naar 5 g/dag (de WHO norm). De prevalenties van beroerte en ischemische hartziekte zullen dalen met respectievelijk 50.000 (16,5%) en 75.600 (10,8%). De levensverwachting zou daarmee toenemen met 0,4 en 0,2 procent in respectievelijk 20 jarige mannen en vrouwen, en voor de 60-jarigen is dat 0,2 procent (16). Voor de VS wordt geschat dat een verlaging van 1.150 mg Na/dag het jaarlijkse aantal nieuwe gevallen van ischemische hartziekten, beroerte en myocardinfarct, en het aantal doden kan verlagen met respectievelijk 60.000-120.000, 32.000-66.000, 54.000-99.000 en 44.000-92.000 (15, 17). Indien in de VS de gemiddelde zoutinname wordt verlaagd naar de aanbeveling van 2.300 mg/dag zou het aantal patiënten met hypertensie dalen met 11 miljoen en daarmee wordt 18 miljard dollar bespaard (18).

Het grootste deel van het zout (ongeveer 79%) consumeren we via kant-en-klaar producten, met name brood (26%), vleesproducten (15%) en kaas (10%) (2). Bij het verlagen van onze Na-inname heeft het terugdringen van de hoeveelheid toegevoegd zout bij de (industriële) bereiding van onze voeding dan ook de hoogste prioriteit (2, 19, 20). Maar is dit eigenlijk wel terecht? En geldt dit voor iedereen? In deze bijdrage hoort u een meer genuanceerd geluid dan dat u normaliter van de officiële instanties hoort en die tot nu toe bijna klakkeloos door de media worden overgenomen.

## 2. Zout (natrium)

De relatie tussen zout (natrium) en ziekte berust in hoge mate op het, alom geaccepteerde, bloeddrukverhogende effect van een te hoge Na-inname. Echter, de causaliteit tussen natrium en ziekte was helemaal niet zo duidelijk en is dat nog steeds niet. Het is bovendien altijd 'de dosis die het gif maakt' (maar ook de deficiëntie veroorzaakt). Aan de interactie tussen natrium en andere leefstijlfactoren is tot nu toe weinig aandacht geschonken. Nieuwe inzichten in de pathofysiologische sequentie natrium-bloeddruk-ziekte dienen zich aan, waardoor de slechte naam die natrium momenteel heeft ten minste deels zal moeten worden bijgesteld.

### 2.1. Zout, bloeddruk en CVD

In 2011 ontstond commotie toen een Cochrane meta-analyse van Taylor et al. (21), gebaseerd op 7 placebo-

<sup>1</sup> 1 g NaCl bevat ongeveer 0,4 g Na; 1 mol Na is ongeveer 23 g.

gecontroleerde dubbelblinde interventie studies (RCTs), liet zien dat een reductie van 620-900 mg Na/dag (1.550-2.250 mg zout) geen significante daling veroorzaakte van de sterfte aan alle oorzaken en CVD. Er was ook geen verandering in de morbiditeit: niet in normotensieven en ook niet in hypertensieven. Deze Na-reductie leverde een systolische bloeddrukverlaging op van slechts 1 mm Hg in normotensieven, en in hypertensieven was dit 2-4 mm Hg (21). De auteurs benadrukten dat de zoutreducties in de onderzochte trials bescheiden waren, dat de inspanningen om deze te bereiken groot waren, en dat de uitkomst niet betekent dat het advies om de zoutconsumptie te reduceren moet worden opgeschort. Toch ontstond grote verwarring. Op 6 juli 2011 kopte de voorpagina van de *Daily Express*: 'Now salt is safe to eat-Health fascists proved wrong after lecturing us all for years'.

In een heranalyse van deze 7 RCTs door He en MacGregor (22) werd één studie met patiënten met hartfalen (terecht) weggelaten. Hun meta-analyse vertoonde een significante 20% vermindering van CVD incidenten, en een 5-7% niet-significante reductie van de mortaliteit aan alle oorzaken, bij een daling van 500-920 mg Na/dag (2,0-2,3 g zout/dag) gedurende een follow-up van 7 maanden tot 11,5 jaar. De heranalyse betrof 3 studies met normotensieven en 3 met hypertensieven; apart vertoonden geen van deze RCTs significantie. De systolische/diastolische bloeddrukdalingen na 6-36 maanden bij zoutreducties van 2,0 g (normotensieven) en 2,3 g (hypertensieven) bedroegen 1,11/0,8 mm Hg in normotensieven en 4,14/3,74 mm Hg in hypertensieven (22). In 2013 werd de Cochrane meta-analyse van Taylor et al. (14) uit 2011 teruggetrokken en vervangen door een meta-analyse waarin de trial met de patiënten met hartfalen was weggelaten (23). Echter, de conclusies werden hierdoor niet wezenlijk anders: er was geen significantie voor een effect van zoutreductie op de totale- en CVD-mortaliteit in normo- en hypertensieven. Dit gold ook voor een update van dezelfde groep uit 2014, die gebaseerd was op 8 RCTs: 3 in normotensieven en 5 in hypertensieven of een gemengde populatie van normo- en hypertensieven. Gunstige effecten werden gedreven door één studie in een bejaardenhuis, waarbij de zoutreductie werd bereikt via een voeding die in de keuken werd klaargemaakt. De auteurs rapporteerden een geringe reductie van de bloeddruk, met name in de hypertensieven (24).

In een Cochrane meta-analyse van Graudal et al. (25) uit 2011, betreffende 167 RCTs, bedroeg in de blanke bevolking het systolische/diastolische bloeddrukverschil tussen een inname van <2.760 en >3.450 mg Na/dag (i.e. <6,9 vs. >8,6 g zout/dag) 1,27/0,25 mm Hg (normotensieven) en 5,48/2,75 mm Hg (hypertensieven). In een daaropvolgende Cochrane meta-analyse

van RCTs concludeerden He en MacGregor (26, 27) in 2013 dat een daling van de Na-uitscheiding in de urine met 75 mmol/24 h (4.4 g zout/dag) gedurende 4 of meer weken een, op populatie niveau, relevante bloeddrukdaling veroorzaakt van 4,18 mm Hg systolisch en 2,06 mm Hg diastolisch. Naast de omvang van de zoutreductie behoorden leeftijd, etniciteit en normo/hypertensie tot de belangrijkste determinanten. In 2013 concludeerden Aburto et al. (28) uit een meta-analyse van RCTs en cohort studies dat er in niet-acuut zieke volwassenen 'hoge kwaliteit' bewijs bestaat voor een daling van de bloeddruk door een reductie van de Na-inname. Er waren geen ongewenste effecten op bloedlipiden, catecholaminen en nierfunctie. Een inname van <2 g Na/dag vs. ≥2 g Na/dag kwam overeen met een 3,47 mm Hg verschil in systolische bloeddruk en een 1,81 mm Hg verschil in diastolische bloeddruk. Er waren onvoldoende RCTs om het effect van een Na-reductie te bepalen op mortaliteit en morbiditeit. De cohortstudies toonden geen relaties tussen de Na-inname en totale mortaliteit, en fatale en niet-fatale CVD. Wel was er een associatie met risico op beroerte en op overlijden aan beroerte en CVD. De conclusie was dat het totaal aan bewijs suggereert dat de meeste mensen baat hebben bij een vermindering van de Na-inname. Zeer recent verscheen de eindrapportage van de omvangrijke PURE studie (29). Deze observationele studie werd verricht met 102.216 personen van 35-70 jaar uit de algemene bevolking die woont in 18 landen en op 5 continenten. De bloeddrukstijging per g Na/dag<sup>2</sup> bleek afhankelijk van de Na-inname. Voor de systolische bloeddruk bedroeg deze: 0,74 mm Hg/g/dag bij <3 g Na/dag, 1,74 mm Hg/g/dag bij 3-5 g Na/dag, en 2,58 mm Hg/g/dag bij >5 g Na/dag. In normotensieven was de stijging 1,30 mm Hg/g/dag en in hypertensieven 2,49 mm Hg/g/dag. In <45 jarigen was dat 1,96 mm Hg/g/dag; in 45-55 jarigen 2,43 mm Hg/g/dag en in >55 jarigen 2,97 mm Hg/g/dag (29). In de recent geheranalyseerde meta-analyse betreffende een totaal van 167 RCTs door Graudal et al. (30) werd vastgesteld dat, binnen de gebruikelijk achtergrondinname van <5.700 mg Na/dag, normotensieven geen significante bloeddrukdaling ondergaan van een zoutbeperking van 3.100-4.300 mg Na/dag. Deze was slechts aantoonbaar voor diegenen die een hogere Na-inname hebben en dat betreft <2% van de wereldbevolking. Slechts de prehypertensieve en hypertensieve personen lieten een bloeddrukdaling zien van 6,87/3,61 mm Hg (systolisch/diastolisch), bij een beperking van 1.771-3.220 mg Na/dag. De bloeddrukdaling na zoutreductie vertoonde zijn maximale effect reeds binnen een week (30).

Inzake de bloeddruk lijkt het intussen duidelijk dat niet iedereen baat heeft bij een reductie van de zoutinname. De recente gegevens hebben in deze gevestigde gedachte meer nuance gebracht. De bloeddrukstijging per gram natrium is ten minste afhankelijk van de basale zoutinname en bloeddruk, leeftijd en ras/etniciteit. Een aanhoudende verlaging van 2-3 mm Hg wordt noodzakelijk geacht voor een belangrijke daling van het risico op CVD in de bevolking (21). Uitgaande van bovengenoemde resultaten uit de PURE

<sup>2</sup> In de literatuur, en ook in dit artikel, wordt vaak gesproken over een Na-inname, terwijl de gegevens gebaseerd zijn op een 24-uurs urine Na-uitscheiding als surrogaat (34). Dit geldt ook voor de verderop besproken K-inname. De gemiddelde urine excreties bedragen ongeveer 86% (natrium) en 77% (kalium) van hun innames via de voeding.

studie voor normotensieven (1,30 mm Hg/g Na/dag) wordt bij een reductie van gemiddeld 2,7 g zout/dag (1,1 g Na/dag), zoals noodzakelijk geacht voor Nederland, geen klinisch relevante bloeddruk daling gehaald. Deze bedraagt immers slechts 1,43 mm Hg. Bovendien blijft ook bloeddruk daling een surrogaat voor een lager risico op CVD (31). De klinische voordelen en gezondheidswinst kunnen niet betrouwbaar worden voorspeld aan de hand van een bloeddruk daling (32). Het risico van zout dient te worden gewogen t.o.v. andere risicofactoren, en zout is niet de enige omgevingsfactor die bloeddruk verhogend werkt (§ 2.2). Het grootste gevaar van een hoge Na-inname lijkt te liggen bij bepaalde risicogroepen. Deze gedachte werd onlangs versterkt door een studie van Joosten et al. (33). In deze 10,5 jaar durende prospectieve studie in de algemene bevolking was er geen relatie tussen de 24-uurs urine Na-uitscheiding en het risico op coronaire hartziekten. De relatie werd gemodificeerd door het plasma NTproBNP en er was een tendens tot modificatie door de arteriële bloeddruk. Dit suggereert vooral een risico in personen met zoutgevoeligheid en volumeoverbelasting.

## 2.2. Zoutinname in Nederland, in de wereld en trends

In Nederland bedraagt de zoutinname van volwassenen gemiddeld 8,7 g/dag (VCP 2007-2010). Mannen consumeren 9,9 g/dag (3.960 mg Na/dag) en vrouwen 7,5 g/dag (3.000 mg Na/dag) (2). De gemiddelde  $\pm$ SD zoutinname in 45 landen bedraagt  $9,2 \pm 1,3$  g/dag, hetgeen overeenkomt met  $3.666 \pm 513$  mg Na/dag (range 2.622-4.830). Minder dan 1% van de wereldbevolking eet minder dan 2.600 of meer dan 5.000 mg Na/dag. Nagenoeg niemand haalt de officiële aanbevelingen van <2.300 of <2.400 mg Na/dag; laat staan die van <1.500 mg/dag (3). In de recente PURE studie in 18 landen op 5 continenten bedroeg de geschatte gebruikelijke urine Na-uitscheiding gemiddeld 4,90 g/dag (SD 1,17 g/dag). Slechts 0,2% van de deelnemers had een geschatte Na-uitscheiding <2.300 mg/dag en niemand had een uitscheiding van <1.500 mg/dag (29). In de studie van Powles et al. (34) werd de hoogste zoutconsumptie aangetroffen in Oost/Centraal-Azië en Oost-Europa (10-13 g/dag), en de laagste in Sub-Sahara Afrika (5,1-7,4 g/dag), Oceanië (5,5-7,0) en het Caraïbische gebied (6,0-7,1). De lage innames in de laatstgenoemde werelddelen worden echter minder betrouwbaar geacht. In tegenstelling tot Westerse landen komt in vele Aziatische landen het zout vooral uit smaakversterkers en de toevoeging van zout bij de voedselbereiding (5, 35).

Ondanks de vele aanbevelingen en acties heeft zich tussen 1990 en 2010 op wereldschaal eerder een kleine stijging dan een daling van de Na-inname voorgedaan (mannen van 4,02 naar 4,14 en vrouwen van 3,63 naar 3,77 mg Na/dag) (34). Gegevens van 5 decaden laten zien dat de Na-inname van ongeveer 3,5-4 g/dag in Westerse landen geen wezenlijke verandering heeft ondergaan in diverse populaties met verschillende eetgewoonten en dit ondanks inspanningen om tot een Na-reductie te komen en ook de veranderingen in voedselaanbod (36-38). Landen die een reductie rap-

porteerden lieten slechts een geringe daling zien met uiteindelijke innames die nog steeds (ver) boven de huidige aanbevelingen liggen (35). Bijvoorbeeld, de succesvolle overheids campagnes in Japan en Finland reduceerden aldaar de zoutinname, en parallel daaraan de sterfte aan maagkanker (Japan), de bloeddruk en de mortaliteit aan o.a. beroerte. De zoutinname in Japan ging daarbij van 18 g/dag (!) aan het einde van 1960 naar 14 g/dag (!) eind 1970, terwijl die in Finland daalde van ongeveer 14 g/dag (!) in 1972 naar <9 g/dag in 2002 (14).

In de UK werd, als reacties op een publieke zoutvermindering campagne en inspanningen van de voedingsindustrie, op vrijwillige basis een gemiddelde daling van 1,4 g zout/dag bereikt (van 9,5 in 2003 naar 8,1 g zout/dag in 2011) (39). Hierbij werd o.a. het zoutgehalte van vele producten geleidelijk met 20-40% gereduceerd. Parallel hieraan daalde de bloeddruk en de sterfte aan beroerte en ischemische hartziekte (14). Daling van de zoutconsumptie kwam echter niet op het conto van diegenen in de laagste socio-economische en professionele segmenten, i.e. diegenen die zo'n beperking het meest nodig hebben (40, 41). Een recente enquête liet zien dat consumenten in de UK meer prioriteit geven aan een lagere inname van vet en suiker dan aan een reductie van het zoutgebruik (42). Inzake hun voorkeur voor een suikerreductie hebben de UK-consumenten ten minste deels gelijk, want ook (toegevoegde) suikers zijn geassocieerd met een verhoogde bloeddruk (43-45). Mechanistisch kan dat plaatsvinden via het ontstaan van obesitas en daarmee hypertensie, dan wel via een hoge zoutinname met daaropvolgende dorstlessing door consumptie van suikerhoudende frisdranken (14). Bijvoorbeeld: een daling van de zoutinname van 10 naar 5 g/dag is geassocieerd met een daling van de vochtinname met 350 mL/dag (11). Het lijkt intussen geen twijfel dat toegevoegde suikers en suikerhoudende frisdranken belangrijke determinanten zijn van het lichaamsgewicht in de vrij levende bevolking met een *ad libitum* voeding (43, 44), de serum lipiden verhogen (44), en ook het risico op CVD (45) en CVD-mortaliteit (46) verhogen.

Zoals het grootste deel van onze zoutconsumptie niet uit het zoutvatje stamt, komt het grootste deel van de suikerinname niet uit de suikerpot. De toegevoegde suikers in kant-en-klaar producten leveren mogelijk een hoger risico op hypertensie en CVD dan het toegevoegde zout. DiNicolantonio et al. (38, 47) beargumenteren dat suikerinname leidt tot insuline pieken, postprandiale hypoglycemie, honger, en het innemen van meer voeding en daarmee zout. In een recente meta-analyse van RCTs die meer dan 8 weken duurden werd gevonden dat een hoge vs. lage inname van suiker een systolisch bloeddrukverschil oplevert van 6,9 mm Hg en een diastolisch bloeddrukverschil van 5,6 mm Hg. Dit effect was onafhankelijk van lichaamsgewicht. Indien de suikerindustrie-gesponsorde studies werden weggelaten waren de bloeddrukverschillen zelfs groter: respectievelijk 7,6 en 6,1 mm Hg (44). En om de bedreigingen van onze bloeddruk in nog een ander perspectief te zetten werd recent in  $\geq 60$  jarigen

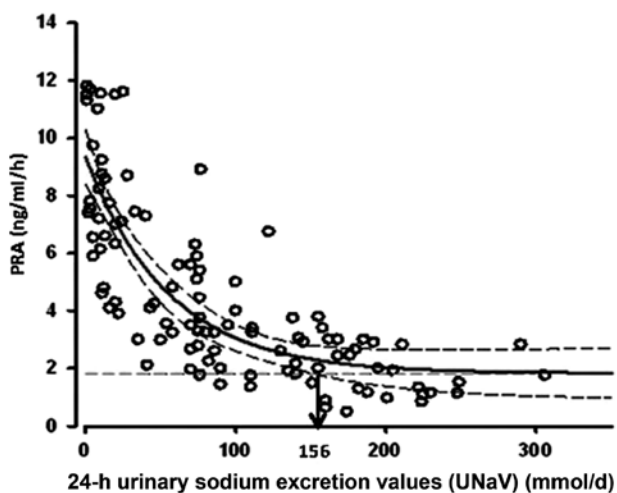
aangetoond dat de inname van bisfenol A, via de consumptie van drank uit 2 blikjes, de bloeddruk acuut doet verhogen met ongeveer 4,5 mm Hg (48). Een relatie tussen bisfenol A en bloeddruk was reeds bekend uit Amerikaans bevolkingsonderzoek (49) en werd onlangs bevestigd in een bevolkingsonderzoek in Thailand (50). Bisfenol A is een stof met een jaarlijkse productie van 2,2 miljoen ton die gebruikt wordt bij de synthese van harde plastics. Deze worden o.a. gebruikt voor het coaten van blikjes die (fris)dranken bevatten. In maart van dit jaar werd door de European Food Safety Authority (EFSA) vastgesteld dat er, ongeacht leeftijdsgroep, geen zorgen zijn over de gezondheidseffecten van blootstelling aan bisfenol A via de voeding en dat er geringe zorg is voor de geaggregeerde blootstelling (voeding, stof, cosmetica, thermaal papier) (51). Er blijkt dus selectieve verontwaardiging te bestaan voor het bloeddrukverhogende effect van zout.

### 2.3. Veranderingen van hormonen en lipiden bij zoutreductie

Bij een dalende Na-inname stijgt vanaf ongeveer 3.600 mg/dag de plasma renine activiteit exponentieel (Figuur 1; (3, 52)). Ook stijgen het plasma aldosteron, noradrenaline, adrenaline, cholesterol en triglyceriden (25). In een studie met gezonde personen van Laragh et al. (53) stegen de plasma renine activiteit en het urine aldosteron indien de urine Na-uitscheiding daalde onder 200 mmol/dag (4.600 mg Na/dag). De interpretatie hiervan is dat het lichaam zich via de activering van het RAAS en het sympathisch zenuwstelsel (stress reactie) in toenemende mate verzet tegen het verlies van natrium en water, en een daarmee samenhangende dreigende daling van de bloeddruk. Bij zoutreductie ontstaat 'zouthonger' (54). Deze reactie is belangrijk om uitdroging, hypotensie en dreigende progressie naar shock te voorkomen. Uitdroging en shock vormen de belangrijkste oorzaken van over-

lijden bij langdurig overgeven en diarree (lees: maag-darminfecties, § 2.6.1).

Een laag-zoutdieet (60 mmol/dag=1.380 mg/dag) gedurende 3 weken, gegeven aan niet-obese onbehandelde hypertensieve volwassenen, verhoogde de vastende triglyceriden, chylomicron-cholesterol, hsCRP, TNF-alfa, IL-6, renine activiteit, aldosteron, insuline en HOMA-IR, terwijl er een verlaging optrad van de bloeddruk en vrije vetzuren. Na een vetrijke maaltijd was het oppervlakte onder de curve van de triglyceriden, chylomicron-cholesterol, apoB en de cholesterol/apo B ratio verhoogd, en die van de vrije vetzuren verlaagd. Deze studie laat dus zien dat een korte termijn lage zoutinname diverse markers van het metabool syndroom doet stijgen (55). Een cross-over RCT liet zien dat een zeer laag-natriumdiet (230-460 vs. 4.600 mg/dag) in hypertensieve patiënten een pro-inflammatoir fenotype veroorzaakt met verhogingen van procalcitonine en het inflammatoire cytokine TNF-alfa. Ook was er een verlaging van de anti-inflammatoire tegenhanger adiponecine (56, 57). Garg et al. (58) lieten zien dat, in zowel zoutgevoelige (§ 2.6) als zoutresistente hypertensieve personen, de insuline resistentie (HOMA) toeneemt indien ze overschakelden van een hoog-zoutdieet (4.600 mg Na/dag, 1 week) naar een zeer laag-zoutdieet (230 mg Na/dag, 1 week). In de totale groep werden waargenomen: een daling van het lichaamsgewicht, systolische en diastolische bloeddrukken (met respectievelijk 15,8 en 7,6 mm Hg), serum en urine natrium en urine cortisol, terwijl een stijging optrad van het serum kalium, serum en urine aldosteron, serum cortisol, en de plasma renine activiteit. In tegenstelling tot de zoutgevoelige personen (27,3/12,1 mm Hg) was de bloeddrukdaling in de zoutresistente subgroep bescheiden (4,4/3,0 mm Hg), hetgeen vanwege de toename van de insulineresistentie doet twijfelen aan het nut van zoutrestrictie in zoutresistente personen (58).



**Figuur 1.** Relatie tussen de natrium uitscheiding in 24-uurs urine en de plasma renine activiteit. Beneden een Na-inname van 156 mmol Na/dag (3.600 mgNa/dag) gaat de plasma renine activiteit (PRA) exponentieel omhoog: het lichaam verzet zich tegen een verder verlies van natrium en water. Overgenomen van McCarron et al. (3) met toestemming van Oxford Journals.

