

発表番号 61 (0331)

DASH 食の降圧機序：圧- $\text{Na}^+$ 利尿曲線に基づいた解析

助成研究者：木村玄次郎(名古屋市立大学大学院医学研究科臨床病態内科学)

果物、野菜、低脂肪の乳製品を豊富に含む DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) 食の降圧効果が報告され JNC-VII でも推奨されているが、その降圧機序は明らかでない。

DASH-Sodium Trial に参加した対象をコントロール食群 (n=187) と DASH 食群 (n=188) に無作為に振り分け、食塩摂取量を 3 レベルとした食事をランダム順で 30 日間ずつ摂取させ、各期の最終日に 24 時間血圧を施行、尿中 Na 排泄量も測定した。横軸を平均血圧、縦軸を尿中 Na 排泄量とした圧-利尿曲線をコントロール食、DASH 食それぞれで描き、DASH 食の圧-利尿曲線への影響を検討した。

血圧(収縮期/拡張期 mmHg)は、食塩摂取量が高、中、低へと減少するに応じて、コントロール食下では  $133\pm 1/83\pm 1$ 、 $130\pm 1/82\pm 0.5$ 、 $126\pm 1/80\pm 0.4$ 、DASH 食下では  $126\pm 1/80\pm 0.5$ 、 $125\pm 1/80\pm 1$ 、 $123\pm 1/79\pm 0.5$  と両群共ほぼ直線的に低下した。同様に尿中 Na 排泄量 (mmol/day) は摂取量を反映して、コントロール食下で  $140\pm 4$ 、 $104\pm 3$ 、 $62\pm 2$ 、DASH 食下で  $144\pm 4$ 、 $107\pm 4$ 、 $64\pm 3$  と変化した。コントロール食下での圧-利尿曲線は、x-切片 (mmHg) が高血圧群 ( $97.2\pm 0.9$ ) で正常血圧群 ( $92.2\pm 0.6$ ) に比し有意に右方偏位していた。傾き ([mmol/day]/mmHg) は、高血圧群で正常血圧群より ( $23.1\pm 3.4$  vs  $37.9\pm 6.8$ ,  $p=0.022$ ) 有意に小さく、前者で血圧がより食塩感受性であった。DASH 食の圧-利尿曲線への効果を検討すると、x-切片を変化させることなく ( $94.1\pm 0.5$  vs  $93.2\pm 0.6$  mmHg,  $p=0.22$ )、傾きを有意に増大させた ( $29.5\pm 3.4$  vs  $64.9\pm 13.1$  [mmol/day]/mmHg,  $p=0.0002$ )。

DASH 食の降圧効果は、食塩摂取量が多いほど大きく、したがって DASH 食摂取下では食塩摂取量に依存する血圧の変動、つまり食塩感受性は減弱した。圧-利尿曲線に対する効果としてみると、DASH 食は x-切片を偏位させることなく、傾きを増大させ、降圧機序がナトリウム利尿作用に基づくことを示唆する。DASH 食がカリウムやカルシウムを多く含むことを考えると利尿作用を発揮することは当然と考えられる。DASH 食の降圧効果が食塩感受性の高い対象群で顕著であることも利尿作用とすると論理的である。



3

助成番号 0331

## DASH 食の降圧機序: 圧-Na<sup>+</sup>利尿曲線に基づいた解析

木村玄次郎 名古屋市立大学大学院医学研究科 臨床病態内科学

### 1. 研究目的

DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) 食とは、野菜や果物、それに低脂肪の乳製品を豊富に含む食事を指し、DASH 食を摂取すると高血圧の発症を阻止し得るのではないかと云う発想から命名されたものである<sup>1,2</sup>。DASH 食の降圧効果は既に明らかにされ世界の高血圧治療ガイドラインでも推奨されているが<sup>3,4</sup>、その降圧機序は不明である。我々は、DASH 食の降圧機序を圧-Na<sup>+</sup>利尿曲線(腎機能曲線)<sup>5-7</sup>に基づいて解析するものである。既に我々は、angiotensin 変換酵素阻害薬や $\beta$ -遮断薬、Ca拮抗薬、利尿薬など各クラス別降圧薬の圧-利尿曲線に対する効果を報告して来た<sup>5,6,8</sup>。したがって、圧-利尿曲線に対する影響を解析することによって、DASH 食がなぜ血圧を下げるのかを明らかにすることが可能である。また、年齢や性別、人種間の差、正常血圧者と高血圧患者に対するDASH 食の降圧効果の差などが詳細に検討できる利点がある。

これまで非薬物療法である生活習慣の改善が血圧を低下させる科学的 evidence は、減量や運動などの一部に限られていて効果は限定的である。DASH-Sodium 試験の結果<sup>2</sup>は、新鮮野菜や果物、低脂肪乳製品を豊富に含む食事を摂取し、かつ食塩摂取量を制限すれば、これらの食習慣改善によってかなりの部分の高血圧発症を阻止し得るのではないかと予測される。今後、高血圧治療は、全人口ベースを対象とした一次予防対策が重要であるとの認識を確立する上でも極めて重要な知見を世界に提供するものと期待させる。

