

# Die Intersalt Studie: Ergebnisse und Perspektiven

Ulrich Laaser<sup>1</sup>, Friedrich C. Luft<sup>2</sup>, Martin Siegel<sup>3</sup>, Lothar Heinemann<sup>4</sup>, Hubert Hofmann<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Institut für Dokumentation und Information, Sozialmedizin und öffentliches Gesundheitswesen, Bielefeld

<sup>2</sup> Department of Medicine, Indiana University Medical Center, Indianapolis

<sup>3</sup> Institut für Prävention und Gesundheitsforschung, Heidelberg

<sup>4</sup> Zentralinstitut für Herz-Kreislauf-Krankheiten, Akademie der Wissenschaften der DDR, Berlin

<sup>5</sup> Klinik Höhenried, Bernried

Die direkte Beziehung zwischen Kochsalzaufnahme mit der Nahrung und Blutdruck gilt für die meisten Ärzte als Glaubenssatz, der sich in erster Linie auf frühere epidemiologische Beobachtungen stützt. Deren Schlussfolgerungen stammen vor allem aus dem Vergleich von Unterschieden in der Kochsalzaufnahme zwischen verschiedenen Populationen. Am bekanntesten ist die Untersuchung von Dahl [1]. In seiner Arbeit findet sich eine graphische Darstellung mit nur sehr wenigen Datenpunkten, aus denen sich eine nahezu perfekte lineare Beziehung zwischen Hypertonieprävalenz und Kochsalzaufnahme in fünf verschiedenen weltweit gestreuten Populationen ergibt. Allerdings war die Bestimmung der Kochsalzaufnahme nicht einheitlich, über die Methodik der Blutdruckmessung finden sich keine Angaben, und die Alters- und Geschlechtsverteilungen unterschieden sich für jede der beteiligten Bevölkerungen [2]. So war die Gruppe der Eskimos nur durch 20 Personen vertreten, die Angaben zur Kochsalzaufnahme und zur Hypertonieprävalenz in Nordjapan waren sehr viel höher als in späteren Untersuchungen [3,4]. Solche Versuche einer Synthese der Beziehung zwischen erhöhtem Blutdruck und Kochsalzaufnahme in verschiedenen Bevölkerungen wiederholt sich, je mehr Bevölkerungen untersucht werden konnten. 1973 veröffentlichte Gliberman zwei oft zitierte Abbildungen der Regression der Kochsalzaufnahme auf einem linearen Massstab für 25 Populationen gegen den durchschnittlichen systolischen und diastolischen Blutdruck auf einem logarithmischen Massstab für 50 bis 59 Jahre alte Männer und Frauen [5]. Daraus ergab sich ein signifikanter Blutdruckanstieg von Population zu Population entsprechend der ansteigenden durchschnittlichen Kochsalzaufnahme. In einigen der zugrundeliegenden Untersuchungen war die Kochsalzaufnahme aus Messungen des Natriums im 24-Stunden-Urin bestimmt worden. Für andere musste Gliberman allerdings die Kochsalzaufnahme aus der Beschreibung der üblichen Ernährung in den zugrundeliegenden Publikationen abschätzen. Es wurde auch kein Versuch unternommen, die vielen verschiedenen Techniken der Blutdruckmessung in diesen Untersuchungen zu standardisieren, und in einer ganzen Reihe

der für diese Synthese herangezogenen Populationen stammen die zugrundegelegten Blutdruckwerte auch aus anderen Altersgruppen als nur von den 50 bis 59jährigen [2].

Bei der Analyse von Daten aus einer einzigen Population ergibt sich i.a. eine inkonsistente Beziehung zwischen Kochsalzaufnahme mit der Ernährung und dem Blutdruck als einer kontinuierlichen Variablen. Diese Inkonsistenz erstreckt sich auch auf Unterschiede zwischen normotensiven und hypertensiven Personen. So ergaben zum Beispiel zwei grosse repräsentative Stichprobenuntersuchungen der amerikanischen Bevölkerung keine Beziehung zwischen Kochsalzaufnahme mit der Ernährung und Blutdruck oder Hypertonie [6,7]. In einem Fall führten einfache statistische Analysen sogar zu einer inversen Beziehung zwischen Natriumaufnahme und Blutdruck [8]. In der Bundesrepublik konnten Schlierf und Co-Autoren [9] für Einwohner Heidelbergs ebenfalls keine Beziehung zwischen Blutdruck und Natriumausscheidung im 24-Stunden-Urin zeigen. Heine und Co-Autoren [10] berichteten kürzlich ebenfalls negative Ergebnisse für die DDR.