Bovengenoemde veranderingen worden beschouwd als ongunstig en treden reeds op bij Na-innames die liggen in het gebied van de huidige aanbevelingen. Bij McCarron et al. (59) ontlokte het de opmerking dat 'onze fysiologie, en niet een publiek beleid onze zoutinname drijft'. He en MacGregor (11) bagatelliseren op hun beurt de veronderstelde ongunstige effecten van de activering van het RAAS en het sympathisch zenuwstelsel, onder verwijzing naar een geringere activering na een niet-acute en geringere zoutreductie, zoals noodzakelijk geacht voor de volksgezondheid. Opvallend hierbij is dat op basis van Figuur 1 mag worden verondersteld dat de (zeer) lage Na-inname door onze voorvaders [ongeveer 500 mg/dag (21 mmol/dag), § 2.6.1] gepaard ging met een chronisch geactiveerd RAAS en een chronische 'zouthonger'. Een geactiveerd RAAS komt overeen met observaties van de Yanomamo Indianen die wonen in het oerwoud van Noord-Brazilië/Zuid-Venezuela. Deze traditioneel levende bevolking heeft een 'geen-zout' cultuur. Hun gemiddelde urine Na- en K-uitscheidingen bedroegen respectievelijk 23 en 5.900 mg/dag en ze hebben een (sterk) verhoogde plasma renine activiteit en plasma en

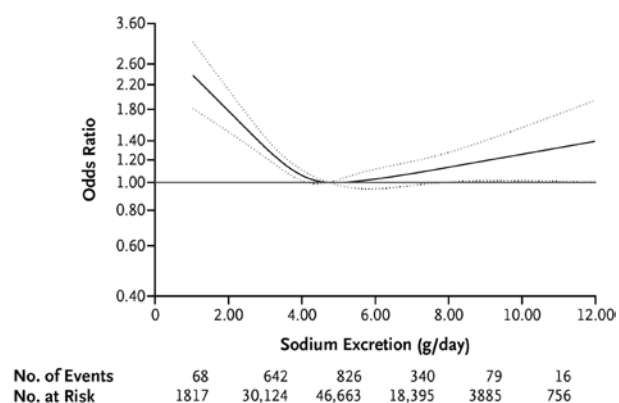
urine aldosteron. Naast deze opmerkelijke waarneming en de zeer lage Na/K verhouding suggereert deze studie dat de 'zouthonger' in de Westerse maatschappij niet hetzelfde is als 'zoutbehoefte' (60, 61). Activering van het RAAS is overigens ook de reden dat een ACE-remmer beter werkt bij zoutbeperking en een diureticum (62) en dat is met name belangrijk bij de behandeling van de hypertensie bij personen met een hoge zoutinname, in de Afro-Amerikaanse gemeenschap en in andere bevolkingsgroepen met een doorgaans laag geboortegewicht (§ 2.6.5).

#### 2.4. De relatie tussen de Na-inname en CVD-risico heeft een U-vorm

Ten minste zes observationele studies laten zien dat de natriumdosis-risicorelatie een U (ook wel: J)-vorm heeft (63-68). Met andere woorden, zowel lage als hoge Na-innames zijn gerelateerd aan een verhoogde mortaliteit en morbiditeit. Eén studie laat een louter omgekeerde relatie zien (69). In de prospectieve studie van O'Donnell et al. (63) uit 2011 ging het om  $\geq 55$  jarige patiënten met CVD, of met hoog risico op CVD en diabetes mellitus. Het laagste risico werd bereikt bij een Na-inname rond 4.770 mg/dag. Vergeleken met een Na-inname van 4.000-6.000 mg/dag was een Na-inname van  $>7.000$  mg/dag geassocieerd met een verhoogd risico op CVD-incidenten. Een Na-inname  $<3.000$  mg/dag was geassocieerd met een verhoogde CVD-mortaliteit en hospitalisatie voor hartfalen. Deze studie suggereert dat de mortaliteit en morbiditeit significant verhoogd zijn bij de huidige aanbevelingen die een bereik hebben van  $<1.500$  tot  $<2.400$  mg Na/dag. In de prospectieve studie van Thomas et al. (64) uit 2011 werden patiënten gevolgd met type 1 diabetes zonder eindstadium nierziekte. De laagste mortaliteit trad op bij een Na-inname van ongeveer 150 mmol/dag (3.450 mg/dag). Patiënten met zowel de laagste als de hoogste Na-innames hadden de hoogste mortaliteit. Patiënten met de laagste Na-inname hadden ook het hoogste risico op eindstadium nierziekte (64). De studie van Stolarz-Skrzypek et al. (69), ook uit 2011, werd uitgevoerd met 3.681 personen zonder CVD bij aanvang met een gemiddelde leeftijd van 41 jaar. Na een mediane follow-up van 7,9 jaar bedroeg het percentage CVD-doden 4,1% in het tertiel met een gemiddelde Na-uitscheiding van 107 mmol/dag (2.461 mg/dag), 1,9% in het tertiel met een gemiddelde Na-uitscheiding van 168 mmol/dag (3.864 mg/dag) en 0,8% in het tertiel met een gemiddelde Na-uitscheiding van 260 mmol/dag (5.980 mg/dag).

De prospectieve studie van Pfister et al. (65) uit 2014 werd uitgevoerd met schijnbaar gezonde personen van middelbare leeftijd. Personen in zowel het onderste als het bovenste kwintiel van de Na-inname hadden een hoger risico op hartfalen. De associatie in het hoogste kwintiel zwakte af na correctie voor bloeddruk, en die in het laagste kwintiel na correctie voor ischemische hartziekte en CRP. Evenals in de studie van Thomas et al. (64) werd het laagste risico bereikt bij een Na-inname van ongeveer 150 mmol Na/dag (3.450 mg/dag). Deze inname komt dus goed overeen met de Na-consumptie waaronder de plasma renine activiteit

stijgt (3.600 mg/dag; Figuur 1) en die komt weer goed overeen met hetgeen de wereldbevolking gemiddeld aan natrium eet (3.666 mg/dag). In de eveneens prospectieve PURE studie uit 2014 lieten O'Donnell et al. (66) U-vormige relaties zien voor de Na-uitscheiding vs. het risico op overlijden of CVD-incidenten, het risico op overlijden aan alle oorzaken (Figuur 2), het risico op grote CVD-incidenten, en het risico op mortaliteit plus CVD-incidenten. De studie omvatte 101.945 personen uit de algemene bevolking in 17 landen en had een gemiddelde follow-up van 3,7 jaar. Het schijnbaar laagste risico trad op bij een Na-uitscheiding van ongeveer 4.300 mg/dag (4-6 g Na/dag). Het risico verbonden aan een hoge Na-inname ( $\geq 6$  g Na/dag) was het grootst in de hypertensieven. Beneden een Na-inname van 3 g/dag liep het risico eveneens op. In een meta-analyse van 23 cohort studies en 2 follow-up studies van RCTs lieten Graudal et al. (67) in 2014 zien dat zowel lage als hoge Na-innames geassocieerd zijn met een verhoogde mortaliteit. Vergeleken werd met een middengroep die een Na-inname had van 115-215 mmol Na/dag (2.645-4.945 mg Na/dag). Dit bereik reflecteert de Na-inname van ongeveer 90% van de wereldbevolking. In een populatie-gebaseerde studie uit 2015 vervolgden Kalogeropoulos et al. (68) 2.642 ouderen (71-80 jaar) gedurende 10 jaar. De geschatte Na-inname bleek niet geassocieerd met totale mortaliteit, CVD en hartfalen incidenten. De mortaliteit was niet-significant lager in de middengroep met een inname van 1.500-2.300 mg Na/dag, vergeleken met groepen die  $<1.500$  en  $>2.300$  mg/dag aan natrium aten. De prevalenties van hypertensie, CVD en andere ziektes in de totale studiepopulatie waren hoog, maar er waren geen opvallende morbiditeitsverschillen tussen de 3 groepen. De auteurs concluderen dat tot nader orde, voor ouderen, een meer conservatieve



**Figuur 2.** Relatie tussen de uitscheiding van natrium in 24-uurs urine en het overlijden aan alle oorzaken in de PURE studie.

De PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology) studie is een grote epidemiologische cohort studie die bestaat uit 156.424 personen van 35-70 jaar. Ze wonen in stads en platteland gemeenschappen in 17 landen met laag-, middel- en hoog inkomen. De getoonde gegevens tonen de relatie tussen de geschatte urine Na-excretie en risico op overlijden aan alle oorzaken voor 101.945 personen gedurende een gemiddelde follow-up van 3,7 jaar. Het schijnbaar laagste risico trad op bij een Na-uitscheiding van ongeveer 4.300 mg/dag (4-6 g Na/dag). Overgenomen van O'Donnell et al. (66) met toestemming van Massachusetts Medical Society.

grens voor de Na-inname geboden is, bijvoorbeeld <2.300 mg Na/dag, i.p.v. <1.500 mg Na/dag. Ten slotte laten ten minste vier studies met patiënten met hartfalen zien dat er bij een Na-inname van 1.800 mg/dag een grotere kans is op hospitalisering en mortaliteit, indien vergeleken met een inname van 2.800 mg Na/dag (70). Hierbij dient echter vermeld dat deze studies uit dezelfde researchgroep komen. In zoutbeperkte eu-volumetrische poliklinische patiënten met hartfalen die geen oedeem hebben, en een normale centraal veneuze druk, is het verstandig om de diuretica te verminderen of te staken teneinde volumedepletie en verslechterende nierfunctie te voorkómen (71).

In tegenstelling tot de gerapporteerde U-vorm van de dosis-response curve vond een recente, eveneens prospectieve, studie van Cook et al. (72) uit 2014 dat gezonde prehypertensieve personen uit de algemene bevolking een 32% lager risico hebben op CVD en CVD-mortaliteit bij een urine uitscheiding <2.300 mg Na/24 uur, indien vergeleken werd met een uitscheiding van 3.600 tot <4.800 mg Na/24-uur. Er was een lineaire afname van het risico van 3.600 naar 2.300 en 1.500 mg Na/dag. Een Na-reductie van 1.000 mg/dag correspondeerde met een 17% risicoreductie. De resultaten werden gezien als een ondersteuning voor de huidige aanbevelingen voor een Na-inname in het 1.500-2.300 mg/dag bereik. In dit artikel van Cook et al. (72) en een review van één van de medeauteurs (73) werd vermeld dat deze studie veel van de methodologische zwakheden en fouten vermeed, zoals die zijn gemaakt in andere cohort studies. De discrepantie met de eveneens uit 2014 stammende studies van Pfister et al. (65), O'Donnell et al. (66) en Graudal et al. (67) kon uiteraard nog niet worden becommentarieerd. Zoals gezegd lieten die auteurs U-vormige dosis-response curves zien. Echter, de studie van Pfister et al. (65) betrof in totaal 19.857 personen uit de algemene bevolking, die van O'Donnell et al. (66) bestudeerde 101.945 personen uit de algemene bevolking op 5 continenten, en die van Graudal et al. (67) betrof 274.683 gezonde personen en patiënten. Daarentegen onderzochten Cook et al. (72) slechts 2.275 prehypertensieve personen uit de algemene bevolking. Alle tot dusver gerapporteerde studies werden gelimiteerd door een relatief beperkt aantal deelnemers met een lage Na-inname, hetgeen te maken heeft met de observatie dat zulke personen nagenoeg niet bestaan. Onder verwijzing naar de zwakte van epidemiologische studies, met name systematische fouten in de 24-uurs Na-inname, en 'omgekeerde causaliteit', wezen Farquhar et al. (74) recent alle studies die een U-vormige relatie vonden van de hand. De omgekeerde deel van de curve is in hun ogen onduidelijk en vooral gebaseerd op veronderstellingen. Langetermijneffecten van een lage Na-inname geven geen associaties te zien met lipiden en catecholaminen en kleine reducties in de Na-inname veroorzaken minimale activering van het RAAS (74). Langetermijnstudies geven echter aan dat er bij een laag natriumdiet wel degelijk permanente verhogingen plaatsvinden van renine en aldosteron, terwijl de langetermijneffecten op catecholaminen en lipiden niet zijn onderzocht (30).

## 2.5. De huidige aanbevelingen voor de natrium-inname wankelen

In 2013 verliet het Amerikaanse IOM de <1.500 mg Na/dag aanbeveling vanwege gebrek aan bewijs voor een directe gezondheidswinst. Ook concludeerde de commissie dat studies naar de gezondheidsvoordelen niet consistent genoeg zijn van kwaliteit, en onvoldoende in kwantiteit, om vast te stellen dat een Na-consumptie <2.300 mg/dag in de algemene bevolking het risico op hartziekten, beroerte en totale mortaliteit verhoogt, dan wel verlaagt. Er was ook geen bewijs voor gunstig effecten van een inname van 1.500-2300 mg Na/dag in personen met diabetes, nierziekten of CVD en er waren zelfs enkele aanwijzingen voor ongunstige effecten (75, 76). Vanwege gebrek aan gegevens werd in het rapport niet uitgewerkt wat een 'normale' Na-inname is voor het bepalen van een AI. Echter, de door het IOM gehandhaafde grens van 2.300 mg/dag grens is als AI in strijd met de definitie hiervan, omdat nagenoeg alle schijnbaar gezonde mensen deze inname ruim overschrijden (3, 32, 67). De verantwoording lijkt wederom gebaseerd op de controversiële associatie tussen de Na-inname en bloeddruk, zoals die voor iedereen zou gelden (30). De AHA distantieerde zich van het IOM rapport en handhaafde de <1.500 mg Na/dag grens voor iedereen. Het rapport mist naar hun mening het goed onderbouwde bewijs dat natrium verbindt met hoge bloeddruk en CVD (77).

## 2.6. Zoutgevoeligheid

Zout (natrium) gevoeligheid refereert naar een response van de bloeddruk op een kortetermijntoename of -afname van de Na-inname. Als reactie op een Nabelasting houden zoutgevoelige personen meer natrium vast dan zout-ongevoelige personen, hetgeen duidt op het onvermogen van de nieren om zout uit te scheiden (78). Zoutgevoeligheid wordt vastgesteld aan de hand van een sterkere response van de bloeddruk bij de inname van een gestandaardiseerde hoeveelheid zout. Er is echter geen uniforme definitie en geen consensus (79). Ter illustratie gebruikten Yatabe et al. (80) een verschil van  $\geq 5\%$  in de gemiddelde ambulante 24-uurs bloeddruk op de 7e dag na een dieet met een laag (780 mg Na) en hoog (5.800 mg Na) zoutgehalte. Ten minste 30% van de wereldbevolking ontwikkelt hypertensie bij blootstelling aan een voeding met veel zout (81). Zoutgevoeligheid komt voor bij 33% van de normotensieven (een voorbode van hypertensie) en 66% van de hypertensieven. Risicofactoren zijn afnemende GFR, leeftijd, obesitas en Afrikaanse afkomst (78).

De zoutgevoeligheid van ouderen, personen met essentiële hypertensie en met het metabool syndroom (i.e. de combinatie van te hoog lichaamsgewicht, gestoorde glucose homeostase, dyslipidemie en hypertensie) hebben waarschijnlijk de norm gevormd voor de huidige aanbevelingen voor de Na-inname van het gezonde (niet-hypertensieve, niet-zoutgevoelige) deel van de bevolking. Het baseren van aanbevelingen op het niet-gezonde deel van de bevolking is in de voedingswetenschap geen uitzondering gebleken en is bijvoorbeeld ook het geval voor de aanbevelingen voor verzadigd vet (82-84). Er lijkt in deze wetenschap, en

in het verlengde daarvan de geneeskunde, meer aandacht te bestaan voor de toxiciteit van nutriënten dan voor een adequate status. Hoezeer dit onderwerp leeft bij de Nederlandse overheid blijkt uit de landelijke nota gezondheidsbeleid 'Gezondheid Dichtbij' van 2011. Hierin geeft het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport aan dat 'met het verlagen van de consumptie van zout en verzadigd vet nog aanzienlijke gezondheidswinst is te behalen' en dat ze 'meer vaart wil zetten' in de verbetering van het aanbod van producten met minder zout en verzadigd vet (19, 20). Zoals uit het vervolg zal blijken is het minstens zo verstandig om ernaar te streven om de innames van kalium en magnesium te verhogen, te wijzen op het zuur-base evenwicht en om het metabool syndroom te bestrijden.

*2.6.1. Evolutionaire achtergrond van zoutgevoeligheid*  
De Na-, Mg-, K- en Ca-gehalten in het huidige zeewater zijn (in ppm): 10.800 (natrium), 1.290 (magnesium), 411 (calcium) en 392 (kalium). Uitgaande van een evolutionaire oorsprong van alle landdieren in de zee tonen de elektrolytconcentraties in ons plasma, bloed en cellen, geen gelijkens met die van het huidige zeewater en zijn er ook geen gegevens die kunnen suggereren dat er enige gelijkens is met het zeewater in het (pre)Cambrium. Dat geldt niet alleen voor de elektrolytconcentraties, maar ook voor de elektrolytsamenstellingen (85, 86). In het Cambrium (541-485 miljoen jaar geleden) ontstonden de meeste huidige diersoorten, de z.g. Cambriëse explosie. Deze discrepantie, samen met het gegeven dat het intracellulaire milieu, van bacteriën tot en met multicellulaire organismen, nagenoeg altijd hoge gehalten aan kalium en lage gehalten aan natrium bevat, doet vermoeden dat het leven niet is ontstaan in de oceaan maar mogelijk in binnenlandse zoetwaterplassen met relatief hoge kaliumconcentraties. Waarschijnlijk is op basis van deze samenstelling het leven op aarde begonnen en is vervolgens bevroren in de verdere evolutie naar alle hogere organismen. Aldus werd in de natuur een hoog intracellulair kalium en laag natrium een sterk geconserveerd gegeven, dat o.a. noodzakelijk is voor het goed functioneren van de replicatie machinerie en daarmee dus één van de meest fundamentele eigenschappen van 'leven' (87).

De overgang van water naar land moet, voor wat betreft de water- en zouthuishouding en daaraan gekoppelde bloeddruk, sterk zijn gericht op het vasthouden van natrium in een omgeving waarin natrium, en vaak ook water, schaars was. Het RAAS, i.e. angiotensine II en aldosteron, zijn waarschijnlijk vanaf dat moment geëvolueerd (88, 89). Het feit dat we zout

lekker vinden ('beloning') en het bestaan van 'zout-honger' doen denken dat zout geen gemeengoed was voor dat deel van onze voorvaders dat niet aan zee woonde of bij de mineraalrijke, soms zeer basische, meren van de Afrikaanse Oostelijke Rift Valley, zoals Lakes Turkana, Natron, Kitangiri en Eyasi. De Oostelijke Rift Valley, die zich uitstrekt van Zuid-Tanzania tot Noord-Ethiopië, wordt alom gezien als de bakermat van *homo sapiens*. De Na/K-gehalten (in mg/l) van enkele meren in de Oostelijke Rift Valley bedragen: 155/4,8 (Lake Kitangiri), 550-810/21-27,5 (Lake Turkana) en 4.480/55 (Lake Eyasi). Het (bi)carbonaatgehalte bedraagt 60-80 mol% van alle anionen. Ook de chloride en fluoride gehalten zijn hoog, maar het sulfaatgehalte is relatief laag. De pH van deze 'soda lakes' kan oplopen tot 12, waarbij het aanwezige calcium en magnesium grotendeels neerslaat in de vorm van hun carbonaten en natrium(bi)carbonaat uitkristalliseert op de oevers (90). De relatie met de mineraalsamenstelling van ons huidige drinkwater wordt verder besproken in § 3.3.

Wat de mineraalomgeving van onze voorvaders ook was, onze evolutionaire tak van de homininen<sup>3</sup> heeft zo'n 6 miljoen jaar overleefd op een voeding waaraan geen zout was toegevoegd (54), althans niet op grote schaal. Ongeveer 5.000 jaar geleden ontdekten de Chinezen dat zout gebruikt kan worden als conserveermiddel. In de Middeleeuwen was zout erg duur en werd het lange tijd gebruikt als betaalmiddel in schaarse gebieden. Het woord 'salaris' betekent letterlijk 'zoutrantsoen': zout vormde een deel van de betaling van de Romeinse legionair. Bekend is de uitdrukking 'hij verdient het zout in de pap niet' ('verdient bijna niets'). Tot de 19de eeuw werd in Nederland accijns geheven op het bezit van zout. De piek van het zoutgebruik is waarschijnlijk opgetreden rondom 1870, waarna de koelkast en vriezer de rol van zout als conserveermiddel geleidelijk overnam. Met de opkomst van kant-en-klaar producten is de zoutconsumptie weer gestegen tot het 9-12 g/dag niveau van 1870 (11).

Vanwege onze evolutionaire achtergrond hebben we te maken met nieren die erop gericht zijn om natrium terug te resorberen en kalium vooral uit te scheiden. Dit komt haarfijn overeen met een schaarste aan natrium en een overmaat aan kalium in onze oervoeding (91, 92). Onze nieren dumpen kalium indien de K-inname hoog is maar zijn niet efficiënt in het conserveren van kalium indien de inname laag is. Dit gaat hiërarchisch niet zozeer ten koste van het goed geregelde plasma kalium, maar vooral het intracellulaire kalium in somatische spieren, maar weer niet de hersenen en het hart (92). Mogelijk ligt hieraan ten grondslag dat een verstoring van een actiepotentiaal (Na<sup>+</sup> 'naar binnen', K<sup>+</sup> 'naar buiten', met daaropvolgend herstel) in deze twee organen acuut levensbedreigend is. Zoals gezegd is kalium een typisch intracellulair elektrolyt en omdat onze natuurlijke voeding louter bestaat uit planten en sinds *homo habilis/homo erectus* (ongeveer 2-2,5 miljoen jaar geleden; (93, 94)) ook uit dieren, is onze K-inname (§ 3.1), maar ook die van

<sup>3</sup> Tot de tak van de homininen (vroeger genaamd hominiden) behoren de huidige mens (*homo sapiens*) en al zijn uitgestorven voorvaders sinds de opsplitsing met het geslacht van de huidige chimpansee, zo'n 6 miljoen jaar geleden. Het betreft dus de huidige *homo sapiens*, uitgestorven leden van het geslacht homo zoals *H. erectus*, *H. ergaster*, *H. rudolfensis*, maar ook hun voorgangers zoals de Australopithecines (*Australopithecus africanus*, *A. boisei*) en oudere vormen zoals *Paranthropus* and *Ardipithecus*.



magnesium (§ 3.2), altijd hoog geweest. Conform deze gedachte is de evolutionaire achtergrond van zoutgevoeligheid waarschijnlijk gelegen in een geconserveerd mechanisme dat optreedt als reactie op dreigende uitdroging, bloeddrukdaling en uiteindelijk shock. Dit was met name belangrijk tijdens (maagdarm)infecties, vanwege braken en diarree. Ons maagdarmkanaal was in de evolutie, en is nog steeds, één van de voornaamste 'porte d'entrées' voor infecties: het is bij uitstek de plaats waar we ons vanwege de resorptiefunctie niet kunnen afschermen van de omgeving.

### 2.6.2. Mechanisme van zoutgevoeligheid

Metabolisme en inflammatie zijn onlosmakelijk met elkaar verbonden (95-97). Er is sprake van co-evolutie: cellen die betrokken zijn bij de metabole response en de immuunresponse tonen coördinatie. Bijvoorbeeld, macrofagen en adipocyten komen beide voort uit een mesodermale stamcel en ze dragen beide de Toll-like receptor 4 (TLR4). Het merendeel van de metabole veranderingen waar we ons momenteel op richten voor de therapie van 'typisch Westerse' ziektes, inclusief 'ons cholesterol' en 'zoutgevoelige hypertensie', vinden hun primaire oorzaak in (steriele) inflammatie. Bij ontsteking ontstaat (o.a.) een verminderde insuline gevoeligheid en compensatoire hyperinsulinemie, die ons metabolisme doen aanpassen aan de nieuwe conditie waarbij glucose dient te worden gespaard voor de hersenen en het immuunsysteem, en andere (nu insuline resistente) organen voor hun energie moeten overschakelen op vetmetabolisme (98, 99). Steeds duidelijker is geworden dat, naast infectieuze organismen, een ongezonde leefstijl eveneens oorzaak is van inflammatie. Deze verloopt, in tegenstelling tot een acute microbiële infectie, niet fulminant maar is chronisch en steriel. Het gaat om een inflammatoire reactie die is gestart, maar niet wordt gestopt. De hieruit voortkomende allostatische toestand van 'chronische systemische lage graad ontsteking' wordt ook wel metaflammatie genoemd (100-102). Het is een sluipmoordenaar op lange termijn en ligt ten grondslag aan het ontstaan van het metabool syndroom (98, 99). En bij dit syndroom hoort ook 'zoutgevoeligheid'.