### 2. 研究方法

DASH-Sodium 試験は、アメリカ合衆国 NIH の National Heart, Lung and Blood Institute によって研究支援されている多施設臨床研究である<sup>2,9</sup>。我々は、その DASH-Sodium 研究グループ(主任研究者 Dr. Frank M. Sacks ハーバード大学教授)に申し入れ、異なった角度から解析することを正式に承認され共同研究した。

#### 研究デザイン

22歳以上であり、降圧薬を服用していなくて、収縮期血圧 SBP が 120-159 mmHg、拡張期血圧 DBP が 80-95 mmHg の範囲にある 412 名を対象とした。2 週間の観察期の後、パラレル-群間比較法に基づいて対象を次の 2 食事計画群のいずれかにランダムに振り分けた: コントロール食群(通常のアメリカ人が摂取している食餌)と DASH 食群(果物、野菜、低脂肪乳製品を豊富に含む食餌で、カロリーはコントロール食と同等<sup>1,10</sup>)。両群とも 2,100 kcal 当たり食塩摂取量を低 (Na: 50 mmol/day)、中 (Na: 100 mmol/day)、高 (Na: 150 mmol/day) の 3 レベルとした食事をランダム順で 30 日間ずつ摂取した。

### 測定プロトコール

スクリーニング期の3日、観察期のうちの2日間および食事療法期の3種類の食塩摂取量レベルのそれぞれの最終9日間のうちの5日間で、訓練されたスタッフが血圧を測定した。ベースラインの血圧は、スクリーニング期と観察期の5回の平均とした。治療後の血圧は、それぞれの30日間の治療期末の5回の平均とした。平均血圧 MAP は、DBP に脈圧の 1/3 を加えて算出した。各期の最終週に 24 時間尿中 Na 排泄量  $U_{Na}V$  も測定した。

### サブグループの定義

自己申告に基づいて、アメリカ黒人かそれ以外（主に非ヒスパニア系白人）に分類された<sup>9</sup>。治療期前のベースラインの血圧が SBP にして 140 mmHg または DBP にして 90 mmHg 以上なら高血圧と判定した。降圧薬を服用しているものは除外した<sup>2</sup>。体格指数 BMI が  $30 \text{ kg/m}^2$  以上を肥満とした。年齢はおおよそその中央値 45 歳で高齢群と若年群に 2 分した。

### 圧-利尿曲線の決定

3 種類の  $\text{Na}^+$  摂取量レベルで定常状態に達した後の MAP (mmHg) と  $U_{Na}V$  (mmol/day) をそれぞれ横軸と縦軸にプロットし<sup>11-13</sup> 圧-利尿曲線をコントロール食、DASH 食下の両条件下で描き、DASH 食の圧-利尿曲線への影響を検討した。圧-利尿曲線の最大の特徴である血圧軸に沿った偏位の程度と曲線の傾きについて、コントロール食と DASH 食での比較、さらに高血圧の有無、アメリカ黒人とその他、年齢、肥満の有無、性別によってサブグループに分け検討するため、圧-利尿曲線を直線回帰し、その外挿上の  $x$ -切片と直線の傾きを算出した<sup>7,8,14,15</sup>。

### 統計解析

結果は平均値  $\pm$  標準誤差で表記してある。DASH 食 (A) や  $\text{Na}^+$  摂取量 (B) の効果については、二元配置の分散分析を用いて検討した。交互作用 (A  $\times$  B) が存在すれば、DASH 食の効果が  $\text{Na}^+$  摂取量レベルによって影響されることを示すと考えた。圧-利尿曲線の外挿上の  $x$ -切片や傾きは、MAP を  $U_{Na}V$  の関数としてプロットし、その MAP-切片および傾きの逆数としてを算出した。DASH 食とコントロール食間およびサブグループ間における圧-利尿曲線の  $x$ -切片や傾きの比較には対応のない Student t-試験を用いた。

## 3. 研究結果

### 尿中 $\text{Na}^+$ 排泄量と血圧

血圧と  $U_{Na}V$  測定を完遂できたのは、412 例中 375 例であった。これらの値を  $\text{Na}^+$  摂取量レベル毎に表 1 に示す。二元配置の分散分析から、DASH 食 (A) は、若年群 (SBP:  $p=0.08$ , MAP:  $p=0.12$ ) を除いて全てのサブグループで SBP と MAP は有意に低下させた。 $\text{Na}^+$  摂取量を変化させる (B) と全てのサブグループで SBP, DBP 共にそれに応じて有意に変動した。DASH 食 (A) と  $\text{Na}^+$  摂取量 (B)