## Die Intersalt Studie

Das Intersalt Projekt wurde in Gang gesetzt, um diese wichtigen Fragen unter Berücksichtigung der berechtigten Kritik an den früheren Untersuchungen zu klären. In Kürze: 52 Zentren aus 32 Ländern nahmen an der Studie teil. In jedem Studienzentrum wurden 200 Männer und Frauen im Alter von 20 bis 59 Jahren, geschichtet nach acht Alters-Geschlechtsgruppen, rekrutiert. Der Blutdruck wurde zweimal im Sitzen mit einem Hawksley-Random-Zero-Sphygmomanometer gemessen. Der Urin wurde über 24 Stunden standardisiert gesammelt. Grösse und Gewicht wurden ebenfalls standardisiert gemessen. Ein detaillierter Fragebogen wurde aus der englischen Originalsprache in die jeweilige Muttersprache übersetzt und anschliessend in das Englische rückübersetzt, um sprachliche Konsistenz und Genauigkeit zu überprüfen. Die Urinproben wurden von einem Zentrallabor in Belgien untersucht. Die Datenanalyse erfolgte in London. Nähere Angaben zum Studiendesign, das eine Reihe von Zwischenprüfungen vorsieht, finden sich anderenorts [11, 12].

Die Intersalt Cooperative Research Group, der die Autoren angehören, publizierte kürzlich die ersten Ergebnisse von 10.079 Männern und Frauen, die in den 52 beteiligten Zentren überall in der Welt untersucht worden sind [13]. Zweck dieses Kommentars ist es, diese Ergebnisse kurz zusammenzufassen und zu bewerten.

### Ergebnisse

Die Natriumausscheidung reichte von 0,2 mmol/24 Stunden (Yanomamo Indians, Brasilien) bis zu 242 mmol/24 Stunden (Nord-China). Vier Zentren wiesen eine sehr niedrige Natriumausscheidung, niedrigen Blutdruck und keinen nennenswerten Anstieg des Blutdrucks mit dem Alter auf. In den anderen 48 Studienzentren überstieg die Natriumausscheidung 100 mmol/24 Stunden. Bei Einschluss aller 52 Zentren stand die Natriumausscheidung in einer signifikanten Beziehung zum Blutdruck bei Individuen (3,5 mmHg systolischer Blutdruck pro 100 mmol Natrium unter Berücksichtigung von Alter und Geschlecht). Für die 48 Zentren mit einer Natriumausscheidung von 100 mmol/24 Stunden oder mehr war die Natriumkonzentration im 24-Stunden Urin signifikant höher, je steiler der Blutdruck mit dem Alter anstieg; keine Beziehung fand sich jedoch zum Medianwert der Blutdruckverteilung oder zur Prävalenz der Hypertonie. Die Kaliumausscheidung korrelierte dagegen bei Kontrolle verschiedener Variablen negativ mit dem individuellen Blutdruck. Zwischen den verschiedenen Populationen ergab sich keine konsistente Assoziation. Der Quotient der Natrium-/Kaliumausscheidung wies ein ähnliches Beziehungsmuster zum Blutdruck auf wie Natrium alleine. Übergewicht (gemessen als Body-Mass-Index) und deutlich erhöhter Alkoholkonsum wiesen eine starke signifikante und unabhängige Beziehung zum individuellen Blutdruck auf. Die Daten zu Kalzium, Magnesium und Chlorid werden derzeit analysiert und demnächst ebenfalls publiziert. Die Intersalt Cooperative Research Group interpretiert die vorgelegten Daten dahingehend, dass eine niedrige durchschnittliche Natriumaufnahme sehr wahrscheinlich einen retardierenden Einfluss auf den Altersanstieg des Blutdrucks und damit auf die kardiovaskuläre Mortalität habe. Für bedeutsam hält die Autorengruppe auch den negativen und unabhängigen Einfluss der Kaliumausscheidung auf den Blutdruck von Individuen, der sich ergibt, wenn der Einfluss von Natrium, Übergewicht und Alkoholkonsum statistisch kontrolliert wird. Überraschend ist die starke positive Assoziierung zwischen Übergewicht, deutlich erhöhtem Alkoholkonsum und individuellem Blutdruck. Diese beiden, ursprünglich nur als potentielle Störvariablen einbezogenen Faktoren erwiesen sich als mindestens ebenso bedeutsam wie die Kochsalzaufnahme mit der Ernährung selbst. Eine sorgfältige und detaillierte Interpretation dieser Ergebnisse erscheint unbedingbar.

### Das epidemiologische Kalkül

Wir vertreten die Meinung, dass epidemiologische Studien, wie auch das Intersalt Projekt, zwar begrenzte, aber zugleich unverzichtbare Funktionen erfüllen. Epidemiologische Untersuchungen erlauben die Identifikation unabhängiger Variablen und ihrer Assoziation mit bestimmten Krankheiten bzw. Krankheitsvorläufern oder Indikatoren, in unserem Falle Hypertonie bzw. Blutdruck. Übergewicht, erhöhter Alkoholkonsum und Natrium- bzw. Kaliumaufnahme erwiesen sich als unabhängige Variablen mit zum Teil starkem Einfluss auf den Blutdruck.