Insuline is een vasoactief hormoon (103, 104). Hypertensieve patiënten zijn in het algemeen meer insuline resistent en insuline resistentie is geassocieerd met zoutsensitiviteit (58, 105). Onder de condities van insuline resistentie en compensatoire hyperinsulinemie van het metabool syndroom is de insuline-gemedieerde terugresorptie van natrium (106), en daarmee verband houdende verminderde urinezuur uitscheiding, in de nier intact en is de insuline-afhankelijke, NO-gemedieerde, vasodilatatie gecompromitteerd (107-109). De associatie van hypertensie met insuline resistentie is waarschijnlijk op het conto van een verlaagde doorstroming van de skeletspieren (het grootste insuline-afhankelijke orgaan), met een sterk verlaagde perifere glucose-opname, en met een verlaagde (door insuline veroorzaakte) NO-gemedieerde vasodilatatie in de skeletspieren (105). Het anti-natriuretische effect van hyperinsulinemie gaat hand in hand met een ver-

laagde urinezuurexcretie en een verlaagde kalium terugresorptie (107, 110, 111). Het gevolg is het sparen van natrium en urinezuur en het verhogen van de bloeddruk: er ontstaat zoutsensitiviteit. Urinezuur is een antioxidant, maar verhoogt ook de bloeddruk via de beïnvloeding van het RAAS. Het is gepostuleerd dat de mutaties die zo'n 13-24 miljoen jaar geleden het uricase gen onwerkzaam maakten in de hominidae (huidige mens, chimpansee, gorilla), een overlevingsvoordeel opleverden en dat het voordeel niet alleen moet worden gezocht in urinezuur als antioxidant. Door het verlies van uricase steeg het plasma urinezuur, waardoor bij een lage zoutinname natrium beter kan worden vastgehouden en daarmee de bloeddruk beter op peil blijft (112).

Verminderde insuline gevoeligheid is ook geassocieerd met onvoldoende onderdrukking van aldosteron door zout, hetgeen kan bijdragen aan de zoutgevoelige hypertensie van Afro-Amerikanen, maar evenzo de blanke bevolking (113). Er is sprake van een verhoogde aldosteron/renine ratio, die aangeeft dat onder insuline resistente condities aldosteron gedissocieerd raakt van renine (113-115). De responsen van renine, aldosteron en (nor)adrenaline op een laag- en hoog-zoutdieet zijn onder die condities afgezwakt (105).

Veranderingen in de renale dopamine productie of signaaltransductie kunnen eveneens aanleiding zijn voor het ontstaan van zoutgevoelige hypertensie, een gede-reguleerd RAAS en nierschade (116). Een sterke ondersteuning voor een belangrijke rol voor renaal geproduceerd dopamine in de zouthuishouding is dat selectieve deletie van aromatische L-aminozuur decarboxylase in de proximale tubulus van muizen zoutgevoeligheid veroorzaakt vanwege het verminderde vermogen om zout uit te scheiden (117, 118). In de proximale tubulus worden circulerend en gefiltreerd L-DOPA via aromatische L-aminozuur decarboxylase omgezet in dopamine. In het nefron zijn 5 subtypes dopaminereceptoren geïdentificeerd (118). Door interactie hiermee remt dopamine op autocriene en paracriene wijze de Na-terugresorptie in de proximale en distale delen van het nefron. Hierbij worden de activiteiten van de Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPase en andere transporters verlaagd. Dit mechanisme is vooral operationeel na zoutbelasting (119) en remt vanwege de bevorderde zoutexcretie op indirecte wijze de expressie van renine (118).

Er bestaat interactie tussen het dopaminerge systeem en de natriuretische peptiden (zoals ANP) (120). De bevordering van de Na-uitscheiding door ANP geschiedt waarschijnlijk deels via modulatie van renale dopamine receptoren (119). Insuline beïnvloedt het dopaminerge systeem eveneens. In primaire proximale tubulus epitheelcellen van de rat veroorzaakt chronische hyperinsulinemie de downregulatie van de dopamine-1 receptor en de ontkoppeling van G-proteïnen, waardoor de dopamine-geïnduceerde inhibitie van de Na-terugresorptie wordt geremd (121, 122). Het gevolg is het vasthouden van natrium en zoutgevoeligheid. Dit effect werd ook waargenomen in

hyperinsulinemische ratten en wordt onderdrukt door een vermindering van de oxidatieve stress (123, 124). Deze gegevens suggereren dat de insuline resistentie/compensatoire hyperinsulinemie van het metabool syndroom gepaard gaat met zoutgevoeligheid die zijn oorsprong ten minste deels vindt in dopamine ongevoeligheid van het nefron.

Samengevat hebben we te maken met een complex, sterk evolutionair geconserveerd, mechanisme, met hoofdrolspelers in o.a. renine, angiotenine II, aldosteron, insuline, urinezuur, natriuretische peptiden en dopamine, dat ons beschermt tegen de dreigende uitdroging bij o.a. (maagdarm)infectie, maar ook een natriumoverlading. Zoutgevoeligheid is in de huidige maatschappij sterk gerelateerd aan een abnormale leefstijl. Veel zout eten onder de zoutgevoelige omstandigheden van het metabool syndroom, vormt één van de vele mismatches tussen onze huidige leefstijl en ons oeroude genoom: de inflammatoire reactie roept op tot het sparen van natrium, maar de primaire leefstijl-geïnduceerde trigger van de inflammatie is vals. Het is hierbij dan ook belangrijk om de primaire leefstijl-oorzaak weg te nemen (109).

### 2.6.3. Genetische oorzaak van zoutgevoeligheid

In de literatuur wordt regelmatig gesuggereerd dat ons genoom de primaire oorzaak is van (zoutgevoelige) hypertensie. Grootscheeps onderzoek (i.e. Genome Wide Association Studies) naar de polymorfismen die ons gevoelig maken voor het ontwikkelen van (zoutgevoelige) hypertensie hebben echter geen primaire causale rol aangetoond (125-128). Op grond van de stijgende bloeddruk in populaties die recent zijn gemigreerd naar Westerse landen (17) was dat ook niet te verwachten. Ook voor de genetische achtergrond van (zoutgevoelige) hypertensie geldt dat er weinig 'ziekmakende' mutaties (allelfrequentie <1%) zijn met grote effecten (i.e. 'aangeboren stofwisselingsziekten') en er vele polymorfismen ( $\geq 1\%$ ) zijn met kleine, klinisch-verwaarloosbare, effecten en die in een groot deel van de bevolking voorkomen (87, 129). Laatstgenoemden zijn dus inherent aan de mens. Mogelijke uitzonderingen van veelvuldig voorkomende varianten met desalniettemin toch sterke fenotypische effecten zijn beschreven voor uromoduline en corine. Het gaat hierbij om varianten met verhoogde expressie van uromoduline (membraan proteïne in het dikke deel van de lis van Henle) en een verlaagde corine activiteit (ANP-converting enzyme, atrium). Momenteel zijn mutaties in 20 genen bekend die in zeer lage frequentie voorkomen en op Mendeliaanse wijze familiäre hypotensie veroorzaken vanwege zoutverlies of hypertensie vanwege zoutgevoeligheid. De meeste van deze 20 genen zijn onderdeel van het RAAS (79, 87). Voorbeelden van zulke pathogene mutaties met lage prevalentie zijn die in het 11-betahydroxysteroid dehydrogenase 2 (11b-HSD2). Verlies-van-functie mutaties hierin leiden tot een schijnbaar mineralocorticoid overschot. 11b-HSD2 zet het actieve cortisol om naar het onwerkzame cortison en voorkomt daarmee de activering van de mineralocorticoid receptor en daaropvolgende terugresorptie van natrium en uitscheiding van kalium in de

distale tubulus en verzamelbuisjes. De verlies-van-functie mutaties hierin behoren tot de categorie van zeldzame overerfbare vormen van zoutgevoelige hypertensie (130, 131). Het zijn levensvatbaar gebleken 'experimenten van de natuur' (inborn errors), die niet zullen penetreren zolang ze geen betere aanpassing opleveren aan de heersende leefomstandigheden. Aanpassing aan de omgeving ('adaptation to the conditions of existence', Darwin) is één van de belangrijkste drijvende krachten in de evolutie. Mogelijk leveren zulke mutaties een 'fitness' voordeel in een zeer zoutarme omgeving, dus niet bepaald de huidige.

Duidelijke voorbeelden van recente selectiedruk op *homo sapiens*, niet gerelateerd aan (zoutgevoelige) hypertensie, vormen allelen voor de huidskleur (UV, vitamine D), lactase persistentie (melk), sikkelcelhemoglobine (HbS, malaria) en een transcriptiefactor die de hemoglobine concentratie moduleert in personen die op grote hoogte leven. Vanwege het 'privé-karakter' van de onderhavige allelen in de geëxposeerde populaties wordt aangenomen dat ze *de novo* zijn ontstaan, en positief zijn geselecteerd na het verlaten van Afrika zo'n 100.000 jaar geleden. Echter, de frequenties van veelvuldig voorkomende allelen die geassocieerd zijn met hypertensie tonen een wijde verspreiding over de verschillende rassen (132). Deze allelen waren dus waarschijnlijk reeds aanwezig in de eerste *homo sapiens*, zo'n 160.000 jaar geleden. Hun prevalenties zijn sinds 'Out of Africa' veranderd door selectiedruk (aanpassing aan de nieuwe omgeving), 'genetic drift', 'gene flow' of combinaties. Voor enkele van deze allelen die ons gevoeliger maken voor hypertensie is een afnemende frequentie ('cline') aangetoond met toenemende breedtegraad. Ze coderen o.a. voor angiotensinogeen (AGT-6A), G-proteïne beta-3 sub-eenheid (GNB3 825T), beta-2 adrenergische receptor (ADRB2 47A/79G), epitheliale natrium kanaal-alfa (ENaC-alfa 946G) en ENaC-gamma-173G. ENaC verzorgt de terugresorptie van natrium in de distale tubulus. Frequent voorkomende ENaC polymorfismen dragen bij aan de variatie in de zoutgevoeligheid van de bloeddruk in de populatie, maar ook diverse andere variërende genen zijn hierbij betrokken (133). Zoals gezegd zijn er voor enkele van deze allelen sterk negatieve relaties met de absolute breedtegraad, en deze komen overeen met positieve relaties met de gemiddelde dagelijkse temperatuur en regenval (134, 135). Het is dus mogelijk dat er na 'Out-of-Africa' negatieve selectiedruk op deze allelen is opgetreden (of positieve op hun tegenhangers), omdat diegenen die naar koudere omgevingen migreerden minder aangepast hoefden te zijn aan het warme en droge Afrikaanse klimaat. Het lijkt dus vooral te gaan om adaptatie aan de lokale klimatologische omstandigheden. Samenvattend is geen van de tot nu toe gevonden polymorfismen voor zoutgevoeligheid ras-gebonden, hoewel er wel verschillen bestaan in de allel frequenties tussen de rassen.

Zoals voedselschaarste ons heeft doen aanpassen tot het 'zuinige genotype' (136) was het in de hete Afrikaanse bakermat van onze vroege voorvaders van belang om zuinig om te springen met het schaarse

drinkwater en zout, en tegelijkertijd het lichaam op de juiste temperatuur te houden door een effectieve manier van warmteverlies te ontwikkelen (de 'natrium-hypothese'). Warmteverlies is bereikt door een ongeëvenaard vermogen van de mens om te transpireren, waarbij per uur tot 2 liter vocht met daarin opgeloste zouten verloren kunnen gaan. Ter compensatie vergde dit niet alleen een effectieve manier van omgaan met water en zout in onze nieren (§ 2.6.1), maar ook aanpassingen van de twee andere factoren die de bloeddruk bepalen, i.e. de arteriële tonus en cardiale contractiliteit. Dit was nodig om periodes te kunnen doorstaan met een laag bloedvolume en daarmee samenhangende lage bloeddruk (134, 135). Zoals ons ancestrale 'zuinige genotype' (136) ons parten speelt in de huidige 'obesogene samenleving', veroorzaken deze allelen in onze huidige 'zoutrijke' omgeving een grotere gevoeligheid voor het ontwikkelen van hypertensie (134, 135, 137).

Dus niet ons genoom (nature), maar de huidige abnormale leefstijl (nurture) is de primaire oorzaak van (zoutgevoelige) hypertensie in de populatie: de gestegen bloeddruk in geïndustrialiseerde landen is eerder op het conto van een verhoogde zoutinname en obesitas dan een verhoogde genetische gevoeligheid voor het ontwikkelen van hypertensie. Bovendien bestaan er naast allelen die de gevoeligheid voor zout verhogen eveneens allelen die de zoutgevoeligheid verlagen (134, 135) en hebben we te maken met nog slecht begrepen epigenetische invloeden (§ 2.6.5). Onze huidige leefstijl is verantwoordelijk voor meer dan 95% van de 'typisch Westerse' ziektes (138). Het veroorzaakt een 'mismatch' met oeroude polymorfismen. Personen die (epi)genetisch het gevoeligst zijn voor de huidige leefstijl zijn het eerst ziek geworden, maar bij een toenemende mismatch worden we uiteindelijk allemaal ziek (139, 140). Dit wordt in de literatuur geduid als dat de bestudeerde ziekte veroorzaakt wordt door 'interactie tussen omgeving en genoom', hetgeen op zich correct is maar daarmee helaas niet de abnormale omgeving aanwijst als primaire oorzaak.

Dragers van de volkomen normale polymorfismen, die *homo sapiens* in het verleden het sterkst hebben beschermd tegen een tekort aan zout, zoals mogelijk enkele polymorfismen in het 11bHSD2 gen (131), ENaC (133) en anderen (79, 87), zouden tot nader orde diegenen moeten zijn die de Absolute Bovengrens (AB) van onze zoutinname bepalen. Op deze manier doen we recht aan ons behoren tot een enkele soort en leiden we, onder verwijzing naar de genetische variatie in de mens, niet de aandacht af van de huidige hoge prevalentie van obesitas, insuline resistentie en zoutgebruik. Want in tegenstelling tot deze polymorfismen hebben we bij deze condities te maken met vermijdbare risicofactoren. Er is dus geen goede reden om in de voedingsnormen en aanbevelingen rekening te houden met eventuele polymorfismen die tijdens onze evolutie enige variatie hebben doen ontstaan in de gevoeligheid voor zout. In tegenstelling tot de zeldzame familiere vormen van zoutgevoeligheid (inborn errors) en pathologie (zoals nierziekten en hartfalen),

lijkt er voor het zoutgebruik geen rol weggelegd voor een 'gepersonaliseerde voeding' die gebaseerd is op de genetica.

#### 2.6.4. Zoutgevoeligheid en het metabool (insuline resistentie) syndroom

Zoals gezegd zijn personen met het metabool- ('insuline resistentie-') syndroom zoutsensitief (80, 141, 142). Er is sprake van een 'ongepaste' activering van het RAAS (142). Omgekeerd zijn patiënten met essentiële hypertensie insuline resistent, onafhankelijk van obesitas (143). De lagere gevoeligheid voor insuline vindt zijn oorzaak in leefstijl-geïnduceerde systemische lage graad inflammatie. De 6 belangrijkste fouten in onze huidige leefstijl zijn: onvoldoende beweging, ongebalanceerde voeding, abnormale microbiële flora, chronische stress, chronisch slaapttekort en een ongezond milieu (waaronder roken). Deze factoren vertonen interactie bij het ontstaan van het metabool syndroom (99-102).

Het gaat dus bepaald niet alleen om natrium of zoutgevoeligheid (75, 98, 99). Bijvoorbeeld: zoals uit bovenstaande leefstijlfactoren te voorspellen is zoutgevoeligheid gerelateerd aan fysieke activiteit. Fysieke activiteit verbetert de insuline gevoeligheid en verlaagt daarmee de zoutgevoeligheid (144). Een andere belangrijke factor is mentale stress (145). Mentale stress vertoont twee verschillende responspatronen voor wat betreft de natriurese. Eén patroon gaat gepaard met een verhoging van de bloeddruk en een verhoging van de uitscheiding van natrium in de urine. Dit is een normale stress-geïnduceerde natriurese. Een tweede patroon gaat gepaard met een vergelijkbare verhoging van de bloeddruk, maar *zonder* verhoogde natriurese: een verstoorde stress-geïnduceerde natriurese. Stress-geïnduceerde natriumretentie komt vaker voor in de Afro-Amerikaanse gemeenschap, gaat samen met een verhoogde bloeddruk, leidt tot cumulatieve natriumretentie, wordt gunstig beïnvloedt door een ACE remmer, leidt tot een verhoogde natrium reabsorptie en deze kan worden tegengegaan door een hoge K-inname. Het mechanisme verloopt via een verhoogde activiteit van het sympathisch zenuwstelsel en een daarop verhoogde angiotensine II. De uitkomst is geassocieerd met hypertensie, osteoporose, obesitas en chronische inflammatie (145).

Samenvattend blijkt zoutsensitiviteit dus in hoge mate te zijn geassocieerd met het metabool syndroom. De innige verwevenheid van de leefstijlfactoren die een rol spelen in de etiologie van dit syndroom maken dat de oplossing gezocht moet worden in de aanpak van al deze factoren tegelijkertijd.

#### 2.6.5. Zoutgevoeligheid en het zuinige fenotype

Een consistente bevinding is dat de negroïde bevolking die in Westerse landen woont (met name de VS), vaker een hoge bloeddruk heeft dan de blanke bevolking (VS: 42% in negroïden, 28% blanken). Ook dat deze op jongere leeftijd ontstaat, vaak ernstig is, minder vaak goed behandeld is, en tot een vroegere dood leidt aan CVD, beroerte en nierfalen. Klassieke verklaringen betreffen verschillen in omgeving, leef-

stijl, opleiding, socio-economische status, fysieke activiteit, roken en voeding. Een recente review inzake de voeding van de Afro-Amerikaanse bevolking toonde, vergeleken met de blanke bevolking, een lagere consumptie van ongeraffineerde granen, groente, fruit, melkproducten en vezels, lagere innames van K, Mg, Ca, P en plantaardig eiwit, en een hogere consumptie van fast-food, suiker-bevattende dranken, toegevoegde suikers, koolhydraten, bewerkt vlees, varkensvlees en cholesterol (146).

In de verklaring van de hoge prevalenties van hypertensie en 'zoutgevoeligheid' in de negroïde bevolking die in Westerse landen woont, maar ook andere rassen, met name de Aziaten (25), wordt nagenoeg geen rekening gehouden met hun lage geboortegewicht. Het gaat hierbij vooral om intra-uteriene groeirestrictie; een teken van marginale voeding in de baarmoeder. In de huidige maatschappij hebben kinderen met een laag geboortegewicht op volwassen leeftijd een verhoogd risico op het metabool syndroom en geassocieerde ziektes, met name diabetes mellitus type 2 en CVD. Onze obesogene maatschappij vormt een mismatch met hun z.g. 'zuinige fenotype' ('thrifty phenotype'), ook wel genoemd 'Barker hypothese' en 'programming' (147, 148). Vooral populaties die van oudsher onder marginale omstandigheden hebben geleefd en een snelle overgang doormaken naar een maatschappij van overvloed zijn hiervoor gevoelig (149). Het onderliggende mechanisme moet worden gezocht in de epigenetica (147, 148) en het evolutionaire voordeel is gelegen in de korte- (binnen één individu) en middellange termijn (enkele generaties) 'aanpassing aan de leefomstandigheden', zoals dat door Darwin reeds werd onderkend als de belangrijkste drijvende kracht in de evolutie teneinde succesvol te kunnen reproduceren (150).

De Afro-Amerikaanse bevolking is in de literatuur bestempeld als een 'lage renine populatie' met hoog risico op hypertensie, diabetes, beroerte en eindstadium nierziekten. Echter, traditioneel levende volken in Afrika hebben een lage prevalentie van hypertensie (151). Zoals gezegd is een belangrijke primaire invloed vanwege polymorfismen die beschermen tegen de hoge temperatuur en droogte in Afrika onwaarschijnlijk: de hoge prevalentie van hypertensie in geïndustrialiseerde landen heeft eerder te maken met obesitas en een hoge zoutinname dan met een genetische gevoeligheid, alhoewel inter-individuele verschillen hierin zeker bestaan (§ 2.6.1 en 2.6.3). Deze gedachte wordt ondersteund door de stijging van de bloeddruk bij personen die emigreren naar Westerse landen (135), en ook van het platteland naar de stad in Afrika (152, 153). Evenzo geldt dat voor de gepostuleerde, zeer recente, selectie van polymorfismen voor zoutgevoeligheid door o.a. de hoge temperatuur en de prevalentie dysenterie tijdens het trans-Atlantische slaventransport (de z.g. 'Middle Passage Hypothesis') (154-156). Het betreft de naar schatting 11 miljoen Afrikanen die in de periode van 1500 tot omstreeks 1850 naar het Amerikaanse continent werden getransporteerd. Curtrin (156) falsificeerde de

hypothese dat zoutdeficiëntie endemisch was in die delen van Afrika waar de slaven oorspronkelijk vandaan komen, en laat zien dat er in het huidige West-Afrika geen hoge incidentie is van hypertensie. Voorts toonde hij aan dat de grootste sterfte aan boord van de slavenschepen niet te wijten was aan zout-depleterende ziektes. De voeding en de daaruit voortkomende ziektes en demografie van de slaven in het Amerikaanse Zuiden was ook niet anders dan die van andere arme mensen die daar woonden in die tijd (156).

De zoutgevoeligheid van de Afro-Amerikaanse bevolking heeft meer te maken met hun lage geboortegewicht (151). Het is niet toevallig dat de hoogste prevalentie van prematuriteit/laag geboortegewicht wordt aangetroffen in de Zuidoostelijke staten van de VS (157). Het is de regio met de hoogste dichtheid aan Afro-Amerikaanse bewoners en dat gebied overlapt met gebieden met de hoogste prevalenties van obesitas en fysieke inactiviteit (158), hypertensie (159), diabetes mellitus type 2 ('diabetes belt'; (160)) en beroerte ('stroke belt'; (161)). Amerikaanse kinderen van donkere moeders die zelf ook in de VS zijn geboren hebben niet alleen een lager geboortegewicht (3.089 g) dan Amerikaanse kinderen van blanke moeders die in de VS zijn geboren (3.446 g) maar hun geboortegewicht is ook lager dan dat van Amerikaanse kinderen van eerste generatie donkere moeders die in sub-Sahara Afrika zijn geboren en vervolgens naar de VS zijn verhuisd (3.333 g) (162). Ongeacht van waaruit een donkere groepering is geëmigreerd naar de VS, blijken de geboortegewichten van hun 2e en 3e generaties zich te bewegen in de richting van het lagere geboortegewicht van de Afro-Amerikaanse bevolking die daar reeds lang woont (163). Daarentegen daalt het percentage prematuren dat geboren wordt uit Afro-Amerikaanse moeders, indien de moeder op volwassen leeftijd blijkt te zijn verhuisd van een arme naar een rijkere woonwijk (164). Determinanten van het lage geboortegewicht zijn inkomen, educatie, toegang tot prenatale zorg, rassendiscriminatie en armoedige woonwijk. Waarschijnlijk precipiteren deze factoren tot een stressvolle intra-uteriene omgeving (163).

Reeds lang is bekend dat geboortegewicht invers relateert aan bloeddruk, risico op hypertensie (151) en eindstadium van nierziekte. In een grote tweelingenstudie werd aangetoond dat foetale groei is geassocieerd met hypertensie en dat deze relatie onafhankelijk is van de genetica, gemeenschappelijke omgevingsfactoren en klassieke risicofactoren voor hypertensie, waaronder BMI (165). Een laag geboortegewicht gaat vooral gepaard met bezuiniging op de groei van de viscerale organen, zoals dat o.a. tot uiting komt in een lager aantal nefronen (166). Een 1 kg lager geboortegewicht komt gemiddeld overeen met 250.000 minder nefronen bij een normale range van 200.000-2.5 miljoen nefronen per nier (167, 168). Ten opzichte van de niet-oorspronkelijke bewoners hebben de oorspronkelijke bewoners van Australië een hogere incidentie van laag geboortegewicht (12,3 vs. 5,9%) en prematuriteit (14,8 vs. 7,6%), hetgeen associeert met ongeveer 404.000 (30%) minder nefronen op volwassen leeftijd.

De nefronen van baby's met een laag-geboortegewicht hyperfiltreren vanaf de geboorte, hetgeen in de Aboriginals is geassocieerd met een 15 keer hogere kans op eindstadium nierziekte. Negentig procent van de dialyse patiënten in de 'Northern Territory' van Australië is op het conto van de oorspronkelijke bewoners (169). Verschillen in het aantal nefronen tussen Afro-Amerikanen en blanke Amerikanen (met gelijke geboortegewichten) en tussen Afro-Amerikanen met en zonder hypertensie, zijn niet aangetoond, maar wel hebben Afro-Amerikanen vaker glomerulaire hypertrofie, hetgeen gelinkt is met hypertensie en hypertensie-geassocieerde nierziekte (170, 171). Ook is er bij een laag geboortegewicht sprake van een veranderde macro- en micro-vasculaire architectuur (172, 173), die zich vooral richt op de bloedtoevoer naar de relatief grote hersenen (encefalisatie quotiënt). Op de groei van de hersenen is bij een laag geboortegewicht nagenoeg niet bespaard. Hiermee verband houdend hebben de laag-geboortegewicht kinderen in India (gemiddeld 2.700 g) bij de geboorte reeds een lagere insulinegevoeligheid, indien vergeleken met kinderen in de UK met een geboortegewicht van 3.500 g. Dit verschil is op 6 jarige leeftijd nog steeds aantoonbaar (174-176). Tevens is er een programmerende invloed in de eerste levensjaren. Ernstige ondervoeding in de eerste 5 levensjaren beïnvloedt de structuur en functie van het hart en de perifere weerstand. Deze combinatie verhoogt het risico voor hypertensie op volwassen leeftijd, met name indien eveneens sprake is van obesitas (177).

Er is een relatie tussen laag geboortegewicht en zout-sensitiviteit (178). De maternale voedingssamenstelling (met name eiwit), variaties in het mineraalgehalte en de vochtbalans tijdens de zwangerschap en lactatie kunnen de mineraal- en vochtuithouding in het nageslacht programmeren. Dit kan leiden tot ziekte op latere leeftijd indien de hydro-minerale omgeving die in de baarmoeder werd ervaren niet overeenkomt met de omgeving die postnataal in werkelijkheid wordt ervaren. Zo is, gedurende de eerste 4 levensjaren, de voorkeur voor een zoute smaak omgekeerd geassocieerd met geboortegewicht, maar is deze voorkeur verdwenen op 10-15 jarige leeftijd. De onderliggende oorzaak kan gelegen zijn in aanpassingen in nierfunctie en zoutexcretie, die leiden tot een 'natriofiel fenotype'. Dit predisponert voor hypertensie op latere leeftijd, met name in de huidige 'zoutrijke Westerse omgeving'. Mechanistisch kunnen de aanpassingen hun oorsprong vinden in een intensiever Na-K transport in het stijgende been van de lis van Henle of een verhoogde gevoeligheid voor de componenten van het RAAS (179, 180). Een andere kandidaat voor deze programmering is het reeds genoemde 11betaHSD2 gen, want dat is onderhevig aan epigenetische regulatie (131, 181, 182).

Kinderen van moeders die tijdens de zwangerschap een gematigde of ernstige vorm hadden van overgeven hebben postnataal een grotere voorkeur voor de consumptie van voeding met een hoog zoutgehalte. Maternaal zoutverlies en dehydratie lijken dus te

kunnen leiden tot een grotere voorkeur voor zout in het nageslacht (180). Een RCT met 500 pasgeborenen gedurende de eerste 6 levensmaanden liet zien dat een reductie van de zoutinname met 30%, vs. de gebruikelijke zoutinname, een progressieve daling veroorzaakt van de bloeddruk, die uitmondt in een verschil van 2,1 mm Hg op de leeftijd van 6 maanden. Na deze interventie was een lagere bloeddruk (-3,5 mm Hg) nog steeds aantoonbaar op 15-jarige leeftijd. Dit suggereert dat er ook in de vroege postnatale periode sprake kan zijn van 'programming' van de gevoeligheid voor zout (11).

Resumerend bepalen de intra-uteriene groei en ontwikkeling de omvang van de postnatale renale reserve ('thrifty phenotype') en 'programmeren' de pre- en vroege postnatale periodes de gevoeligheid voor zout van het nageslacht. Deze programmatuur kan mogelijk via epigenetische markerings worden overgedragen op de volgende generatie(s). Een 'mismatch' tussen de voorspelde omgeving en de werkelijke omgeving leidt tot ziektes en dit gebeurt vooral in populaties die een snelle transformatie ondergaan van marginaliteit naar overvloed, waaronder een hoge inname van zout.

### 2.7. Nieuwe inzichten in onze natrium (patho)fysiologie

De huidige opvatting in tekstboeken is dat extracellulaire vloeistoffen snel equilibreren, dat elektrolytconcentraties in de verschillende extracellulaire vloeistofcompartimenten constant en gelijk zijn en dat de nieren als enige verantwoordelijk zijn voor de regulatie van de Na-homeostase. Bij een surplus van 140-150 mmol natrium hoort het vasthouden van 1 liter water, want natrium en water gaan immers hand in hand. Het vasthouden van natrium en water leidt tot volume expansie, hypertensie en uiteindelijk oedeem en een verhoogde cardiale vullingsdruk (183).

De fysiologie van natrium blijkt echter ingewikkelder dan tot nu toe gedacht. Steeds duidelijker wordt dat we natrium in ons lichaam (tijdelijk) kunnen opslaan door het te binden: we bezitten Na-voorraden. Door ionogene binding wordt natrium osmotisch neutraal. Met andere woorden: in tegenstelling tot de huidige wijdverspreide gedachte, hoeven we na de consumptie van een Na-surplus niet navenant meer water vast te houden om de osmolariteit constant te houden. Water-vrije opslag van natrium vindt onder andere plaats in het interstitium van de huid en de spieren, gebonden aan glycosaminoglycanen. Deze zijn rijk aan carboxylen sulfaatgroepen. Ze fungeren als een negatief geladen ('polyanion') condensator met een voorkeur voor interactie met natrium. Ze vormen daarbij een hypertoon natrium micromilieu. De aldus gebonden Na-fractie is variabel qua omvang en snel uitwisselbaar. Dit in tegenstelling tot bijvoorbeeld het natrium in het bot. Met de leeftijd vindt meer opslag plaats van natrium in huid en spieren, vooral bij mannen, en dat is gelinkt aan een stijgende bloeddruk. Dit surplus zit mogelijk deels intracellulair en is dan ten koste gegaan van het intracellulaire kalium. Patiënten met refractaire hypertensie hebben hogere weefsel Na-gehalten

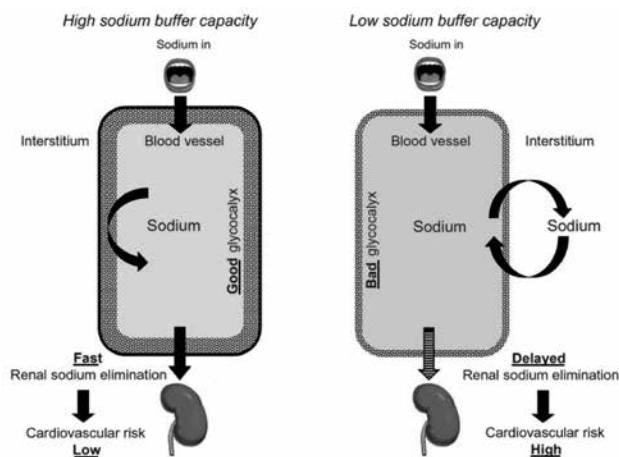
dan normotensieve controles. Essentiële hypertensie is dus geassocieerd met de opslagcapaciteit van natrium in weefsels. Het lijkt een CVD-risicofactor die responsief is op diuretica en dialyse (184). In patiënten met hartfalen is gevonden dat een verhoogd lichaamsnatrium kan optreden met en zonder perifeer oedeem (185).

Het immuunsysteem en de lymfe capillairen spelen een rol bij de mobilisatie van natrium uit de huid. Macrofagen detecteren een lokale Na-overlading en mobiliseren deze fractie uit de interstitiële omgeving door de transcriptiefactor 'tonicity enhancer binding protein' (TonEBP) tot expressie te brengen. Dit is een masterregulator in de homeostatische functie van het innate immuunsysteem. De uiteindelijk afvoer van het Na-surplus vindt plaats via de lymfe. Falen van dit systeem veroorzaakt een overlading van natrium in de huid en een verhoogde bloeddruk *zonder* volume-expansie. Waarschijnlijk spelen T-cellen een rol in de hierop volgende pathologische veranderingen. In een omgeving van hoog zout transformeren ze in een pro-inflammatoir fenotype en kunnen samen met soortgelijke reacties van bloedvaten aanleiding geven tot vasculaire inflammatie (183). De opkomende gedachte is dus dat het immuunsysteem eveneens belangrijk is in de regulatie van de interstitiële elektrolyt-homeostase en dat het verzadigen van de Na-reservoirs een chronische inflammatoire response veroorzaakt die uiteindelijk endotheliale schade veroorzaakt. Hierbij gaat het om de vasculaire effecten van natrium die ten minste deels *onafhankelijk* zijn van het bloeddrukverhogende effect (183, 186-189), maar eveneens over bloeddruk *onafhankelijke* schade aan ander organen, zoals de hersenen, hart en nieren (74).

Bij de uiteindelijke renale klaring van een Na-surplus spelen 3 factoren een rol: de uitscheidingscapaciteit van de nieren, de genoemde opslagcapaciteit in huid en spieren, maar ook de Na-buffercapaciteit van het vasculaire bed (Figuur 3). De endotheliale glycocalyx is een anionisch biopolymeer dat voornamelijk bestaat uit proteoglycanen, waaronder heparan- en chondroïtine-sulfaat. De endotheliale glycocalyx kan natrium reversibel binden en daarmee de instroom van natrium in het interstitium vertragen. Het fungeert als een intravasale bufferbarrière met hoge specificiteit voor natrium en die de onderliggende endothelcellen hiermee beschermt tegen een overlading met zout. Op basis van in vitro experimenten wordt de endotheliale bindingscapaciteit geschat op zo'n 700 mg Na (1.750 mg zout) en dat is in de huidige maatschappij ongeveer de hoeveelheid natrium in een kleine maaltijd of een zoute snack (81, 190). De werkelijke Na-bindingscapaciteit is mogelijk 7-30 keer groter (187). Een chronische hoge Na-inname beschadigt de glycocalyx: er vindt schrompeling plaats met verlies van Na-bindingsplaatsen en daarmee van Na-bufferende capaciteit. Natrium kan nu de endothelcel binnendringen via de 'endothelial Na-channel' (EnNaC), waarbij de endotheliale NO-synthase activiteit vermindert en een verhoogde productie plaatsvindt van zuurstofradicalen.

NO heeft anti-atherogene eigenschappen, waaronder inhibitie van: plaatjes adhesie en aggregatie, leukocyten adhesie en migratie, gladde spiercelproliferatie en inflammatie. Deze functies worden gecompromitteerd bij een overlading met natrium: er ontstaat verstijving van de endotheliale glycocalyx en de endothelcel, een verhoogde gladde spierweefsel tonus en endothel disfunctie. Tezamen mondt dit uit in arteriële verstijving, een verhoogde 'pulse wave velocity' en een verhoogde perifere weerstand. Ook via paracellulaire weg stroomt natrium naar het omvangrijke interstitiële compartiment alwaar het wordt gebonden aan de negatieve groepen van de extracellulaire matrix. In tegenstelling tot een lage Na-belasting vindt bij hoge Na-belasting dus geen directe eliminatie plaats door de nieren en wordt de renale Na-uitscheiding vertraagd. Bij chronische hoge belasting beschadigt het ophopende lichaamsnatrium op den duur de organen met o.a. arteriële hypertensie en CVD tot gevolg (81, 190).

Uit experimenten met een zeer langdurige constante zoutinname bleek een 7-daags patroon te bestaan voor een hogere natriurese die samenvalt met een lager urine aldosteron en een hoger cortisol. Er bestaan ook regelmatige fluctuaties in het lichaams Na-gehalte met een periodiciteit van ongeveer een maand. Deze cycli van Na-accumulatie en -mobilisatie gaan niet parallel met het lichaamsgewicht en lichaamswater. Ze worden waarschijnlijk georkestreerd door neuro-endocriene



**Figuur 3.** Schematische weergave van de manier waarop natrium wordt verwerkt bij een lage (links) en hoge (rechts) zoutgevoeligheid.

Bij een lage zoutgevoeligheid (links) is sprake van een intacte glycocalyx en een laag aantal Na-kanalen in het endotheel. Een intacte endotheliale glycocalyx heeft een Na-bufferende capaciteit van ongeveer 700 mg. Een natrium surplus wordt gebonden aan de glycocalyx en vervolgens snel uitgescheiden. Bij zoutgevoeligheid (rechts) is sprake van een ineengestorte glycocalyx en een groot aantal Na-kanalen in het endotheel. De inname van natrium zal hierbij op eenvoudige wijze leiden tot het uitreden van natrium uit de bloedbaan en zich verspreiden over het grote interstitiële compartiment. Aldaar wordt het tijdelijk gebonden aan de negatieve groepen van de extracellulaire matrix in een osmotisch inactieve vorm. De geconsumeerde natrium wordt dus niet direct via de nieren geëlimineerd. Figuur overgenomen van Oberleithner et al. (190) met toestemming van Oxford Journals.

ritmische klokken. Wat ze betekenen is nog onduidelijk maar dit recent (her)ontdekte proces maakt dat voor een individu de alom gebruikte 24-uurs urine Na-uitscheiding niet de gouden standaard is voor de Na-inname (183, 184, 191).

Ten slotte komt ook een onafhankelijke rol van chloride langzaam uit de schaduw van natrium. Chloride heeft mogelijk een belangrijker rol dan natrium in de bloeddruk regulatie en daarmee CVD. Eén van de argumenten is dat een hoge NaCl inname de bloeddruk verhoogt maar niet als het chloride deel vervangen wordt door bicarbonaat of andere anionen, zoals citraat en fosfaat. Een directe rol van chloride op hypertensie is echter nog niet aangetoond. Bekend is de inverse relatie tussen chloride en bicarbonaat. Paradoxaal zijn lage circulerende chloride concentraties geassocieerd met een hoger risico op CVD en alleorzaken mortaliteit. Dit risico lijkt onafhankelijk van natrium, kalium, bloeddruk, bicarbonaat en anion gap. De chloride inname, het serum chloride en het intracellulair chloride lijken verschillende pathofysiologische effecten te sorteren (192).

### 3. Het gaat niet alleen om natrium, maar om de elektrolytenbalans

In het elektrolyten-CVD-risico is niet alleen natrium belangrijk: het gaat vooral om de balans tussen Na, Ca (beide vooral extracellulair) en K, Mg (vooral intracellulair) (Tabel 1; (193)). Voeding is interactie bij uitstek. Uit de Voedselconsumptiepeiling van 2007-2010 is duidelijk geworden dat, naar momenteel gehanteerde voedingsnormen, ten minste een deel van de Nederlanders een te lage kalium en magnesium consumptie heeft. De huidige gemiddelde innames voor volwassen Nederlanders bedragen ongeveer: natrium 3.460 mg/dag, kalium 3.430 mg/dag, calcium 1.030 mg/dag en magnesium 350 mg/dag. De P95's voor de K-inname door de verschillende leeftijd/geslacht groepen liggen onder de Amerikaanse 'Adequate Inname' (AI) voor kalium (>19 jaar 4.700 mg/dag), met een enkele uitzondering (194). De 14-18 jarigen hebben een P50 voor de Mg-inname die onder de Geschatte Gemiddelde Behoeftte (EAR) van het IOM ligt. Dit wordt in de Voedings-epidemiologie beschouwd als een teken van het vóórkomen van

**Tabel 1.** Transcellulaire elektrolyt gradiënten.

	Extracellulair (mmol/l)	Intracellulair (mmol/l)	Extra/Intra (mol/mol)
Kalium	4,5	150	0,03 (1/33)
Magnesium	1	3	0,33 (1/3)
Natrium	145	11	13
Calcium	2,5	0,0001	25.000

Het lichaam investeert veel energie in de actief-transport processen die deze gradiënten in stand houden. Een voorbeeld is de Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase. Naar schatting wordt 20% van ons basaal metabolisme verbruikt door deze Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase en gaat 50-70% van het energieverbruik van onze hersenen en nieren hieraan op (201). Data overgenomen van Schroll (193).

tekorten. Daarbij kunnen de huidige normen voor de Mg-inname, gebaseerd op balansstudies, worden betwijfeld en bestaat er ook nog eens een niet-onaanzienlijk verschil tussen de huidige AI van de Nederlandse Gezondheidsraad (>19 jaar: mannen 300 mg Mg/dag; vrouwen 250 mg Mg/dag) en de Aanbevolen Dagelijkse Hoeveelheid (ADH)/Adequate Inname (AI) van het Amerikaanse IOM (>19 jaar: 310-420 mg Mg/dag) (194). De nieuwe, begin 2015, voorgestelde AI voor magnesium van de EFSA bedraagt 350 mg/dag voor mannen en 300 mg/dag voor vrouwen van ≥18 jaar (195). Deze liggen dus 50 mg/dag (17-20%) hoger dan de huidige AI's van de Nederlandse Gezondheidsraad.

Geschat wordt dat we in de Paleolithische tijd per dag <1.000 mg Na, 7.000 mg K, 1.000-1.500 mg Ca (196) en 1.223 mg Mg (197) aten. Dat is overigens bij een consumptie van 3.000 kcal/dag. Sebastian et al. schatten de gemiddelde dagelijkse K-inname op maar liefst 15.600 mg/dag (198). Jagers-verzamelaars die natuurlijke voedingsmiddelen eten hebben een Na-inname van ongeveer 460 mg/dag en een K-inname van >5.850 mg/dag, hetgeen neerkomt op een Na/K-ratio van <0,08 g/g (17). Met een mediane zoutinname van 8,7 g/dag door volwassen Nederlanders (2), en daarvan 12% van nature aanwezig in onze voeding (199), laat zich een natuurlijke Na-inname berekenen van 420 mg/dag. In de omvangrijke PURE studie in 18 landen had slechts 7,9% van de deelnemers een urine K-uitscheiding van meer dan 3 g/dag. In deze studie werd de hoogste bloeddruk gevonden in de subgroep met de hoogste Na-uitscheiding en de laagste K-uitscheiding (29). Vergeleken met Westerse populaties hebben traditioneel etende volken een opvallend lage stijging van de bloeddruk met de leeftijd. Migratie studies laten zien dat personen die een traditionele voeding eten, een verhoging van de bloeddruk ondergaan als ze verhuizen naar een locatie waar de voeding laag is in kalium en hoog in natrium (17).

Vergeleken met bovenstaande schattingen van onze oervoeding, is in Nederlandse 19-70-jarigen de inname van natrium (mediaan: 3.453 mg/dag; (2)) veel te hoog, zijn die van kalium (mediane range: 2.796-3.997 mg/dag; (194)) en magnesium (285-402 mg/dag; (194)) veel te laag, en is de calcium inname adequaat (910-1.136 mg/dag; (194)). Wat vooral opvalt zijn de hoge Na/K- en Ca/Mg-ratio's in onze huidige voeding. De hoge Na/K-verhouding in onze voeding heeft de functionele capaciteit van onze nieren (evolutionair gericht op het uitgescheiden van kalium en het vasthouden van natrium; § 2.6.1 en 2.6.3) tot de fysiologische limiet gedreven (200). Indachtig de competitie, maar ook de samenwerking, tussen deze elektrolyten in hun werking op sensoren, transportsystemen, bindingsplaatsen en andere systemen zouden mogelijk niet alleen de absolute innames, maar vooral de verhoudingen, i.e. de balans, wel eens het werkelijke probleem kunnen vormen. Een voorbeeld van zo'n systeem is de bekende Na-K pomp (Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPase) maar er worden met regelmaat nieuwe systemen ontdekt die betrokken zijn bij onze elektrolythomeostase.

Voor een recent overzicht van het belangrijkste apicale en basolaterale transportsystemen voor natrium en kalium in het nefron wordt verwezen naar Penton et al. (200). Hoe belangrijk de gehalten van de elektrolyten zijn voor het intra- en extra-cellulaire milieu (Tabel 1), en dus hoe belangrijk de onderliggende ‘pompsystemen’, mag blijken uit de hoeveelheid energie die hierin wordt gestoken. Naar schatting wordt 20% van ons basaal metabolisme verbruikt door alleen al de Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPase en gaat 50-70% van het energieverbruik van onze hersenen en nieren hieraan op (201).

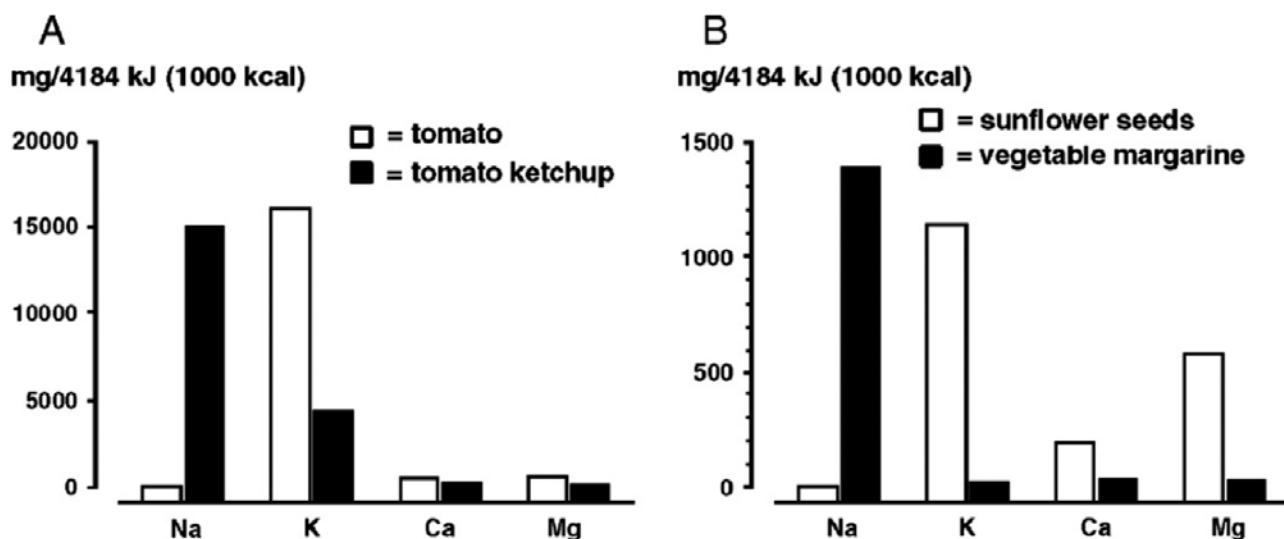
### 3.1. Kalium en de Na/K-verhouding

Kant-en-klaar producten bevatten veel hogere Na/K-ratio's (typisch >1 g/g) dan de hierin verwerkte natuurlijke voedingsmiddelen (typisch <<1 g/g) (91). Figuur 4 illustreert wat er gebeurt met de elektrolytgehalten en samenstelling bij het bewerken van tomaten naar tomatenketchup, en van zonnebloemzaden naar margarine (202). Voedingsmiddelen die rijk zijn aan natrium zijn meestal arm aan kalium, terwijl laag-natrium voedingsmiddelen meestal een hoog kaliumgehalte hebben, zoals groente en fruit (91). Deze kwalificaties zijn synoniemen voor respectievelijk ‘kant-en-klaar producten’ en ‘natuurlijke voedingsmiddelen’.