Epidemiologische Studien erlauben auch eine Abschätzung der Einwirkung dieser unabhängigen Variablen auf den Blutdruck. Die Intersalt-Daten legen die Schlussfolgerung nahe, dass der Effekt der Natrium- und Kaliumaufnahme offenbar nicht dominiert, sondern dass andere Faktoren – einige vielleicht noch nicht identifiziert – von gleicher oder sogar grösserer Bedeutung sind. Epidemiologische Studien können auch dabei helfen, Interaktionen zwischen unabhängigen Variablen und möglichen Störvariablen (Confounder) zu erklären. In dieser Hinsicht ist die vergleichende Analyse zwischen den Studienpopulationen, aber auch die Analyse innerhalb der einzelnen Studienzentren, von Bedeutung. Nach Berücksichtigung von Alter und Geschlecht waren Natriumausscheidung und systolischer Blutdruck bei Individuen in 15 von 52 Zentren signifikant positiv assoziiert. Signifikant negativ war die Beziehung in zwei Zentren. Die übrigen 35 Studiengruppen wiesen keine statistisch signifikanten Beziehungen auf. Bei der vergleichenden Analyse der Studienpopulationen untereinander ergab sich eine signifikante Beziehung zwischen der individuellen Natriumausscheidung und dem Blutdruck nur bei Einschluss aller 52 Zentren, also auch der vier Studienzentren mit sehr niedriger Natriumausscheidung. Nach Meinung der Autoren spiegelt diese Inkonsistenz den Einfluss unbekannter Störvariablen wieder, die zwischen den einzelnen Studienpopulationen stark differieren, weit weniger jedoch innerhalb eines einzigen Zentrums.

Schliesslich tragen epidemiologische Studien auch dazu bei, Bevölkerungsgruppen mit erhöhtem Risiko zu identifizieren. Die Hinweise auf den Stellenwert von Übergewicht und erhöhtem Alkoholkonsum unterstreichen diese Rolle der Epidemiologie.

Andererseits unterliegen Schlussfolgerungen aus epidemiologischen Untersuchungen auch Einschränkungen, die vor allem bei der individualmedizinischen Übertragung bevölkerungsbezogener Risikoassagen oft ignoriert werden (vgl. etwa die Diskussion von Grenzwerten für die milde Hypertonie im Zusammenhang mit der medikamentösen Behandlungsnotwendigkeit [14]). Für sich alleine reichen epidemiologische Studien selten aus, um Hypothesen abschliessend zu prüfen bzw. hypothetische Aussagen zu beweisen. Sehr wohl stellen sie aber neben der Generierung von neuen Hypothesen einen wichtigen Schritt in der suk-

zessiven Überprüfung und vorläufigen Testung dar. Die abschliessende Beweisführung für eine bestimmte Kausalitätsvermutung ist im allgemeinen Interventionsstudien vorbehalten, die sich den epidemiologischen Beobachtungen anschliessen. Intersalt wurde explizit mit der Absicht geplant, spezifische Hypothesen über den Zusammenhang zwischen Elektrolyten und Blutdruck zu testen. Die Ergebnisse sind dennoch so komplex, dass die vorsichtige Beurteilung durch die Intersalt Cooperative Research Group [13] angemessen erscheint.

Für gesundheitspolitische Entscheidungen, aber auch für die ärztliche Alltagspraxis, wird eine plausible epidemiologische Evidenz allerdings oft für ausreichend gehalten. Nicht immer kann der einzelne wie die Gesellschaft auf endgültige, unumstrittene experimentelle Beweise hoffen; bei komplexen Zusammenhängen, wie denen zwischen Kochsalz, Übergewicht, Alkoholkonsum und Blutdruck wird dies vielleicht nie möglich sein. Dann muss wissenschaftlich ermittelte Plausibilität, wie im Alltagsleben auch, als Grundlage für Entscheidungen ausreichen [15].

Die Analyse der einzigartigen Datenbank, die durch Intersalt unter strenger internationaler Standardisierung generiert wurde, wird noch viele Monate sorgfältiger Überlegung und zusätzlicher Auswertung für eine angemessene Bewertung aller wissenschaftlichen und praktischen Implikationen benötigen. Die vereinfachte und naive lineare Beziehung, wie sie von Dahl [1] und Gleiberman [5] gesehen wurde, ist Vergangenheit. Intersalt eröffnet uns neue Perspektiven, ist aber auch ein Stimulus, alte Hypothesen immer wieder neu zu überprüfen.