Een vroege meta-analyse van 33 RCTs toonde dat een hogere K-inname ( $\geq 2.340$  mg/dag) de gemiddelde systolische/diastolische bloeddruk doet dalen met 4,4/2,5 mm Hg in hypertensieven en 1,8/1,0 mm Hg in normotensieven. Opvallend is dat dit effect groter was bij een hoge Na-inname en ook in de negroïde bevolking, die vaak een lage K-inname heeft. K-suppletie kan zelfs de behoefte aan antihypertensiva verlagen (91). Een meta-analyse van observationele studies liet een inverse relatie zien tussen de 24-uurs K-excretie en het risico op beroerte. Boven een excretie van ongeveer 2.000 mg K/dag was er geen significante relatie (63). Een vergelijkbare omgekeerde relatie werd recent

getoond door Kieneker et al. (203) maar dan voor het risico op hypertensie van aanvankelijk normotensieven in de algemene bevolking. De gevonden relatie was invers tot een urine K-excretie van ongeveer 70 mmol/24 uur (2.730 mg/24 uur). Een zeer recente meta-analyse van prospectieve studies toonde een relatieve risico reductie van 0,91 (0,88-0,94) op beroerte bij een stijging van de K-inname met 1.000 mg/dag (204).

In een recente meta-analyse van 22 RCTs en 11 cohort studies onderzochten Aburto et al. (205) de effecten van de K-inname op de tensie en het CVD risico. De conclusie was dat een hogere K-inname de systolische en diastolische bloeddrukken met respectievelijk 3,49 en 1,96 mm Hg deed dalen. In hypertensieve personen was dit 5,32/3,10 mm Hg, maar er was geen significant effect in normotensieven. Interessant was dat personen met een >4 g Na/dag de grootste bloeddrukdaling lieten zien, maar dat was niet significant. Ook personen met een Na-inname van 2-4 g/dag lieten een bloeddrukdaling zien, hetgeen suggereert dat iedereen van een hogere K-inname profiteert. Een hogere K-inname (3.500-4.680 mg/dag) was geassocieerd met een 24% verlaging van het risico op beroerte, maar nog hogere innames hadden geen extra effect. Een hoge K-inname had geen ongunstige effecten op de plasma lipiden, catecholaminen en nierfunctie. Op grond van deze meta-analyse heeft de WHO haar eerste aanbeveling gedaan voor de K-inname. Het advies luidt dat volwassenen en kinderen zonder gecompromitteerde renale verwerking van kalium, per dag hiervan ten minste 3.510 mg dienen te eten vanwege de gunstige effecten op de bloeddruk en de daaraan gerelateerde CVD. Voor jonge kinderen geldt hetzelfde advies naar rato van de energiebehoefte (205). Met een mediane K-inname van ongeveer 3.433 mg/dag (194), voldoet momenteel meer dan 50% van de 19-70-jarigen in de gezonde Nederlandse bevolking (vooral vrouwen) niet aan deze recente WHO-norm.

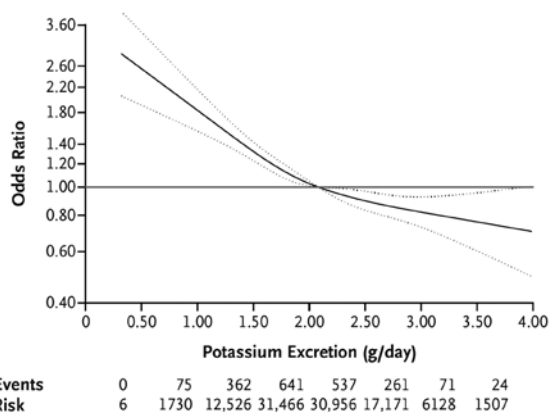


**Figuur 4.** Natrium, kalium, calcium en magnesium gehalten van tomaten, tomaten ketchup, zonnebloemzaden en margarine. Na het bewerken van onze natuurlijke voedingsmiddelen is een deel van het kalium, calcium en magnesium verdwenen, is het natrium gehalte sterk gestegen en is de Na/K verhouding rigoureus omgedraaid. Overgenomen van Karppanen et al. (202) met toestemming van Elsevier.



In de recente PURE studie met 102.216 volwassenen was de gemiddelde K-excretie  $2,12 \pm 0,60$  g/dag. Slechts 7,9% had een geschatte K-uitscheiding van  $>3$  g/dag. De K-excretie bleek invers geassocieerd met de systolische bloeddruk en er was een hogere richtingscoëfficiënt voor personen met hypertensie en met toenemende leeftijd. De bloeddrukdalingen per g K/dag bedroegen 0,75 mm Hg (systolisch) en 0,06 mm Hg (diastolisch). De Na/K-ratio bleek sterk lineair gecorreleerd met zowel de systolische als diastolische bloeddruk. De subgroepen met de hoogste en laagste Na/K-ratio's vertoonden bloeddrukverschillen van 12 mm Hg systolisch en 5 mm Hg diastolisch (29). In dezelfde PURE studie (66) met 101.945 personen uit 17 landen werd na een gemiddelde follow-up van 3,7 jaar een omgekeerde relatie gevonden tussen de K-uitscheiding en het risico op: overlijden en CVD-incidenten, overlijden aan alle oorzaken (Figuur 5), en grote CVD-incidenten. Vergeleken met een K-uitscheiding  $<1,5$  g/dag had een hogere uitscheiding een lager risico op elk van deze (composiet) uitkomsten. Vanaf een urine-uitscheiding van ongeveer 2 g K/dag werd het laagste risico bereikt (66).

De onderliggende mechanismen van de anti-hypertensieve, anti-beroerte en anti-CVD effecten van het voedingskalium zijn complex. Ze betreffen vaso-dilatatie, een verhoogde urineflow, verminderde renine secretie en negatieve Na-balans (200). Kalium is belangrijk voor het behoud van het totaal lichaamsvocht, zuur-base balans en normale celfunctie. K-restrictie leidt tot een intracellulair kaliumtekort en de vervanging door natrium om de elektro-neutraliteit, de osmotische druk en het celvolume te behouden.



**Figuur 5. Relatie tussen de uitscheiding van kalium in 24-uurs urine en het overlijden aan alle oorzaken in de PURE studie.**

De PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology) studie is een grote epidemiologische cohort studie die bestaat uit 156.424 personen van 35-70 jaar. Ze wonen in stads en platteland gemeenschappen in 17 landen met laag-, middel- en hoog inkomen. De getoonde gegevens tonen de relatie tussen de geschatte urine K-excretie en risico op overlijden aan alle oorzaken voor 101.945 personen gedurende een gemiddelde follow-up van 3,7 jaar. Het schijnbaar laagste risico trad op vanaf een K-uitscheiding van ongeveer 2.000 mg/dag. Overgenomen van O'Donnell et al. (66) met toestemming van de Massachusetts Medical Society.

Een verhoogd intracellulair natrium stimuleert op zijn beurt de influx van calcium. De bloeddruk is negatief gecorreleerd met het K-gehalte in de spieren van normo- en hypertensieven. Daarbij ligt het plasma kalium binnen de referentiewaarde, hetgeen maar weer eens de onbetrouwbaarheid van het extracellulaire kalium aangeeft voor het inschatten van het totaal lichaamskalium (91).

Er zijn meerdere observationele studies waarin het effect van de Na/K-verhouding in de voeding werd bestudeerd. Collectief tonen ze de gunstige effecten van een lagere Na/K-ratio op de bloeddruk en het CVD-risico (17). In een recente systematische review van RCTs en observationele studies werd gevonden dat in hypertensieve volwassenen de Na/K-ratio sterker geassocieerd is met de bloeddruk dan elk van de elektrolyten apart (206). De uitkomsten van deze studie lijken te contrasteren met een observationele studie in 2.185 negroïde en blanke meisjes. Observatie vanaf een leeftijd van 9-10 jaar gedurende 10 jaar liet zien dat er geen ongunstige effecten waren van een hoge Na-inname op de bloeddruk, en dat de diastolische bloeddruk bij een hoge Na-inname van  $>3.500$  mg/dag eerder lager was t.o.v. een inname van 2.500 mg/dag (207). Er was echter een omgekeerde relatie tussen de K-inname en de bloeddrukverandering gedurende de 10 jaar. De Na/K-ratio was positief gecorreleerd met systolische bloeddruk, maar dit effect was zwakker dan de inverse relatie van kalium alleen. De conclusie was dat de consumptie van K-bevattende voedingsmiddelen mogelijk mee kan helpen om de stijging van de bloeddruk tijdens op adolescentie leeftijd te beperken. Interessant was dat de categorie met een inname van  $>4.000$  mg Na/dag vooral bestond uit negroïde meisjes, een lage socio-economische status had, en meer televisie keek, terwijl de groep met hoge K-inname ( $\geq 2.400$  mg/dag) meer blanke meisjes bevatte, actiever was, een lagere BMI had en minder televisie keek. Een lage K-inname komt dus overeen met een lagere SES en slechtere leefstijl (207). In een recente prospectieve studie van jonge Amerikaanse-Indianen werd gevonden dat een hogere Na/K-ratio in de voeding gerelateerd is aan een verhoging van de atrium vullingsfractie in de normotensieve deelnemers, terwijl deze ratio in de (pre)hypertensieven relateerde met een grotere linker ventrikel massa. Deze studie suggereert reeds vroeg-aantoonbare functionele en structurele veranderingen die duiden op diastolisch harthalen ten gevolge van een hoge Na/K-ratio (208). In een cross-over RCT met onbehandelde (pre)hypertensieve personen lieten Gijsbers et al. (209) zien dat de 24-uurs bloeddruk verhoogde met 7,5/2,7 mm Hg na 4 weken suppletie met 3 g Na/dag, terwijl na 4 weken suppletie met 3 g K/dag de bloeddruk daalde met 3,9/1,6 mm Hg. Het achtergronddieet bevatte per 2.500 kcal: 2 g natrium (vergelijk: NL aanbeveling  $<2.400$  mg/dag, NL-consumptie 3.500 mg/dag) en 2 g kalium (WHO-aanbeveling 3.510 mg K/dag; NL-consumptie 3.400 mg/dag). De studie liet ongunstige effecten zien van een inname van 5 g Na/dag bij een relatief lage achtergrond K-inname en toont gunstige effecten van een verhoging van de K-inname

naar 5 g/dag bij een relatief lage achtergrond Na-inname. Er waren geen effecten op arteriële stijfheid (209). Eén RCT uit 2006 met bejaarde Taiwanese verdient speciale aandacht omdat deze werd uitgevoerd met NaCl vs. KCl-verrijkt zout (een 50/50 g/g mengsel van NaCl en KCl). De Na-innames in deze studie bedroegen 3.795 mg/dag (Na+K-groep) en 5.200 mg/dag (Na-alleen-groep) en de urine Na/K-ratio's waren 1,50 g/g (Na+K groep) en 2,68 g/g (Na-alleen-groep). Na 31 maanden was de CVD-gerelateerde sterfte per 1.000 deelnemers 13,1 vs. 20,5 in respectievelijk de Na+K-groep vs. de Na-alleen-groep. De Na+K-groep maakte ook minder kosten voor hospitalisatie voor CVD en leefde 0,3-0,9 jaar langer (210).

Samenvattend is het dus zeer waarschijnlijk dat een lage K-inname de negatieve effecten van een hoge Na-inname op de bloeddruk versterkt en eveneens het risico op de daaraan geassocieerde CVD. Omgekeerd kan K-suppletie bij een hoge Na-inname de bloeddruk doen dalen en het risico op CVD en nierschade verlagen. Een hogere K-inname kan de Na-gevoeligheid zelfs tenietdoen, in zowel normotensieven als hypertensieven (78). Kalium lijkt dus een natuurlijk antidotum voor de potentieel desastreuze effecten van een hoge Na-inname. Derhalve kan K-suppletie van nut zijn in de primaire preventie en behandeling van hypertensie en zijn CVD-sequelen. Het streven naar een verlaging van de Na-inname ten behoeve van de volksgezondheid zou dus gepaard moeten gaan met een verhoging van de K-inname uit de voeding (17).

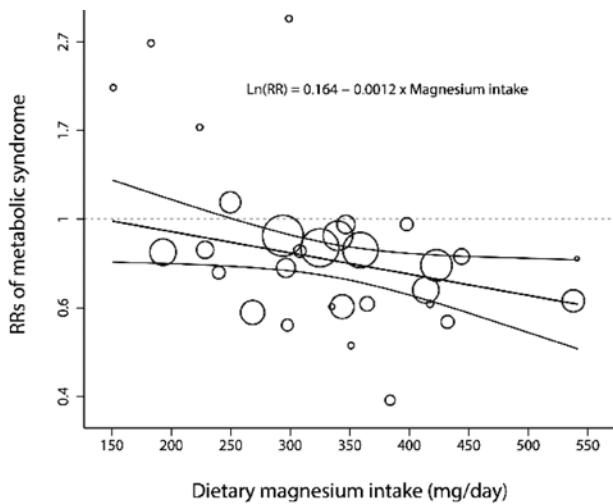
### 3.2. Magnesium, calcium en de Ca/Mg-verhouding

Magnesium is de fysiologische Ca-blokker van de natuur (211). Het is evenals calcium (en natrium) onderdeel van ons bot en betrokken bij meer dan 300 enzymatische reacties (212, 213). De negatief geladen fosfaatgroepen in DNA, RNA en ATP zijn ionogeen voornamelijk gekoppeld aan  $Mg^{2+}$ . Magnesium speelt dus een rol bij nagenoeg alle reacties waarbij ons genetisch materiaal en ATP betrokken zijn, waaronder de DNA verdubbeling voorafgaande aan de celdeling. Primaire verstoringen van de Ca-homeostase laten vaak overeenkomstige verstoringen zien in de Mg-homeostase (214). Calcium wordt beschouwd als pro-inflammatoir en magnesium als anti-inflammatoir. Een lage Mg-status is geassocieerd met de ziektes van het metabool syndroom, hypertensie, verhoogde CRP, osteoporose, migraine, astma en colonkanker (215). Een gemeenschappelijke noemer is mogelijk gelegen in subklinische Mg-deficiëntie als een predisponerende factor voor chronische inflammatoire stress (216). Van de 42 nutriënten die een rol spelen in de 'inflammatie index' van de Universiteit van Noord Carolina is magnesium de sterkste voorspeller van de CRP (217). Een laag plasma magnesium en een reductie van het intracellulair magnesium correleren invers met de bloeddruk en patiënten met essentiële hypertensie hebben lagere gehalten aan vrij magnesium in hun erythrocyten. Een verhoogd intracellulair calcium activeert de  $Ca^{2+}$ -afhankelijke signaaltransductie (215). Er is een sterke fysiologische link tussen een stijgende intracellulaire Ca/Mg-ratio en aspecten van

het metabool syndroom, zoals hypertensie, hyperinsulinemie, insuline resistentie en linker ventrikel hypertrofie (215, 218).

In een meta-analyse van 22 RCTs (1.173 personen) lieten Kass et al. (219) een systolische bloeddruk-daling zien van 0,36 mm Hg (systolisch) en 0,32 mm Hg (diastolisch) bij suppletie van 120-973 mg Mg/dag gedurende 3-24 weken. Er was een groter effect bij doseringen boven de 370 mg Mg/dag t.o.v. doseringen daaronder (219). Diverse recente observationele studies lieten de relatie zien van magnesium met het risico op CVD. In een systematische review en meta-analyse van 16 prospectieve studies toonden Del Gobbo et al. (220) dat een 0,2 mmol/l stijging van het serum/plasma magnesium geassocieerd is met een 30% lager risico op CVD met trends tot lagere risico's op (fatale) ischemische hartziekten. De Mg-inname was, per 200 mg/dag toename, geassocieerd met een 22% lager risico op ischemische hartziekte. De associatie met fatale ischemische hartziekte was niet-lineair en vertoonde een inverse relatie tot een inname van 250 mg Mg/dag. Belangrijk hierbij is dat de gevonden relaties zich afspelen in het referentiebereik van het serum/plasma magnesium (i.e. 0,70-1,00 mmol/l) en de momenteel gebruikelijke Mg-inname (175-500 mg/dag). Bijvoorbeeld: in de Voedselconsumptiepeiling van 2007-2010 werd een P5-P95 voor 19-70 jarigen gerapporteerd van 183-536 mg Mg/dag (194). Indien causaal laten deze data dus zien dat het risico niet is in te schatten door te vergelijken met de plasma magnesium referentiewaarden en dat vele Nederlanders een Mg-inname hebben onder de schijnbare 250 mg Mg/dag risicogrens.

In een prospectieve studie van 7,6 jaar toonden Joosten et al. (221) een log-lineaire inverse relatie tussen magnesium in 24-uurs urine en het risico op hypertensie. Deze relatie bleef intact na correctie voor de urine excreties van natrium, kalium en calcium. Er was geen relatie tussen de circulerende magnesium concentratie en hypertensie, hetgeen aangeeft dat ook hier het risico (indien causaal) niet is af te lezen uit het plasma magnesium. In een andere observationele studie van Joosten et al. (222) werd een omgekeerde relatie getoond tussen de 24-uurs urine-uitscheiding van magnesium en het risico op ischemische hartziekten. Het laagste risico werd bereikt vanaf een uitscheiding van ongeveer 96 mg Mg/24 uur. Ten slotte toonden Ju et al. (223) recent een omgekeerde relatie tussen het risico op het metabool syndroom en de Mg-inname. Het betrof een meta-analyse van 8 cross-sectionele studies en 2 prospectieve cohortstudies die aangaf dat het risico op metabool syndroom met 12% afnam per inname van 150 mg Mg/dag. Ook in deze studie was vanaf een inname van 250 mg Mg/dag het risico significant verlaagd (Figuur 6). In een grote cross-sectionele studie met volwassenen van middelbare leeftijd en ouderen in China werd een omgekeerde relatie gevonden tussen het serum en urine magnesium en de intima-media dikte van de carotiden en ook met de non-HDL/HDL ratio (224). Een zeer recente meta-analyse van prospectieve studies toonde een relatieve



**Figuur 6.** Relatie tussen magnesium inname en risico op het metabool syndroom.

Meta-analyse van 8 cross-sectionele studies en 2 prospectieve cohortstudies die aangeeft dat het relatieve risico (RR) op metabool syndroom met 12% afneemt per inname van 150 mg Mg/dag. Vanaf een Mg-inname van 250 mg/dag was het risico significant verlaagd. De grootte van de cirkels zijn proportioneel met de precisie van het relatieve risico (RR). Overgenomen van Ju et al. (223) met toestemming onder verwijzing naar de voorwaarde van MDPI Open Access Publishing om de correcte accreditatie/citatie van de originele publicatie te respecteren.

risico reductie van 0,87 (0,83-0,92) op beroerte bij een stijging van de Mg-inname met 100 mg/dag (204).

Tussentijds samenvattend lijken de bovengenoemde studies consistent te duiden op een lager risico vanaf een Mg-inname van ongeveer 250 mg/dag en een Mg-uitscheiding van 96 mg/dag, hetgeen met een opname efficiëntie van ongeveer 30% uitkomt op een Mg-inname van 320 mg/dag. Hogere innames tonen in deze studies geen verdere risico reductie. De huidige AIs in Nederland voor volwassenen bedragen 250 mg voor vrouwen en 300 mg voor mannen en de RDAs van het IOM bedragen 320 mg (mannen) en 420 mg (vrouwen). Omdat de AI en RDA per definitie adequaat zijn voor 97,5% van de bevolking lijkt het, op basis van observationeel onderzoek, beter om de huidige voedingsnormen te hanteren als minimum innames, dit temeer omdat hogere innames van Mg uit de voeding niet gepaard gaan met ongewenste effecten.

Van 1977 tot 2007/2008 is in de VS de Ca/Mg ratio in de voeding gestegen van 2,65 naar 3,15 g/g en deze stijging correleert positief met de toenemende prevalentie van diabetes in dezelfde periode. De stijgende Ca/Mg-verhouding wordt vooral veroorzaakt door een hogere Ca-inname vanwege veranderende voedselkeuzes, een stijgend Ca-gehalte van de voeding, of beide. Ook worden calciumsupplementen meer verkocht dan magnesiumsupplementen (215). Dat heeft ongetwijfeld te maken met de wijdverspreide misvatting dat meer calcium beschermt tegen osteoporose, ten onrechte, soms zelfs door professionals, 'botontkalking' (i.e. osteomalacie) genoemd. De gunstige effecten van calciumsupplementen op het voorkómen van fracturen is aangetoond in kwetsbare vrouwen in bejaardentehuizen, maar een dergelijk gunstig effect

in de algemene bevolking wordt in toenemende mate betwijfeld (225). Calcium is onderdeel van bot maar dat maakt nog niet dat meer calcium meer bot doet aanmaken. Dit proces is voorbehouden aan de balans tussen de activiteiten van osteocyten en osteoclasten waarbij de synthese van de eiwitmatrix bepalend is voor de hoeveelheid hydroxyapatiet dat daarin maximaal kan kristalliseren. Calciumsupplementen verlagen de bottenomzet waarschijnlijk door onderdrukking van de PTH (226). Echter, een onderdrukking van de PTH kan ook worden bereikt door vitamine D, waarbij het effect maximaal is vanaf een plasma 25-hydroxyvitamine D van ongeveer 75 nmol/l (227) en dus niet bij de >30 nmol/l die de Nederlandse Gezondheidsraad sinds 2012 aanbeveelt voor volwassenen tot 70 jaar (228).

Een lage Ca-inname is gerelateerd aan hypertensie (229-231). Een meta-analyse van 40 RCTs (2.492 personen) liet zien dat een supplement met 1,2 g Ca/dag de systolische bloeddruk met 1,86 mm Hg doet dalen en de diastolische met 0,99 mm Hg in personen met een normale en hoge bloeddruk. Het effect was groter (-2,63 en -1,30 mm Hg) in personen met een lage Ca-inname ( $\leq 800$  mg/dag) (232). Een daling van 2,5 mm Hg werd aangetoond in 13 RCTs (485 personen) die 8-15 weken duurden in personen met een hoge bloeddruk die een dosis kregen van 0,4-2 g Ca/dag (233). Een lage Ca-inname is gerelateerd aan een lage inname van kalium, magnesium en fosfaat, hetgeen overeenkomt met een patroon dat een lage inname suggereert van melk(producten). Hiermee overeenkomend is de inname van melk(producten) gerelateerd aan een lagere bloeddruk (234, 235). Het bloeddrukverhogende effect van een lage Ca-inname is aantoonbaar tot een inname van ongeveer 800 mg/dag, maar deze grens is afhankelijk van de Na-inname. Het bloeddrukverhogende effect van natrium lijkt met name op te treden indien de Ca-, K- en Mg-innames laag zijn (229, 231). In de gepoolde prospectieve Nurses Health Studies I en II (NHS I en II; 180.864 vrouwen, follow-up van 22-30 jaar) werd voor de gecombineerde inname van K+Mg+Ca een relatieve risicoreductie van beroerte gevonden van 0,72 (0,65-0,81) indien het hoogste kwintiel van inname werd vergeleken met het laagste. Deze relatieve risicoreductie was groter dan die van de afzonderlijke mineralen, t.w.: 0,89 (0,80-0,99) voor kalium (NHS I, gemiddelde laagste vs. hoogste kwintiel 2.247 vs. 3.590 mg/dag), 0,87 (0,78-0,97) voor magnesium (NHS I, gemiddelde laagste vs. hoogste kwintiel 226 vs. 387 mg/dag) en 0,97 (0,87-1,09, niet significant) voor calcium (NHS I, gemiddelde laagste vs. hoogste kwintiel 513 vs. 1.433 mg/dag). Indien deze nieuwe calciumgegevens werden opgenomen in de meest recent uitgevoerde meta-analyse van prospectieve studies vonden de auteurs een niet-significante relatieve risicoreductie van 0,98 (0,94-1,02) op beroerte bij een stijging van de Ca-inname met 300 mg/dag (204). Vergeleken met calcium lijken hoge innames van kalium en magnesium dus sterkere tegenwichten te bieden aan een hoge Na-inname. Mogelijk heeft dat te maken met hun verschillende verdelingen over intra- en extra-cellulair.

Calciumsupplementen produceren kleine gunstige effecten op de bloeddruk, maar er zijn eveneens sterke, heftig bediscussieerde (236, 237), aanwijzingen dat ze meer CVD veroorzaken (225, 238). Geschat werd dat de behandeling van 1.000 ouderen met calciumsupplementen gedurende 5 jaar resulteert in 26 minder fracturen, maar ook 14 meer myocardiinfarcten, 10 meer beroertes en 13 meer doden (239). Na het stoppen van het Ca-supplement lijkt het verhoogde CVD risico overigens weer te verdwijnen (240). Een recente meta-analyse liet geen verhoogd risico zien van calciumsupplementen op CVD (241). Deze meta-analyse is echter bekritiseerd vanwege de inclusie van personen waarvan bij aanvang reeds 50% calciumsupplementen gebruikten. Een dergelijke studieopzet verlaagt de sensitiviteit voor het vinden van een invloed van Ca-supplementen op CVD (239). Correctie voor deze onvolkomenheid liet in een eerdere meta-analyse een verhoogd CVD-risico zien (225). Ook verhoogt het gebruik van calciumsupplementen het risico op nierstenen en gastro-intestinale klachten, zoals constipatie. De gastro-intestinale klachten worden door sommigen verantwoordelijk gehouden voor een hoger aantal zelf-gerapporteerde myocardiinfarcten zoals die als uitkomstmaat werd gehanteerd (241).

Mechanistisch kan het effect van calciumsupplementen op CVD, en vooral acuut myocardiinfarct, zijn oorsprong vinden in een verhoging van het serumcalcium gedurende >8 uur tot de bovengrens van het referentiegebied, of daar net overheen (225, 238). Een (acuut) hoog-normaal serum calcium is o.a. geassocieerd met vasculaire calcificatie, een acute bloeddrukverhoging en een acuut verhoogde stolling (225); processen die niet optreden bij de meer geleidelijke resorptie van calcium uit onze voeding. Ook is er een associatie met de plaque dikte in de carotiden, abdominale aorta calcificatie, coronair calcificatie, coronaire hartziekten, beroerte, hartfalen en overlijdensrisico (225, 238). Uit de Framingham studie blijkt dat de Mg-inname invers correleert met coronaire en abdominale aorta calcificatie (242), hetgeen suggereert dat het niet alleen om calcium gaat, maar vooral om de verhouding met zijn natuurlijke antagonist. Dit lijkt plausibel in het licht van de gestegen Ca/Mg-ratio in onze voeding (215, 243). Mogelijk ligt uiteindelijk een verhoogde intracellulaire Ca/Mg-ratio ten grondslag aan de ongunstige effecten die aan calciumsupplementen worden toegeschreven, want de intracellulaire Ca/Mg-ratio is sterk geassocieerd met cellulaire Ca-activering en inflammatie (215).

Er zijn ten minste twee manieren om calcium uit de cel te pompen, i.e. via de calciumpomp en Na/Ca-uitwisseling, en beide zijn afhankelijk van magnesium (193). Onvoldoende recycling van kalium in het dikke deel van het stijgende been van de lis van Henle, de plaats waar het grootste deel van de calcium en magnesium op passieve wijze wordt teruggeresorbeerd, leidt tot verlies van zowel calcium als magnesium via de urine (214). Een milde kaliumdeficiëntie en ook een milde metabole acidose verhogen de uitscheiding van calcium in de urine (92). Een hoge Na-inname en Na-

uitscheiding gaat gepaard met een hogere K-uitscheiding (91), met een hogere Ca-uitscheiding (244-247) en in ratten ook met een hogere Mg-uitscheiding (248). Zoutinname is één van de belangrijkste determinanten van de Ca-uitscheiding en daarmee het risico op nierstenen en osteoporose. RCTs geven aan dat een reductie van de Na-inname de Ca-uitscheiding doet afnemen (11). Andersom wordt de uitscheiding van een Na-surplus aanzienlijk vergemakkelijkt door eveneens verhoogde innames van kalium, calcium en magnesium, hetgeen aangeeft dat het oplossen van een natrium en water overschot bij een lagere bloeddruk kan plaatsvinden dan bij lage innames van de andere drie elektrolyten (202). Ten slotte veroorzaakt hypercalcemie een hogere natrium, calcium en magnesium uitscheiding in de urine, en veroorzaakt Mg-suppletie een verhoogde Ca-excretie. Laatstgenoemde is een PTH-onafhankelijk proces (214). Bovenstaande relaties mogen illustratief zijn voor de complexiteit van de Na-K-Ca-Mg interactie en suggereren dat studies die slechts één elektrolyt bestudeerden triviale resultaten kunnen hebben gerapporteerd (215).

De Mg-status komt vooral tot stand door opnamesystemen in het maagdarmkanaal, opnamesystemen in de cellen en uitscheiding/terugresorptie in de nieren. Voor zover momenteel bekend, is de Mg-homeostase, in tegenstelling tot die van natrium, kalium en calcium, niet onderhevig aan directe hormonale invloeden (248, 249). Bijvoorbeeld, calcium heeft een veel sterker effect op de PTH dan magnesium (214). Wat niet strikt geregeld is in ons lichaam was tijdens onze evolutie waarschijnlijk ook niet nodig om strikt gereguleerd te worden, hetgeen doet denken dat een toereikende Mg-inname en status in het verre verleden nooit een probleem is geweest. Minimaal gereguleerde systemen zijn kwetsbaar voor veranderingen in de omgeving, waaronder de leefstijl waarvoor we sinds de industriële revolutie in toenemende mate hebben gekozen. Magnesium is ook in onze natuurlijke voeding vooral intracellulair gelokaliseerd, en onze natuurlijke voeding bestaat louter uit weefsels van planten en dieren. Indachtig de centrale rol van de nieren in de Mg-homeostase, gericht op terugresorptie, zou dit betekenen dat ons lichaam constant werd doorstroomd door een Mg-surplus. Magnesium kreeg daardoor ruim de kans om de intracellulaire bindingsplaatsen te bezetten, tegen andere elektrolyten te concurreren, en daarmee samen met kalium bij te dragen in het proces om calcium en natrium extracellulair te houden. Dus waarschijnlijk was in het verleden vooral de nierfunctie, en niet een lage Mg-inname, bepalend voor ons totaal lichaamsmagnesium. Een consequentie zou zijn dat elektrolyt balansstudies niet valide zijn voor het vaststellen van elektrolyt voedingsnormen, omdat een surplus van het ene elektrolyt (lees: K en Mg) voorkomt dat een andere (lees: Na en Ca) de overhand krijgt.

*3.3. Elektrolyten in drinkwater en transpiratievocht*  
Veel wordt gesproken over wat we eten, maar minder over wat we drinken. Diverse grote studies rapporteerden een inverse relatie tussen de hardheid van het

drinkwater en CVD risico. Hard water bevat relatief hoge gehalten aan calcium en magnesium die samenkomen met een hoog bicarbonaat gehalte of met niet-carbonaat anionen (chloride, sulfaat). Vooral een hoger gehalte aan magnesium in drinkwater is sterk geassocieerd met een lager risico op CVD (250). Het drinken van erg hard water (>180 mg Ca+Mg/l) kan substantieel bijdragen aan de calcium en magnesium inname. Daarentegen kan het koken van de voeding in vooral zacht water leiden tot een verlies van calcium en magnesium (251).

Kraanwater bevat doorgaans lage hoeveelheden mineralen. In Nederland is dat typisch (in mg/l): Ca 44-72; Mg 4,2-15; Na 11-74; K 2,7-4,4; en bicarbonaat 121-315. De pH is typisch 7,2-8,6. In Europa worden hogere mineraalgehalten aangetroffen in gematigde-mineralisatie waters (Ca/Mg/Na=262/64/157 mg/l) en zeer hoge gehalten zijn gerapporteerd in hoog-mineraliserende waters (Ca/Mg/Na=60/16/1.151 mg/l). Het drinken van met name mineraalwater kan dus een relevant deel van de dagelijkse behoeftes aan calcium en magnesium dekken (252). Bijvoorbeeld, met een AI/ADH van 450-500 mg Mg/dag komt het drinken van 2 L water/dag met daarin 25-50 ppm (i.e. mg/l) magnesium op 10-22% van de AI/RDA (253). Bovendien brengt de ionische vorm waarin mineralen zich in het drinkwater bevinden een hogere beschikbaarheid met zich mee (252). De absorptie van magnesium uit de voeding bedraagt ongeveer 30%, maar is 40-60% uit drinkwater (251).

De gevonden associatie tussen de hardheid van het water en CVD kan worden toegeschreven aan calcium, magnesium, bicarbonaat, combinaties, en andere mineralen, zoals Fe, Zn, Al en Cu (250). Een belangrijke parameter is de beïnvloeding van het zuur-base evenwicht. Het drinken van natuurlijk, bicarbonaatrijk, mineraalwater vormt een relevante basische belasting en beïnvloedt daarmee de uitscheiding van mineralen in de urine (§ 4). Vergelijking tussen het effect van calcium en bicarbonaat-rijk basisch mineraalwater [per liter: 547 mg Ca<sup>2+</sup>, 2.172 mg HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, 9 mg SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>, Potential Renal Acid Load (PRAL) -11.2 meq] met een zure tegenhanger (520 mg Ca<sup>2+</sup>, 291 mg HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, 1.160 mg SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>, PRAL +9.2 meq) leverde, zoals verwacht, na 4 weken een hogere urine Ca-uitscheiding in beide groepen. De urine-pH en de bicarbonaat concentratie stegen in personen die het basische mineraalwater dronken, terwijl de plasma PTH en een marker van de botresorptie daalden (254). Een 84 dagen durende RCT met Mg-bicarbonaat verrijkt bronwater (120 mg/l magnesium, 650 mg/l bicarbonaat, pH 8,3-8,5) vs. niet-gefortificeerd bronwater leverde een hoger serum magnesium, een hogere urine-pH maar geen veranderingen van de PTH en

botmarkers (255). Tezamen tonen bovengenoemde studies aan dat de mineraalgehalten in zowel onze voeding als ons drinkwater, en ook hun zuurbelasting, onze mineraalhuishouding op relevante wijze beïnvloeden (250).

Ten slotte, het verlies van calcium en magnesium via transpiratie kan bij arbeid in een warm en vochtig klimaat oplopen tot 102 mg calcium en 24 mg magnesium per dag. Met het oog op de lagere inname en beschikbaarheid van calcium en magnesium, vergeleken met die van natrium en kalium, gaat het bij het verlies van calcium en magnesium via transpiratie om grotere percentages (256). Zo kan het verlies van magnesium via transpiratie de behoefte doen toenemen met 10-20% (257).

#### 4. Zuur-base evenwicht

Drie onafhankelijke factoren voorspellen het homeostatische setpoint van onze bloed zuur-base balans, i.e. de pCO<sub>2</sub>, de Netto Endogene Zuur Productie (NEAP<sup>4</sup>) en de leeftijd (258). De pCO<sub>2</sub> wordt geregeld door het respiratoire systeem (uitscheiding van 15.000 meq/dag als vluchtig carbonaat), terwijl de nieren zorgen voor de excretie van de niet-vluchtige zuren (70-100 meq/dag) (259). De NEAP wordt bepaald door: 1) De som van de organische zuren productie. Deze worden in de urine uitgescheiden en zijn netto 'bicarbonaat consumerend'. Ze omvatten de niet-metaboliseerbare organische zuren uit de voeding (b.v. urinezuur, oxaalzuur, hippuurzuur), niet-metaboliseerbare organische zuren uit het endogeen metabolisme (hippuurzuur), en de endogeen-geproduceerde organische zuren die niet volledig gemetaboliseerd zijn naar CO<sub>2</sub> en water (bv. citroenzuur, melkzuur, ketonlichamen, oxaalzuur); 2) De som van de anorganische zuren in de voeding (b.v. fosforzuur) en anorganische zuren productie uit eiwit (zwavelzuur bij het katabolisme van methionine en cysteine uit voedingseiwit en fosforzuur bij de hydrolyse van fosfoproteïnen uit de voeding). Deze anorganische zuren worden eveneens in de urine uitgescheiden en zijn netto eveneens 'bicarbonaat consumerend'; en 3) De metaboliseerbare organische zuren die vooral als kalium-organische anion verbindingen voorkomen in het plantaardige deel van onze voeding (zoals K-citraat, K-malaat en lactaat). Netto draagt hun metabolisering bij aan de 'bicarbonaat productie' (258, 259). Ten slotte ontstaat met de leeftijd een lichte stijging van de bloed [H<sup>+</sup>] met een lichte daling van de [HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>], zoals vastgesteld onder condities van een strikt gecontroleerd dieet in een klinisch research centrum (258). Deze leeftijdsafhankelijkheid is subtiel en blijkt bijvoorbeeld niet uit cross-sectionele observaties t.b.v. referentiewaarden (260).

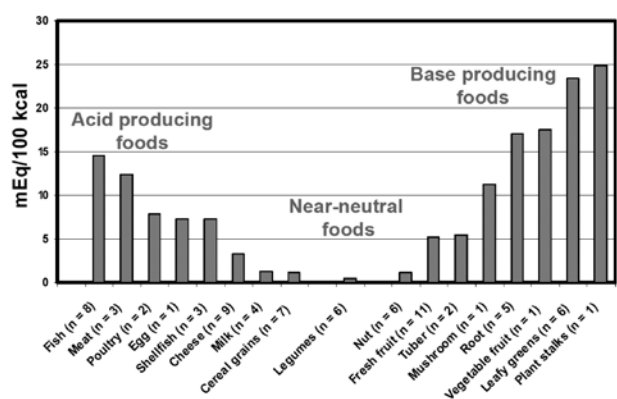
Eén van de meest bekende metabole verstoringen van het zuur-base evenwicht is de keto-acidose van de ontregelde type 1 diabeet. Hierbij ontstaat vanwege het absolute insuline tekort excessieve lipolyse naar acetylCoA, het onttrekken van oxaalacetaat uit de citroenzuurcyclus voor gluconeogenese, overlading van de nu slecht draaiende citroenzuurcyclus met het excessief gevormde acetylCoA, en de omzetting

<sup>4</sup> De NEAP (Netto Endogene Zuur Productie) is de totale lading aan niet-vluchtige zuren (organisch en anorganisch) die, vanwege de voeding, aan het lichaam wordt toegevoegd en die stammen uit absorptie in het maag-darmkanaal en endogene productie (NEAP=PRAL+organische zuren productie) (262).

hiervan in ketonlichamen (beta-hydroxyboterzuur, acetoacetaat). Deze hebben een zeer lage pK en veroorzaken een verhoogde ‘anion gap’. De zuur-base verstoring gaat gepaard met een verschuiving van het intracellulair  $K^+$  naar extracellulair door uitwisseling met  $H^+$ , en het verlies van lichaamskalium door uitscheiding in de urine vanwege de glucose-gemedieerde osmotische diurese. Het gaat om een acute metabole verstoring van het zuur-base evenwicht met uitkomsten zoals verlaagde cardiale output, arteriële dilatatie met hypotensie, veranderd zuurstoftransport, verlaagde ATP-productie, predispositie voor aritmieën en een verstoord immuunsysteem (261). Een ander bekend voorbeeld uit de kliniek is die van de chronische nierziekten, waarbij sprake is van een gereduceerd aantal functionele nefronen, kleine renale reserve en risico op metabole acidose met een normale ‘anion gap’ (262). Hierbij vormt een niet-gecompenseerde productie van anorganische zuren (b.v.  $H_2SO_4$  vorming uit zwavel-bevattende aminozuren) een forse zuurbelasting voor het beperkte aantal nefronen. Het leidt tot adaptatie met, per nefron, een hogere ammoniagenese en bicarbonaat productie uit glutamine (263), een hogere zuurexcretie in de distale tubulus en hyperfiltratie. De uiteindelijke uitkomst van deze chronische zuurbelasting is progressieve nierschade, verlies van bot (osteoporose) en spieren (sarcopenie), en groeiretardatie in kinderen (261, 262, 264, 265).

De samenstelling van onze voeding beïnvloedt in hoge mate onze zuur-base balans (Figuur 7). Hierbij vormt, op een kcal basis, het eten van vlees en vis een zuurbelasting. De eiwitten in vlees en vis bevatten relatief meer zwavel-bevattend methionine dan plantaardig eiwit, zowel als gewichtspercentage van alle aminozuren als per kcal eiwit. Ook hebben dierlijke eiwitten doorgaans een iets hogere beschikbaarheid dan plantaardige eiwitten (266). Het zwavelzuurvormend potentieel, uitgedrukt in meq/g eiwit, van dierlijke eiwitten (b.v. in eieren en varkensvlees) is vergelijkbaar met dat van de eiwitten in volkorenarwemeel en havermeel (267). De consumptie van granen is qua zuur-base evenwicht nagenoeg neutraal: ze bestaan grotendeels uit koolhydraten (vooral indien zeer ver geraffineerd). Koolhydraten worden omgezet naar  $CO_2$  en water en die tellen niet mee in het zuur-base evenwicht bij goede longfunctie. Het eten van groente en fruit vormt daarentegen een basische belasting vanwege de aanwezige bicarbonaat-vormende nutriënten (‘metaboliseerbare organische zuren’, zoals citraat en mallaat). Het zuur base vormende vermogen van een voedingsmiddel wordt uitgedrukt in de ‘Potential Renal Acid Load’ (PRAL<sup>5</sup>; in meq/100 g eetbare portie of per 100 kcal; Figuur 7). De pH van een voedingsmiddel heeft geen directe relatie met de PRAL. Bijvoorbeeld, een citroen is zuur, maar bij het metabolisme ontstaat bicarbonaat (PRAL= -2,5 meq/100 g citroensap).

Door meer granen en graanproducten en minder groente en fruit te eten hebben we sinds de landbouwrevolutie (i.e.  $\geq 10.000$  jaar geleden) onze zuur-base balans in toenemende mate verschoven naar meer zuur. Vóór de landbouwrevolutie was onze NEAP negatief (i.e. basisch; NEAP -88 meq/dag), terwijl onze huidige Westerse voeding zuurvormend is (NEAP +48 meq/dag). Hierdoor bevinden we ons tegenwoordig in een toestand van ‘chronische lage graad metabole acidose’. Uiteraard betekent dit niet dat de bloed pH is veranderd, want deze lichte, maar chronische, vorm van metabole acidose wordt met gemak respiratoir gecompenseerd terwijl intacte nieren ruimschoots in staat zijn om het niet-vluchtige deel van het zuur uit te scheiden. In het verleden werd de hoge PRAL van vlees kwantitatief overtroffen door de lage PRAL van groente en fruit (268), hetgeen resulteerde in een meer fysiologische toestand van ‘lage graad metabole alkalose’. De adaptatie van gezonde nieren op een acidogene voeding betreft een verhoogde uitscheiding van sulfaat, fosfaat (fosfaat-mechanisme), urinezuur, chloride, calcium en ammoniumionen (ammonium-mechanisme) en een verminderde uitscheiding van citraat. Er ontstaat efferente vasodilatatie die leidt tot een verhoogde renale plasma flow (RPF) en GFR (hyperfiltratie). Potentieel kan deze adaptatie op termijn leiden tot schade (269). Echter, de kwalificatie van de hyperfiltratie vanwege een hoge eiwitvoeding als ‘schadelijk’ voor de nier is waarschijnlijk onrecht. De schadelijke effecten van eiwit worden in toenemende mate toegeschreven aan een niet-gecompenseerde zuurproductie en dat komt vooral vanwege de consumptie van te weinig groente en fruit. Er lijkt weinig analogie met de hyperfiltratie van de vroege diabetes mellitus type 2, die gepaard gaat met hyperfiltratie op het niveau van het enkele nefron. Want deze vorm van hyperfiltratie komt voort uit een schadelijke intra-glomerulaire hypertensie. Evenals de hyperfiltratie van de zwangerschap wordt de hyperfiltratie van een hoge eiwitvoeding beschouwd als ‘fysiologisch’, want het gaat hierbij om een ver-



**Figuur 7.** Zuur- en base-vormende voedingsmiddelen. Zuur-producerende voedingsmiddelen (links) hebben een positieve Potential Renal Acid Load (PRAL; in meq/100 kcal) en voedingsmiddelen die base-produceren (rechts) hebben een negatieve PRAL. De consumptie van vlees plus groente/fruit is qua zuur/base evenwicht neutraal. Het vervangen van groente/fruit door granen levert een positieve PRAL. De gegevens zijn afkomstig uit Cordain et al. (139).

<sup>5</sup> De PRAL is de bijdrage van een voedingsmiddel of een voedingspatroon aan de NEAP (262).

hoogde GFR van de totale nier zonder intra-glomerulaire hypertensie (270). Het betreft een hogere totale bloeddorstrooming van de nier (i.e. renale plasma flow) die leidt tot een navenant verhoogde filtratiefraction, maar zonder hemodynamische verstoringen van de ratio tussen de afferente en efferente tonus (271).

Het zuur-base evenwicht is op zijn beurt belangrijk voor de mineraalhomeostase (85, 250). Een hoge netto zuurbelasting en een lage urine-pH zijn geassocieerd met de uitscheiding van mineralen in de urine, met name calcium en magnesium (272, 273). De hoge PRAL en het urine-pH-verlagend effect van het eten van vlees gaan gepaard met een hogere uitscheiding van calcium in de urine. Over dit hogere urine calcium heeft men zich lang zorgen gemaakt en naar nu blijkt onterecht. Het voedingseiwit-geïnduceerde Ca-verlies via de urine wordt veroorzaakt door de reeds genoemde verhoogde GFR (hyperfiltratie) en een verlaagde renale calcium terugresorptie (274). De verhoogde urine-uitscheiding van calcium wordt echter gecompenseerd doordat het voedingseiwit een navenant hogere fractionele Ca-absorptie zou veroorzaken in de darm (275-277). De causaliteit met voedingseiwit is echter omstreden en kan eveneens worden toegeschreven aan een betere beschikbaarheid van calcium uit de voeding. Want het eten van meer vlees gaat meestal gepaard met het eten van minder groente en fruit. Laatstgenoemden bevatten vezels en oxaalzuur die calcium binden en de Ca-beschikbaarheid daarmee verlagen. In tegenstelling tot opvattingen die vooral gebaseerd zijn op het urine-Ca-verhogende effect, vormt een hoge eiwitname (via IGF-1) juist één van de sterkste anabole signalen uit onze voeding op het bot, mits dit signaal gepaard gaat met de inname van voldoende mineralen en base-vormende elementen, met name die uit groente en fruit (274, 277).