#### Zusammenfassung

Die bei 10079 Teilnehmern der an 52 Zentren in 32 Ländern durchgeführten Intersalt Studie erhobenen Daten zeigen, dass die bisher postulierten linearen Beziehungen zwischen Elektrolytausscheidung und Hypertonie der Vergangenheit angehören. Darüber hinaus leisten Übergewicht und Alkoholkonsum einen unabhängigen Beitrag zur Höhe des individuellen Blutdruckes. Die Studienergebnisse müssen im Rahmen einer differenzierten epidemiologischen Bewertungsweise interpretiert werden.

#### Résumé

##### L'étude Intersalt : Résultats et perspectives

Cet article a porté sur 10079 participants provenant de 52 centres répartis dans 32 pays. Ces résultats, récemment publiés, montrent qu'une association linéaire simple entre sel alimentaire et tension artérielle n'est plus un modèle pertinent. De plus, la surcharge pondérale et la consommation d'alcool agissent indépendamment sur la pression artérielle. Les résultats de l'étude doivent être interprétés prudemment dans le cadre d'une analyse épidémiologique soignée.

#### Summary

##### The Intersalt Study: Results and Perspectives

The recently published Intersalt Study comprising 10079 participants from 52 study centers in 32 countries demonstrated that the simple

linear relationship so far postulated for the association between electrolytes and hypertension is history. In addition overweight and alcohol consumption make an independent contribution to the level of individual blood pressures. The study results have to be interpreted carefully in the framework of a differentiated epidemiologic analysis.

#### Literaturverzeichnis

- [1] Dahl LK. Possible role of salt intake in the development of essential hypertension. In: Bach, Kottier (eds.) Essential Hypertension. Berlin: Springer-Verlag, 1960.
- [2] Prineas RJ, Blackburn H. Clinical and epidemiologic relationships between electrolytes and hypertension. NIH Workshop on Nutrition and Hypertension. Horan MJ, Blaustein M, Dunbar JB et al. (eds.) New York: Biomed Information Corp., 1985.
- [3] Kochmachi Y, Iida M, Shimamoto T. Geographic and occupational comparisons of risk factors in cardiovascular diseases in Japan. Jpn Circ J 1971; 35: 189-207.
- [4] Sasaki N. High blood pressure and the salt intake of the Japanese. Jpn Heart J 1982; 3: 313-324.
- [5] Gleiberman L. Blood pressure and dietary salt in human populations. Ecol Food Nutr 1973; 2: 143-156.
- [6] Harlan WR, Hull AI, Schmouder RL, Landis JR, Thompson FR, Larkin FA. Blood pressure and nutrition in adults. Am J Epidemiol 1984; 120: 17-28.
- [7] Harlan WR, Landis JR, Schmouder RL, Goldstein NG, Harlan LC. Blood lead and blood pressure: relationship in adolescent and adult U.S. populations. JAMA 1985; 253: 530-534.
- [8] McCarron D, Morris CD, Henry HJ, Stanton JL. Blood pressure and nutrient intake in the United States. Science 1984; 224: 1392-1398.
- [9] Schlierf et al. Salt and hypertension. Data from the Heidelberg Study. Am J Nutr 1980; 33: 872-875.
- [10] Heine H, Heinemann L, Barth Wm, Faulhaber HD. Salt consumption and salt intervention studies in the GDR. In: Electrolyte Intake and Hypertension. Ganten D, Rettig R, Luft F. C. (eds.) Berlin: Springer-Verlag, 1988.
- [11] The Intersalt Cooperative Research Group. An International Cooperative Study on the Relation of Blood Pressure to Electrolyte Excretion in Populations. I. Design and Methods. Journal of Hypertension 1986; 4: 781-787.
- [12] Elliott P, Stamler R. Manual of Operations for «INTERSALT», an International Cooperative Study on the Relation of Sodium and Potassium to Blood Pressure. In: Controlled Clinical Trials 9, 1988: 1-118.
- [13] The Intersalt Cooperative Research Group. INTERSALT. An International Study of Electrolyte Excretion and Blood Pressure; Results for 24 Hour Urinary Sodium and Potassium. Brit Med Journal 1988; 297: 319-328.
- [14] Laaser U, Wenzel H, Allhoff P. Kardiovaskuläre Interventionsstudien: Probleme und Perspektiven. In: Präventive Medizin, Symposium der Stiftung Hufeland-Preis, Köln und der Akademie der Wissenschaften und der Literatur. Mainz. Schölmerich P, Theile U, v. Troschke J (Hrsg.) Stuttgart: Gustav Fischer Verlag 1988: 117-129.
- [15] Rothman KJ. Modern Epidemiology. Boston: Little, Brown and Company, 1986: 20.

#### Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Ulrich Laaser  
 Institut für Dokumentation und Information, Sozialmedizin  
 und öffentliches Gesundheitswesen (IDIS)  
 Westerfeldstrasse 35-37  
 D-4800 Bielefeld 1