Reeds lang wordt verondersteld dat de 'chronische lage graad metabole acidose' die voortkomt uit de typisch Westerse voeding een verlies veroorzaakt van alkalische zouten uit het minerale deel van het skelet. Het induceren van een chronische metabole acidose in ratten door toediening van ammoniumchloride, veroorzaakte verlies van corticaal en trabeculair bot en van skeletspieren (278). Bot is een reservoir van base in de vorm van de alkalische zouten van calcium (fosfaten, carbonaten), maar ook een reservoir van natrium en magnesium. Het bevat 99% van het lichaamscalcium, maar ook 80% van het lichaamscarbonaat, 80% van het citraat, 60% van de magnesium en 35% van het natrium. Deze componenten kunnen reageren ( $\text{PO}_4^{3-}$ , carbonaat) en mobiliseren (mineralen) als response op een zuurbelasting (264, 279). In extreme vorm is dat goed bekend uit het reeds genoemde botverlies (zowel het mineraal als de eiwitmatrix), dat optreedt bij een chronische metabole acidose, vanwege geavanceerd nierfalen (renale osteodystrofie). Tevens is hierbij sprake van verlies van spiereiwitten (negatieve stikstof balans, 'uremische sarcopenie') en wordt in kinderen de groei vertraagd (264). Chronische metabole acidose verhoogt in de

nieren het gebruik van glutamine, en verbruikt daarmee een centrale hub voor de opslag en distributie van stikstof (280). Glutamine is het meest voorkomende vrije aminozuur in de circulatie (20%) en in de spieren (50-60%). Bij chronische acidose wordt het in de proximale tubulus omgezet naar ammonia (uitscheiding urine), glucose (via gluconeogenese), en bicarbonaat (uitscheiding circulatie) en draagt zo bij aan de compensatie van de zuurbelasting (ammonia mechanisme) (281). Het glutamine verlies wordt aangevuld door de synthese van glutaminezuur uit alfa-ketoglutaaraat en een molecuul ammonia dat afkomstig is uit andere aminozuren. Glutaminezuur wordt samen met een tweede ammonia molecuul omgezet naar glutamine (glutamine synthase). Door het netto verbruik van ammonia ontstaat een negatieve stikstofbalans. Er is een sterke relatie tussen het verlies van botmassa (osteopenie) en het verlies van spiermassa (sarcopenie) (277, 282). Een meer alkalische voeding is gerelateerd aan hogere indices voor spiermassa in vrouwen en deze relatie is onafhankelijk van leeftijd, fysieke activiteit en eiwitname (283).

De veronderstelde langetermijnconsequenties van een voeding-geïnduceerde en leeftijd-geamplificeerde toestand van 'chronische lage graad metabole acidose' zijn osteoporose, nierstenen, negatieve stikstofbalans (sarcopenie), en de ziektes die voortkomen uit insuline resistentie (264, 269). De causaliteit met voeding valt niet gemakkelijk te bewijzen omdat het ontwikkelen van pathologie zich afspeelt over een zeer lange termijn. Dit geldt evenzo voor de consequenties van 'chronische systemische lage graad inflammatie' (98) en 'subklinische vitamine deficiëntie' (228), maar ook voor prehypertensie en prediabetes (i.e. metabool syndroom). De rationale is gelegen in de logica dat er tussen 'overduidelijke pathologie' en 'gezond' een brede intermediaire zone ligt die met name belangrijk is voor 'preventie'. Ook voor het concept van 'chronische lage graad metabole acidose' bestaan tot nu toe dan ook alleen associaties met harde eindpunten. Hierbij is de gedachte dat het vervanging van plantaardig voedsel (met base-vormende nutriënten) door neutrale/licht-zuurvormende graanproducten en andere energierijke, nutriënt-arme, producten, debet is aan de hoge NEAP van onze huidige Westerse voeding (268, 284) en daarmee aan het verlies van mineralen via de urine. Zo is er een niet-lineaire omgekeerde relatie tussen de incidentie van heupfracturen en de plantaardig eiwit/dierlijk eiwit ratio in de voeding. Ook is de snelheid van botverlies in de heup het grootst bij een lage ratio tussen plantaardige voeding en dierlijke voeding (264). Een recente observationele studie van 9,2 jaar vond bij 70-jarige personen geen relatie tussen de NEAP of PRAL met de botmineraaldichtheid, diagnose osteoporose en fracturen, ook niet na correctie voor nierfunctie. Echter, alle deelnemers hadden een hoge NEAP die typisch is voor een Westerse voeding (mediaan +40 meq/dag; range 16,7-78,2) en de verschillen tussen de bestudeerde NEAP-kwartielen waren klein (<35.6, 35.6-40.1, 40.1-45 en >45 meq/dag) (285). Zoals gezegd bedroeg de NEAP vóór de landbouwrevolutie ongeveer -88 meq/dag. Het is uiter-

aard niet mogelijk om een hoger risico te vinden in een populatie waarin de personen vanwege een zuur-producerende voeding allemaal een hoog risico lopen op osteoporose.

Er zijn diverse studies met afzonderlijke nutriënten en zachte eindpunten. In een RCT veroorzaakte het toedienen van K-citraat vs. KCl aan postmenopauzale vrouwen met osteopenie gedurende 12 maanden, een verhoging van de L2-L4 botmineraaldichtheid in de K-citraat groep terwijl die van de KCl groep daalde. De K-citraat groep vertoonde een verlaging van het urine calcium, een verhoging van het urine citraat en een daling van de botresorptie parameter deoxyypyridinoline. Deze effecten werden toegeschreven aan het alkaliserende effect van citraat. Beide groepen vertoonden een daling van de bloeddruk; een effect dat relateert aan het kalium deel (286). Karp et al. (287) lieten zien dat K-citraat de urine calcium uitscheiding doet dalen en een positief effect heeft op N-terminaal telopeptide type 1 collageen (NTx; botresorptie marker) zonder effect op de PTH. K-citraat heeft dus een positief effect op de Ca-balans vanwege een verminderde Ca-uitscheiding. Ca-carbonaat en Ca-citraat deden het serum geïoniseerd calcium en de urine Ca-uitscheiding stijgen, en ook de PTH dalen, de NTx dalen (Ca-carbonaat) en de urine-pH stijgen (Ca-citraat). In een RCT werden de effecten van twee doseringen K-citraat vergeleken met placebo. De dagelijkse inname van K-citraat als supplement leverde na 6 maanden een lagere: netto zuurexcretie, 24-uurs urine Ca-uitscheiding, serum C-telopeptide (botresorptie parameter) en intacte PTH. Er was geen verandering in de botspecifieke alkalische fosfatase (parameter botaanmaak). De fractionele Ca-absorptie was niet veranderd, hetgeen met de lagere Ca-uitscheiding resulteerde in een positieve calcium balans (288). Soortgelijke studies zijn ook uitgevoerd met K-bicarbonaat in doseringen die de zuurbelasting van de voeding zo goed als neutraliseerden. De trials resulteerden in een lager verlies van calcium en fosfaat via de urine, verlaagden daarmee de bestaande negatieve calcium en fosfaat balans, en toonden aan de hand van botmarkers een verlaagde snelheid van botresorptie en een stimulatie van de botaanmaak (264). Bicarbonaat compenseert tot op zekere hoogte ook voor de lage graad metabole acidose van een hoge Na-inname. In een RCT lieten Buehlmeier et al. (289) zien dat een hoge K-bicarbonaat dosis (90 mmol/dag), gegeven bij een hoge Na-inname (ongeveer 12,3 g/dag), de postprandiale pH en HCO<sub>3</sub>- verhoogt, het urinevrije cortisol, vrije cortison, calcium en N-terminaal telopeptide van type I collageen (bot resorptie parameter) verlaagt, terwijl er een trend was naar een verlaagd eiwit katabolisme. Samengevat in een recente meta-analyse uit 2015 lieten Lambert et al. (290) zien dat K-bicarbonaat en K-citraat, t.o.v. KCl, de urine calcium- en zuuruitscheiding doen dalen en eveneens de bot-resorptieparameter NTx doen dalen.

**5. Relatie met groente en fruit, en (kale) koolhydraten**  
Zoals genoemd heeft de combinatie van de huidige lage kalium en magnesium innames en de ongunstige

zuur-base balans vooral te maken met de lage consumptie van groente en fruit. Groente en fruit zijn in onze huidige voeding ten minste deels vervangen door relatief mineraal-arme ('kale') koolhydraatrijke producten, waaronder vooral producten met toegevoegde suikers, maar ook brood. Groente en fruit zijn niet alleen rijk aan kalium en magnesium, maar gewoonlijk ook aan bicarbonaat-producerende nutriënten zoals citraat en mallaat. Ze bevatten van nature weinig natrium en chloride. De lagere consumptie van groente en fruit heeft daarmee bijgedragen aan de huidige hoge Na/K-ratio van onze voeding, maar ook een hoge chloride/bicarbonaat verhouding: we worden overladen met natrium en chloride, maar zijn marginaal in kalium en bicarbonaat. Vanwege homeostatische regelmechanismen en compensatie is geen van deze abnormaliteiten af te lezen aan de plasma elektrolyt-concentraties of bloedgasen. Extracellulaire homeostase kan bestaan bij een intracellulair verstoord milieu. Het omdraaien van de Na/K en chloride/bicarbonaat verhoudingen in onze voeding legt echter grote druk op onze nieren en is daarmee ten minste deels verantwoordelijk voor het ontstaan van hypertensie, hypercalcurie, nierstenen en osteoporose (92).

De huidige aanbeveling voor groente en fruit voor volwassenen is 200+200 g/dag. Afhankelijk van leeftijdsgroep en geslacht eet 86-99% van de 7-70-jarigen in Nederland onvoldoende groente en dit is 74-97% voor fruit (194). De veel aangehaalde 'DASH-sodium' (Dietary Approaches to Stop Hypertension) studie gaat meestal door als een 'laag natrium studie'. Inderdaad werd in personen met een hoog-normale bloeddruk overtuigend aangetoond dat een lagere Na-inname de bloeddruk deed dalen. Er was echter ook een systolisch/diastolisch bloeddrukverschil van 5.9/2.9 mm Hg bij overschakeling van een typische Amerikaanse voeding (controle) naar het DASH dieet, waarbij beide voedingen voor een gelijke Na-inname zorgden van 3,3 g/dag (8,25 g zout/dag) (291-293). Het DASH dieet benadrukt groente, fruit en laag-vet melkproducten. Het bevat volkorengranen, gevogelte, vis, en noten, en minder rood vlees, snoepgoed en suiker-bevattende dranken dan het controle dieet. Vooral vanwege de hogere inname van groente en fruit veroorzaakte het DASH dieet een bijna 2 maal hogere K-inname (2,9 vs. 1,6 g/dag). De daaruit voortkomende lagere Na/K-ratio (1,1 vs. 2,1 g/g) kan ten minste deels verantwoordelijk zijn geweest voor de waargenomen bloeddrukdaling (91, 293). Overigens bevat het DASH dieet ook meer magnesium en calcium dan de typische Amerikaanse voeding die in de studies als controle werd gebruikt. Scialla et al. (262) berekenden dat, ondanks vergelijkbare eiwitgehaltes, de NEAP van de typisch Amerikaanse en het DASH diëten respectievelijk 78 en 31 meq/dag bedroegen.

Groente en fruit zijn niet alleen rijk aan kalium, maar ook aan magnesium en in mindere mate calcium. Momenteel halen we het grootste deel van onze kalium (42%) en magnesium (48%) uit melk, granen, vlees en hun producten. Slechts 16% van de kalium komt uit groente, fruit, peulvruchten, noten en olijven, en voor



**Tabel 2.** Vergelijking van nutriënten in commercieel gebakken volkorenbrood met die in spinazie en boerenkool. Vergelijkingen zijn gemaakt op basis van gelijke drooggewichten en energiegehaltenes.

Nutrient	Eenheid	Volkorenbrood (1)			Factoren t.o.v. brood (2)			
		per 100 g natgewicht	per 100 g drooggewicht	per 100 kcal	Spinazie (3) per 100 g drooggewicht	Spinazie (3) per 100 kcal	Boerenkool (4) per 100 g drooggewicht	Boerenkool (4) per 100 kcal
<b>Macronutriënten</b>								
Water	g	39,01	0					
Energie	kcal	252	413	100	0,6	1,0	0,8	1,0
Eiwit	g	12,45	20,41	4,94	1,7	2,6	1,1	1,4
Totaal vet	g	3,5	5,7	1,4	0,5	0,8	0,8	1,0
Koolhydraten	g	42,71	70,03	16,96	0,6	1,0	1,0	1,2
Vezels	g	6	10	2	2,8	4,4	2,4	3,0
Totaal suikers	g	4,34	7,12	1,72	0,7	1,1	2,1	2,6
<b>Mineralen</b>								
Calcium, Ca	mg	161	264	64	5,9	9,2	3,3	4,0
Ijzer, Fe	mg	2,47	4,05	0,98	10,0	15,8	2,7	3,3
Magnesium, Mg	mg	75	123	30	8,0	12,7	1,8	2,2
Fosfaat, P	mg	212	348	84	1,8	2,9	1,0	1,2
Kalium, K	mg	254	416	101	12,7	20,1	6,6	8,1
Natrium, Na	mg	455	746	181	1,1	1,7	0,4	0,5
Zink, Zn	mg	1,77	2,90	0,70	3,0	4,7	1,0	1,2
Ca/Mg	g/g	2,1	2,1	2,1	0,7	0,7	1,9	1,9
Na/K	g/g	1,8	1,8	1,8	0,1	0,1	0,1	0,1
<b>Vitaminen</b>								
Vitamine C, totaal ascorbinezuur	mg	0	0	0	112/0	43/0	464/0	147/0
Thiamine	mg	0,394	0,646	0,156	1,7	2,6	1,0	1,2
Riboflavine	mg	0,167	0,274	0,066	9,8	15,5	3,1	3,8
Niacine	mg	4,438	7,277	1,762	0,8	1,2	0,8	1,0
Vitamine B6	mg	0,215	0,353	0,085	7,8	12,3	4,7	5,8
Folaat, DFE	ug	42	69	17	24,1	38,0	2,3	2,8
Vitamine A, (RAE)	IU	3	5	1	24.241	38.212	33.363	40.887
Vitamine E (alpha-tocopherol)	mg	2,66	4,36	1,06	54,3	85,5	2,3	2,9
Vitamine K (phyloquinone)	ug	7,8	12,8	3,1	442	696	770	943
<b>Vetten</b>								
Vetzuren, verzadigd	g	0,722	1,184	0,287	0,41	0,65	0,53	0,65
Vetzuren, mono-onverzadigd	g	0,620	1,017	0,246	0,48	0,76	0,36	0,44
Vetzuren, meervoudig-onverzadigd	g	1,592	2,610	0,632	0,03	0,04	0,89	1,09

Gegevens zijn ontleend aan de USDA National Nutrient Database for Standard Reference (333). (1), USDA database Basic Report 18075, Bread, whole-wheat, commercially prepared; (2), Verhouding van nutriënten in spinazie en boerenkool met die in volkorenbrood. Ratio's zijn berekend voor gelijke drooggewichten en voor gelijke energiegehaltenes, bijvoorbeeld: op basis van gelijke drooggewichten bevat spinazie 2,8 keer meer vezels dan volkorenbrood; (3), USDA database Basic Report 11458, Spinach, cooked, boiled, drained, without salt; (4), USDA dataset Basic Report 11234, Kale, cooked, boiled, drained, without salt.

magnesium is dat 12% (194). Met de constatering dat het overgrote deel van de Nederlandse bevolking niet voldoet aan de normen voor groente en fruit is deze verdeling bepaald abnormaal. Vegetariërs hebben een hogere inname van kalium en magnesium en een lagere prevalentie van inadequate Mg-inname, vergeleken met niet-vegetariërs (294, 295). Een hogere consumptie van, sterk-geraffineerde, koolhydraten (lees: suiker, zetmeel), waaronder brood, verlaagt de innames van vitaminen en mineralen en evenzo de vezelinname. Plantenveredeling is eveneens debet aan de verlaging van onze mineraalinname. Vanwege de 'groene revolutie', gericht op een hoger gehalte aan zetmeel per korrel, zijn de mineraal/zetmeel ratio's in de granen gedaald. Eveneens zijn de mineraalgehaltenes t.o.v. fytaat gedaald. Fytaat verlaagt de biologische beschikbaarheid van mineralen door ze te binden (296). Daarentegen zijn sommige groentes en fruit rijk aan oxaalzuur, hetgeen de beschikbaarheid van mineralen eveneens verlaagt, met name die van calcium. Voorbeelden zijn rabarber, spinazie, snijbiet, postelein en caranbola ('starfruit'). Echter, zoals ontleend aan het Amerikaanse (USDA) voedingsstoffenbestand levert de consumptie van een gelijk drooggewicht,

maar ook een gelijke hoeveelheid energie, aan spinazie of boerenkool, ten opzichte van brood: meer eiwit, minder vet, meer vezels, veel meer calcium, ijzer, magnesium en kalium, meer fosfaat en zink, (veel) meer vitamine C, thiamine, riboflavine, vitamine B6, folaat en vitaminen A, E en K en een veel lagere Na/K-verhouding (Tabel 2). Ook bevatten groente en fruit hoge gehaltenes aan fytochemicaliën, waaronder niet alleen antioxidanten, maar ook stoffen die door hun interactie met de *nrf2*-receptor zorgen voor de inductie van antioxidant- en detoxificerende enzymen (297, 298). Deze eiwitten zorgen o.a. voor bescherming tegen oxidatieve stress en bevorderen het schadeherstel. Voorbeelden van zulke fytochemicaliën zijn curcumine (kurkuma, uit geelwortel), sulforafaan (in broccoli) en resveratrol (druiven); stoffen die reeds lang de aandacht trekken vanwege hun vermeende gezondheid bevorderende eigenschappen en die momenteel ook worden onderzocht in klinische trials in de oncologie (299-301).

Bell en Whiting (302) lieten zien dat de inname van verse appels in een isocalorische hoge eiwitvoeding de netto zuur excretie (NAE) en het urine calcium deden

dalen ten opzichte van controle. De consumptie van appelmoes was eveneens effectief, maar daarvan was een grotere hoeveelheid nodig. Gunn et al. (303) toonden aan dat een hogere groente/fruit consumptie (van 5 naar  $\geq 9$  porties/dag), ten koste van brood/granen, de netto endogene zuurproductie (NEAP) doet dalen en de urine-pH met 0,68 eenheden doet stijgen. De vezel, vitamine C, vitamine A, Mg en K innames stegen en de Na-inname daalde. In postmenopauzale vrouwen bestudeerden deze groep eveneens de invloed van een 3 maanden interventie met: groep 1)  $\geq 9$  porties/dag generieke groente/kruiden/fruit, groep 2)  $\geq 9$  porties/dag groente/kruiden/fruit met bot-resorptie remmende eigenschappen ('Scarborough Fair Diet', o.a. met peterselie, tijm, knoflook, pruimen, citrusvruchten, Chinese kool) en groep 3) de gebruikelijke voeding met een PRAL van -3 meq/dag. De PRALs van de eerste twee diëten (respectievelijk -17 en -23 meq/dag) waren gelijk, en de toewijzing van deze twee diëten was gerandomiseerd. Procollageen type I N-propeptide (PINP; botaanmaak) daalde in groep 2 en C-terminaal telopeptide (CTX; botafbraak) in diegenen met osteopenie in groep 2 t.o.v. van de niet-osteopenische vrouwen in die groep. Het urinekalium steeg in alle groepen, en de PRAL, urine-pH en het urinecalcium daalden in groepen 1 en 2. De conclusie was dat groente/kruiden/fruit met bot-resorptie remmende eigenschappen de bottenomzet gunstig beïnvloeden en dit mogelijk te maken heeft met de actieve fytochemicaliën in deze voeding, waaronder de flavonoiden quercetine en kaempferol (304, 305). De uitkomst is in lijn met studies in ratten waarin botbeschermende eigenschappen van bepaalde soorten groentes/kruiden/fruit (waaronder uien en pruimen) werden gevonden. De effecten waren onafhankelijk van hun basevormende eigenschappen (306). Het meer basisch maken van de urine door middel van een voeding die rijk is aan groente/fruit, het nemen van een citraat supplement of het drinken van basisch mineraalwater voorkomt ook de vorming van Ca-oxalaat stenen (56-61% van alle stenen), urinezuur stenen (8-18%) en cystine stenen (1%), terwijl het zuurder maken door cranberry sap en betaïne de vorming van Ca-fosfaat stenen (8-18%) kan voorkómen (307).

In een recente studie lieten Goraya et al. (308) zien dat in patiënten met stadium 3 chronische nierziekte (CKD) een dieet met groente/fruit of met oraal Na-bicarbonaat even effectief waren in het vertragen van de CKD-progressie. Beide behandelingen waren gericht op een 50% reductie van de zuurbelasting via de voeding. Na 3 jaar was de GFR in beide behandelingsgroepen gedaald, maar de GFR-daling was aanzienlijk sterker in de controle groep die een 'gebruikelijke behandeling' kreeg (i.e. geen). De studie ondersteunt het groeiend bewijs voor een nier-beschermend effect van de voeding via het beperken van de CKD-gerelateerde metabole acidose. Bij de vorming van zuur is niet zozeer de totaal eiwitinname belangrijk maar de aard van het eiwit (dierlijk/plantaardig), en bovenal het effect van de totale voedingssamenstelling op de zuur-base balans, i.e. de verhoudingen groente/fruit/vlees/vis (309). Recent werd ook een

studie verricht waarin de effecten werden vergeleken van een normale eiwitinname met een hoge inname van groente en fruit vs. een hoge eiwitinname zonder groente en fruit. Het bleek dat in jong volwassenen en ouderen de capillaire pH en urine-pH hoger waren na de normale eiwit/hoog groente+fruit voeding. In de bestudeerde jong volwassenen was de capillaire pH ook hoger na inspanning en bij de ouderen bij 75% van hun maximale zuurstofconsumptie. Geconcludeerd werd dat groente/fruit het zuur-base evenwicht verschuiven naar meer alkalisch en de bloed-pH doen stijgen, en dat ouderen gevoeliger zijn voor zuur-base veranderingen die door de voeding worden geïnduceerd (310).

Samenvattend: in gezonde personen voorspelt de voedingssamenstelling op betrouwbare wijze de lichaamszuurbelasting en de renale netto zuurexcretie (NAE) (311). Het vervangen van granen/brood door groente/fruit doet de NEAP dalen en de urine-pH stijgen (303). De hogere calcium en magnesium innames uit groente en fruit worden na resorptie ook beter vastgehouden, omdat de NAE positief correleert met de uitscheiding van calcium (272, 312) en magnesium, maar weer niet met kalium (272). Fytochemicaliën in bepaalde soorten groente/kruiden/fruit spelen eveneens een gunstige rol. Met de vervanging van granen door groente en fruit zijn we een grote stap dichterbij de samenstelling van onze Paleolithische voeding (139, 313).

## 6. Zoutvervangers

Het zoutgebruik kan worden teruggebracht door een verlaging van het zoutgehalte van kant-en-klaar producten, een verschuiving in de keuze van de consumptie ten gunste van producten met een laag Na-gehalte (simultaan met een verbetering van de informatie via etiketten), het gebruik van zoutvervangers, vervanging van zout door andere smaakstoffen (kruiden), en het gebruik van microsferen (SODA-LO® Salt Microspheres) die een sterk zoute smaak veroorzaken bij een inname van minder natrium (74). De reden dat de voedingsindustrie ruim zout toevoegt aan hun producten is, naast conservering en textuur, dat zout goedkope smaakloze voedingsproducten eetbaar maakt tegen nagenoeg geen kosten. Een andere reden is gelegen in de water-bindende eigenschappen waardoor, met name voor vleesproducten, een beter rendement wordt verkregen door de toevoeging van zout, en daarmee water en dus loos gewicht. Ook wordt door het opwekken van dorst meer drank verkocht (denk b.v. aan restaurants, pizzeria). Enkele van de grootste bedrijven die tussendoortjes verkopen zijn onderdeel van de frisdrankenindustrie. Indien bij voortduring een grote hoeveelheid zout wordt gegeten, vindt onderdrukking plaats van de specifieke smaakpapillen. Er ontstaat gewenning en een behoefte aan een hoge zoutinname. Omgekeerd worden de smaakpapillen bij een lagere inname weer gevoeliger. Een geleidelijke afname van het zoutgehalte in kant-en-klaar producten, zonder concessies aan de smaak, is dan ook een belangrijke strategie om in samenwerking met de industrie tot een lagere zoutinname te komen (11).

Een andere optie is de gedeeltelijke vervanging van het natrium deel in het toegevoegde zout door kalium, of kalium plus magnesium. Deze 'zoutvervangers' veroorzaken niet alleen een lagere Na-inname, maar kunnen de daarmee samenhangende bloeddrukdaling versterken door een simultane verhoging van de K- en Mg-innames. Een laag-Na/hog-K-product ('LoSalt') is in Nederlandse supermarkten verkrijgbaar en bevat per 100 g: 13,1 g natrium (570 mmol), 34,6 g kalium (890 mmol) en 5 mg jodium. De in § 3.1 reeds genoemde RCT met bejaarde Taiwanese is een belangrijke ondersteuning voor de gunstige effecten van een dergelijk zoutvervanger (210). In Finland wordt sinds 1980 door de industrie een mineraalzout, geheten 'Pansalt', gebruikt dat bestaat uit: 57% NaCl, 28% KCl, 12% MgSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O, 2% L-lysine hydrochloride en 1% antiklontermiddelen (SiO<sub>2</sub>/MgCO<sub>3</sub>). Zoals gezegd heeft dit in 30 jaar tijd samen met andere maatregelen in Finland geleid tot een daling van de zoutinname van 12 naar <9 g/dag, maar eveneens tot systolische en diastolische bloeddrukdalingen van gemiddeld 10 mm Hg, een 75-80% daling in de sterfte aan beroerte en CVD, en een stijging van de levensverwachting met 5-6 jaar (11, 202).

In een Finse studie uit 1984 met gehospitaliseerde ouderen en poliklinische patiënten werden soortgelijke zoutvervangers gebruikt voor de voedselbereiding (77 jarige gehospitaliseerde patiënten; n=41, 3-5 weken interventie) of voor de vervanging van het thuis gebruikte tafelzout (48-jarige poliklinische patiënten; n=85, 6 maanden interventie). De gebruikte vervangers bestonden uit mengsels van 65% NaCl, 25% KCl en 10% MgSO<sub>4</sub> (met 6 of 7H<sub>2</sub>O) of 45% NaCl, 35% KCl en 20% MgSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O. De studie gebruikte NaCl als controle en 'veiligheid' was het primair doel. In de ouderen ontstonden geen afwijkingen in lipiden, creatinine, urinezuur en zuur-base evenwicht. Hun serum magnesium steeg maar er ontstond geen hypermagnesiëmie. Eén patiënt ontwikkelde een lichte stabiele hyperkalemie (van 5,2 naar 5,8 mmol/l). De orale glucose tolerantietest verbeterde. In de hypertensieve poliklinische patiënten steeg het urine kalium en daalde vooral de systolische bloeddruk. Het serum kalium steeg, het serum natrium steeg licht en er was een lichte daling van het serum calcium. De bloedglucose daalde en dat vooral in diegenen met een hoge basale bloedglucose. De conclusie was dat zoutvervangers goed worden verdragen en ze qua smaak niet zijn te onderscheiden van het gebruikelijke zout. Goede verdraging van de zoutvervanger vond plaats ondanks een verminderde nierfunctie van vele ouderen en hun veelvuldig gebruik van K-sparende diuretica. De verhogingen van het serum magnesium en kalium waren groter dan verwacht uit suppletie studies met de aparte elektrolyten, hetgeen synergisme suggereert. Voorts was het gebruik van de zoutvervanger geassocieerd met een daling van de bloeddruk in hypertensieve patiënten die met geneesmiddelen werden behandeld en ook de bloedglucose leek gunstig te worden beïnvloed.

Een recentere RCT met personen met een hoognormale en licht verhoogde bloeddruk en het verwerken van 'Smartsalt' (50% NaCl, 25% KCl, 25% Mg<sub>4</sub>K(NH<sub>4</sub>)<sub>3</sub>Cl<sub>12</sub>·24H<sub>2</sub>O) in de voeding leverde in 8 weken, t.o.v. een NaCl-controlegroep, een daling van de Na-inname met 3,3 g/dag en een daling van de systolische bloeddruk met 7,5 mm Hg vs. een stijging met 3,8 mm Hg in de controlegroep (314). Nog recenter publiceerden Peng et al. (315) een meta-analyse van RCTs met een tijdsduur van ten minste 6 maanden, waarin het effect werd nagegaan van zoutvervangers vs. NaCl op de bloeddruk. De studie omvatte 1.974 personen met hypertensie of hoog CVD risico in 6 cohorten die beschreven waren in 5 artikelen, waarvan 4 uit China. Geen van de deelnemers had een nierziekte. De samenstellingen van de zoutvervangers waren: NaCl (41-65%), KCl (25-45%), samen met MgSO<sub>4</sub> (0-10%) of Mg-dubbelzouten (17%). De onderzoekers constateerden een daling van de bloeddruk met 4,9 mm Hg (systolisch) en 1,5 mm Hg (diastolisch) voor de totale groep. Deze dalingen waren significant in de hypertensieven, maar vertoonden slechts een trend in de normotensieven. In één van de studies werd geen verschillen gevonden in de perceptie van de zoutsmaak en de acceptatie van de geconsumeerde voeding.

Ondanks de veiligheid van zoutvervangers in gezonde personen en de nu ruime ervaring in Finland is er zorg om het gebruik door patiënten met een slechte nierfunctie, diabetes en hartziekten, en bij behandeling met ACE-remmers, ARBs en K-sparende diuretica. Er zijn casussen van hyperkalemie beschreven in patiënten met eindstadium nierziekte [(316), kalium 9,7 mmol/l] en diabetische nefropathie [(317), kalium 8,3 mmol/l]. Het UK National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (318) ontmoedigt het gebruik van kalium en andere zoutvervangers vanwege interferentie met pogingen om de bevolking aan een lagere zoutinname te wennen en het vermijden van additieven met andere effecten op de gezondheid. Dit standpunt wordt echter bestreden door experts, die vinden dat de gevaren worden overdreven en zoutvervangers belangrijke gereedschappen zijn in het terugdringen van de Na-inname door voedingsproducenten. Ook wordt bij het gebruik van zoutvervangers de conserverende eigenschap van zout behouden. Patiënten met nierziekten zijn doorgaans goed op de hoogte van de gevaren van kalium en met een goede etikettering wordt ook veel bereikt (319). Nog weinig wordt gedacht aan het gebruik van zeewier als zoutvervanger. Het gebruik daarvan heeft diverse voordelen o.a. vanwege de natuurlijke aanwezigheid van jodium, smaak en het conserverende vermogen. De gemiddelde samenstelling van enkele (groene) zeewiersoorten uit het Mediterrane gebied (in mg/g drooggewicht) zijn: natrium 8,36; kalium 2,99; calcium 4,75; en magnesium 0,93 (320). De productie van zeewier is momenteel nog laag (42, 321). Vanwege onze afkomst uit het land-water ecosysteem (313) is het waarschijnlijk dat tijdens de evolutie (zee)wieren (i.e. algen; ook wel

genoemd (zee)groente) onderdelen waren van onze normale voeding.

## 7. Rol van de klinische chemie

De huidige literatuurgegevens omtrent de Na/K/Mg/Ca en zuur-base balans zijn belangrijk voor de klinische chemie, o.a. omdat ze om een herbezinning vragen van het gebruik van 'referentiewaarden'. Laatstgenoemden zouden bij voorkeur dienen te worden vervangen door 'optimale waarden' of 'streefwaarden' die gebaseerd zijn op goed onderzochte relaties met ziekterisico, zoals o.a. afkomstig van RCTs maar ook uit observationeel onderzoek dat in een 'totaal aan bewijs' voldoet aan de 'Hill criteria voor causaliteit' (322). Het baseren van referentiewaarden voor elektrolyten en bloedgasen op het schijnbaar gezonde deel van de bevolking waarvan >85% niet voldoet aan de aanbevelingen voor groente en fruit is niet meer van deze tijd. Door de implementatie van optimale waarden kan de klinische chemie bijdragen aan zowel primaire als secundaire preventie van ziektes die voortkomen uit een ongezonde 'leefstijl'. In dit kader lijken ten minste drie punten van aandacht belangrijk. Het betreft de nog steeds open vraag wat de optimale Na-inname is, hoe de relaties liggen tussen K en Mg vs. risico en hoe de bepalingen van elektrolyten/mineralen kunnen worden toegepast bij het inschatten van het CVD risico.

### 7.1. *Ligt de optimale Na-inname voor gezonde personen rond 3.450 mg/dag (8,6 g zout/dag)?*

In de literatuur lopen de emoties intussen hoog op (31, 323-325). Het wordt echter steeds duidelijker dat de huidige aanbevelingen voor de zoutinname door gezonde personen zijn gebaseerd op een flinterdunne wetenschappelijke basis. Ze zijn met veel enthousiasme geëxtrapoleerd uit waarnemingen in patiënten met nierziektes, essentiële hypertensie en het metabool syndroom. Observationeel onderzoek suggereert een U-vormige natrium dosis-*risico* curve, waarbij de optimale Na-inname voor gezonde personen ligt rondom 3.450 mg Na/dag (8,6 g zout/dag) (§ 2.4; Figuur 2). Deze waarde wijkt nogal af van de huidige aanbevelingen die een bereik hebben van <1.500 tot <2.400 mg Na/dag. McCarron et al. (3) spreken van een optimale range van 2.800-5.000 mg/dag en Mente et al. (32) zelfs van 3.000-6.000 mg Na/dag. Deze optima stammen echter uit waarnemingen waarbij de potentiële interacties niet goed zijn onderzocht. Niet uitgesloten kan worden dat de bovengenoemde intervallen voor de Na-inname binnen het fysiologische bereik liggen van de mens, mits ze in evenwicht zijn met de innames van kalium, calcium en magnesium en vergezeld gaan van de juiste zuur-base balans bij een eveneens intacte insulinegevoeligheid (i.e. ongevoeligheid voor zout).

Er blijft echter een discrepantie bestaan met de veel lagere Na-inname van traditioneel levende bevolkingen (460 mg Na/dag), de schattingen van de Na-inname in de Paleolithische tijd (<1.000 mg Na/dag) en wat er van nature in het niet-bewerkte deel van onze voeding zit (ongeveer 420 mg Na/dag). Een voeding die voor 2/3 deel uit plantaardig materiaal bestaat en

1/3 uit dierlijk levert van nature ongeveer 600 mg Na/dag. Voor een 100% plantaardige voeding is dat 230 mg Na/dag (202). Geruststellend is dat hoge Na-innames bij gelijktijdig hoge K- en Mg-innames, minder schadelijke effecten blijken te hebben dan bij lage K-innames (17, 29) en daarmee waarschijnlijk ook lage Mg-innames. Hoge innames van K, Ca en Mg onderdrukken het hypertensieve effect van een te hoge Na-inname, door het vergemakkelijken van de Na-uitscheiding (202). De optimale range voor de Na-inname voor (insulinegevoelige) gezonde personen is dus slechts vast te stellen via studies waarin alle elektrolyten in hun samenhang worden bestudeerd en waarbij eveneens rekening wordt gehouden met het zuur-base evenwicht. Daarbij kunnen de gegevens van de K-, Mg- en Ca-innames via onze oervoeding als uitgangspunt dienen voor verder onderzoek.

Bovenstaande laat onverlet dat personen met het metabool syndroom voorzichtig moeten zijn met hun Na-inname omdat zoutgevoeligheid onderdeel is van hun insuline resistentie/compensatoire hyperinsulinemie. Bij het metabool syndroom is het logischer om de primaire oorzaak aan te pakken, door te streven naar gewichtsreductie en bovenal het herstel van de insulinegevoeligheid. Immers, de bloeddruk stijgt lineair met de BMI en bij hogere BMI's zelfs exponentieel. Hypertensieve patiënten kunnen zowel zoutgevoelig als ongevoelig zijn en ook onder normotensieve personen komt zoutgevoelig voor. De meest betrouwbare test voor het vaststellen van zoutgevoeligheid is de bloeddrukresponse na een gestandaardiseerde belasting, maar er wordt gewerkt aan surrogaat parameters (79). Het leidt geen twijfel dat zoutrestrictie belangrijk is bij nierinsufficiëntie (326), hypertensie, hartfalen en andere condities. Het vasthouden van water en zout treedt op bij nagenoeg alle vormen van nierziekte. Een hogere zoutinname verhoogt de eiwituitscheiding in de urine (327) en de snelheid van het nierfunctieverlies in experimentele vormen van nierziekte (11). Er is een directe relatie tussen zoutconsumptie en de uitscheiding van albumine in de urine. Deze relatie is onafhankelijk van de bloeddruk en is sterker in mensen met overgewicht (328). Voorzichtigheid is echter ook hier geboden, want de combinatie van een zeer agressieve behandeling van patiënten met hartfalen door middel van zoutbeperking, diuretica en ACE-inhibitor levert meer mortaliteit (22, 31, 70).

### 7.2. *De relaties tussen de K- en Mg-innames en CVD-*risico* zijn invers*

De dosis-*risico* curves van (het vooral extracellulair voorkomend) natrium (Figuur 2) en calcium lijken een U-vorm te hebben, maar die van (het vooral intracellulair voorkomend) kalium (Figuur 5) en magnesium (Figuur 6) zijn invers. Het CVD risico vanwege een hoge Na-inname wordt veroorzaakt door toegevoegd zout, met name door de industrie, en bij calcium gaat het met name om het gebruik van supplementen. Echter, de risico's zijn vooral gebaseerd op associaties en de risico-analyses komen doorgaans voort uit univariate beschouwing, d.w.z. zonder inachtneming van interacties met de andere elektrolyten, zuur-base even-

wicht en insulinegevoeligheid. Zoals besproken geven de huidige studies aan dat het laagste risico wordt bereikt vanaf een urineuitscheiding van 2.000 mg K/dag (63) of 2.730 mg K/dag (203) (§ 3.1; Figuur 5), een inname vanaf 250 mg Mg/dag (220, 223) en een urineuitscheiding vanaf 96 mg Mg/dag (222) (§ 3.2; Figuur 6). Voor de Ca-inname is een grens van 800 mg/dag genoemd (229, 231) (§ 3.2).

Er lijkt geen toxiciteit te zijn van hoge innames van kalium en magnesium uit de voeding. Ten eerst: een aanvaardbare bovengrens voor de K-inname via de voeding is door het IOM niet gesteld omdat van het kalium in onze natuurlijke voeding geen toxiciteit is gedocumenteerd. De aanvaardbare bovengrens voor magnesium (350 mg/dag voor volwassenen) is slechts gesteld voor supplementen. Ten tweede: de (acute) toxiciteit van magnesium lijkt mee te vallen. Bij de behandeling van preeclampsie met magnesium wordt een intraveneuze oplaaddosis gegeven van 4-6 g magnesiumsulfaat (767-1.150 mg Mg) in 15-20 min, die gevolgd wordt door een continue infusie van 1-4 g/uur met een target plasma Mg-concentratie van 2-3,5 mmol/l (referentiewaarde 0,7-1,0 mmol/l) (329). Van hoge kalium- en magnesiuminnames via de voeding lijken voor gezonde personen slechts gunstige effecten te verwachten en hun verstandig gebruik in zoutvervangers is voor gezonde mensen aan te bevelen.

### 7.3. Meten van elektrolyten voor CVD-risico

Er is groeiend bewijs dat kleine veranderingen in het plasma natrium gerelateerd zijn aan veranderingen in de bloeddruk. Uit epidemiologische studies blijkt dat een 1 mmol/l verhoging van de plasma Na-concentratie is gerelateerd aan een 1 mm Hg bloeddrukverhoging. In patiënten met hypertensie daalt het plasma natrium in een maand met 0,4 mmol/l indien de zoutinname daalt van 10 naar 5 g/dag. Verschuivingen in de intra- vs. extracellulaire balans liggen hier mogelijk aan ten grondslag, maar ook een direct effect van natrium op endotheelcellen is beschreven, i.e. via verstijving, dysfunctie en de verminderde productie van NO (14) (§ 2.7). Echter, vanwege de besproken interacties is het duidelijk dat de elektrolyten niet apart zouden moeten beschouwd (univariaat), maar vooral in hun samenhang (multivariaat). Dat geldt overigens niet alleen voor elektrolyten.

Zoals besproken zijn kalium en magnesium vooral intracellulair gelokaliseerd (Tabel 1) terwijl momenteel nagenoeg uitsluitend in plasma/serum en urine wordt gemeten. Meer aandacht voor intracellulaire metingen is zeer op zijn plaats. De shift van kalium van intra- naar extracellulair in de ontregelde type 1 diabetes is overbekend, maar zoals gezegd bevindt ook het grootste deel van het magnesium zich intracellulair. Pham et al. (248) schatten dat de intracellulaire magnesium gehalten 5-30 keer hoger zijn dan de extracellulaire (5-20 vs. 0,70-1,05 mmol/l). Intracellulair is magnesium gebonden aan fosfaatgroepen, zoals die in nucleïnezuren en ATP (212, 213), maar ook de niet-gebonden (vrije) fractie is van belang. Metingen met een inductief gekoppelde plasma massaspectro-

meter (ICP-MS) geven resultaten voor nagenoeg alle elementen en deze zouden het best in hun samenhang moeten worden bestudeerd en gerapporteerd.

De elektrolyten in urine en ook de urine-pH zouden wel eens belangrijk(er) kunnen worden voor het inschatten van CVD-risico en andere risico's. Het urine-K-gehalte is bijvoorbeeld geïdentificeerd als een overkoepelende parameter voor het vaststellen en het monitoren van de kwaliteit van de voeding. Urine kalium is geassocieerd met BMI, bloeddruk en hartfrequentie (330). Mogelijk leveren de urine concentraties van kalium en magnesium goede afspiegelingen van hetgeen wordt aangeboden aan de cellen. Onderzocht zou kunnen worden of het weergeven van de mol percentages Na, K, Ca en Mg in urine bruikbaar is voor de detectie van abnormale competitie op cellulair niveau met als gevolg een gestoorde intra/extracellulaire verdeling van elektrolyten.

Voor de interpretatie van de kalium en magnesium gehalten in 24-uurs urine zouden absolute normen moeten worden gesteld. Deze normen kunnen worden ontleend aan de relaties met risico, bij voorkeur met inachtneming van interactie. Referentiewaarden voldoen in ieder geval niet, gezien de ronduit slechte inname van groente en fruit door de schijnbaar gezonde bevolking. De tot nu toe gepubliceerde balansstudies voldoen niet voor het opstellen van voedingsnormen omdat daarbij eveneens geen rekening is gehouden met interacties. Een uitscheiding die ruim uitgaat boven een kritische balans is soms nodig om een ander elektrolyt niet de kans te geven om te domineren, zoals dat lijkt te gelden voor het in balans houden van natrium door kalium en magnesium, en voor de balans tussen Ca en Mg.

Ook aan de urine-pH zouden absolute grenzen moeten worden verbonden. Het is een parameter voor de zuur-belasting door de ingenomen voeding en dranken, met sterke invloed van de inname van vlees/vis aan de ene kant en die van groente/fruit aan de andere (331). Bij goede voeding, geconsumeerd door een gezonde persoon, hoort geen urine-pH-referentiebereik van 4,8-8,0. Evenzo zouden scherpere grenzen aan het bloed bicarbonaat het behoud van een goede nierfunctie ten goede kunnen komen door vroegtijdige identificatie van lage graad metabole acidose (262).

## 8. Conclusies en tot besluit

Momenteel zijn de aanbevelingen voor de Na-inname vooral gebaseerd op bloeddruk als een surrogaat voor het risico op CVD en andere ziektes. Zonder bewijsvoering zijn deze aanbevelingen in de afgelopen 40 jaar steeds verder aangescherpt (25). Dit laat onverlet dat onze voeding (te?) veel natrium bevat en die komt voor het overgrote deel uit het toegevoegde zout in kant-en-klaar producten. De veronderstelde ongunstige invloeden van een hoge Na-inname staan echter niet op zichzelf, maar lijken in hoge mate te worden veroorzaakt door te lage innames van kalium en magnesium en in mindere mate door te weinig calcium (202, 332). Een verstoord zuur-base evenwicht is er eveneens bij betrokken en daaroverheen kwam nog de

zoutgevoeligheid van het in de bevolking toegenomen metabool (insulineresistentie) syndroom. De uitkomst is hoge bloeddruk, hart- en vaatziekte, beroerte, nierziekten, osteoporose, sarcopenie en nierstenen.

De les die we nu ook uit onze mineraalhuishouding leren is dat het in 'voeding' altijd gaat om balans. RCTs met enkelvoudige nutriënten zouden kritischer moeten worden benaderd. Ze zouden niet klakkeloos de basis moet vormen van wat door beleidmakers onterecht 'Evidence Based Nutrition' is gedoopt. Praten over wat in onze natuurlijke voeding 'gezond' of 'ongezond' is vormt een tamelijk zinloze tijdsbesteding. Het is immers nog altijd de dosis die het gif maakt, maar ook het tekort veroorzaakt, en daarbij gaat het tevens om de balans met andere stoffen. Voeding is dus niet alleen natrium, en ook niet natrium, kalium, calcium, magnesium plus bicarbonaat. Want 'verkeerde voeding' is onderdeel van 'verkeerde leefstijl'. Onze huidige leefstijl is verantwoordelijk voor >95% van onze ziektes (138) en het gaat hierbij om een combinatie van: onvoldoende beweging, ongebalançeerde voeding, abnormale microbiële flora, chronische stress, chronisch slaapttekort en een ongezond milieu (waaronder roken) (99). Ook deze risicofactoren vertonen interactie en hun gezamenlijke aanpak is de enige reële weg naar 'healthy aging'.

#### Dankwoord

Prof. Dr. Ir. Gertjan J. Schaafsma wordt van harte bedankt voor het kritisch doorlezen van het manuscript.

#### Referenties

De uitgebreide lijst met referenties is aan de pdf op de website toegevoegd. [www.nvkc.nl/publicaties](http://www.nvkc.nl/publicaties)

#### Summary

**Muskiet FAJ. Do we consume too much salt (sodium)? A holistic view on our Na-K-Ca-Mg and acid/base balance. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk. 2015; 40: 164-193.**

The Dutchman eats, on the average, as much sodium as the world citizen (3.666 mg Na/day). Few world citizens adhere to the recommended <2,400 mg Na/day (6 g salt/day). Plasma renin activity and aldosterone increase at Na-intakes <3,600 mg/day: the body antagonizes (further) sodium and water losses. The relation between Na-intake and risk of cardiovascular disease is U-shaped with an optimum at about 3,450 mg Na/day. The dose-risk response curves of potassium and magnesium intakes are, on the other hand, inverse. Calcium supplements are associated with higher cardiovascular risk. Subjects with essential hypertension and the metabolic (insulin resistance) syndrome are mostly 'salt sensitive': they exhibit a more than normal increase of blood pressure upon the intake of salt. This is a survival strategy to prevent dehydration, e.g. during (gastrointestinal) infection, but is in the metabolic syndrome falsely triggered by the reigning state of lifestyle-induced 'low grade inflammation'. Through the enthusiasm of policy makers, salt sensitivity has become the basis for the current salt recommendations for the general population. Moreover, not only too much added sodium is implicated, but notably too low dietary potassium and magnesium intakes, and a disturbed acid-base balance. Our current diet contains too high Na/K and Ca/Mg ratios and insufficient base-forming elements. The outcome is a disturbed balance between intracellular (potassium, magnesium) and extracellular (sodium, calcium) electrolytes and a state of 'low grade (respiratory compensated) metabolic acidosis'. The associated diseases are cardiovascular- and kidney diseases, stroke, osteoporosis, sarcopenia and kidney stones. The disbalance originates from >85% of the population not adhering to sufficient intakes of potassium- and magnesium-rich and bicarbonate-forming, vegetables and fruits. Consequently, the solution has to be found in vegetables, fruits and insulin sensitivity and not merely in the accusation of added sodium. Recent data demonstrate that we can store sodium in our body in an osmotically neutral fashion. Replacing bread in favor of vegetables/fruits restores the acid-base balance, reduces sodium and phytate intakes and increases the intakes of potassium, magnesium, calcium, vitamins and phytochemicals. With this change, we are again much closer to our Paleolithic diet.