との間には有意な交互作用 (A x B) が、非アメリカ黒人 (SBP:  $p=0.054$ , MAP:  $p=0.14$ ) を除いて存在し、DASH 食の降圧効果は  $\text{Na}^+$  摂取量レベルによって明らかに異なり、DASH 食と食塩制限の併用は、それぞれ単独よりは大きいものの、両者の相加効果より小さいことが明らかであった。

#### コントロール食(典型的アメリカ食)下における圧-利尿曲線のサブグループ間比較

高、中、低と3レベルの  $\text{Na}^+$  摂取量で得られた MAP と対応する  $U_{\text{Na}}V$  との間にはコントロール食下と DASH 食下いずれでも有意な正相関が全体 (図1) でも各サブグループ (図2) でも認められた。コントロール食下でのデータに注目すると、外挿上の x-切片は正常血圧群に比し高血圧群で有意に大きく (表2)、高血圧では、圧-利尿曲線が右方偏位していることを示す。圧-利尿曲線の傾きは、高血圧群では正常血圧群に比し、アメリカ黒人では非黒人に比し、高齢者 (45歳超) では若年者 (45歳以下) に比し、いずれも有意に浅くなっており、前者では後者より血圧が食塩感受性になっていることを示す (表2)。非肥満群 ( $< 30 \text{ kg/m}^2$ ) と肥満群 ( $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ )、男性と女性の間には傾きに差を認めなかった。

#### DASH 食の圧-利尿曲線に対する効果

DASH 食下における圧-利尿曲線についても同様に算出し、コントロール食下の値と比較した。DASH 食は、外挿上の x-切片 ( $94.1 \pm 0.5$  vs  $93.2 \pm 0.6 \text{ mmHg}$ ,  $p=0.022$ ,  $n=375$ ) を変えることなく、傾きを  $29.5 \pm 3.4$  から  $64.9 \pm 13.1 \text{ (mmol/day)/mmHg}$  ( $p=0.0002$ ) へ有意に増大させた (表2と図1)。DASH 食による傾きの増大は、全てのサブグループで認められた (表2と図2)。ただし、高血圧群 ( $p=0.055$ )、非アメリカ黒人 ( $p=0.089$ )、若年者 ( $p=0.063$ ) では有意には至らなかった。これらの結果は、DASH 食の降圧効果が、圧-利尿曲線の傾きを増大させることに基づいており、血圧軸に沿った左方偏位には基づいていないことが明らかである。

#### 4. 考察

今回の DASH-Sodium 試験の解析では、3種類の  $\text{Na}^+$  摂取量レベルにおいて定常状態に達した後の MAP (mmHg) と  $U_{\text{Na}}V$  (mmol/day) をそれぞれ横軸と縦軸にプロットし<sup>11-13</sup> 圧-利尿曲線をコントロール食、DASH 食下の両条件下で描いた。本来、更に多くの異なる  $\text{Na}^+$  摂取量レベル下、特に厳しい減塩下など、でも検討を加えるのが理想的であるが、圧-利尿曲線を直線と単純化し、外挿上の x-切片と傾きによって特徴づけることを試みた。この単純化法は、既に実験モデル動物<sup>11,16,17</sup> のみならず、正常血圧<sup>18,19</sup> や高血圧<sup>5,20</sup> 臨床例でも活用されている。

DASH 食は、圧-利尿曲線を血圧軸に沿って偏位させることなく、傾きを増大させた。圧-利尿曲線の傾きは、糸球体における濾過と尿細管における再吸収との間のナトリウムに関する糸球体-尿細管バランスによって、一方、x-軸切片は心臓から糸球体に至る糸球体前血管抵抗によって、決定されていることを我々は理論的に提唱している<sup>7,14</sup>。これに加え、圧-利尿曲線の傾きの逆数が血圧の食塩感受性に相当することを明らかにしてきた<sup>7,15</sup>。DASH 食が曲線を偏位させることなく傾きを増大させる事実は、利尿作用を

示唆する。Guyton の理論でも、利尿薬はそれぞれの血圧レベルにおける  $\text{Na}^+$  排泄を増幅させ、したがって圧-利尿曲線の傾きを増大させることが推定されている<sup>11</sup>。実際、我々は、利尿薬が圧-利尿曲線の傾きを増大させるという DASH 食と同様の効果を確認している<sup>5</sup>。利尿薬以外の降圧薬では傾きを増大させる効果が認められず、曲線を左方偏位させた<sup>5,8</sup>。高血圧群やアメリカ黒人などにおいて DASH 食で認めたと同様に、圧-利尿曲線の傾きが低下し、血圧の食塩感受性が高い症例ほど、利尿薬は血圧を大きく低下させた<sup>5</sup>。DASH 食は、果物、野菜、低脂肪乳製品を豊富に含むため、カリウムやカルシウム含量が高い。カリウムを負荷すると利尿を促進し、血圧を低下させることは良く知られた事実である<sup>21-23</sup>。カルシウムも  $\text{Na}^+$  による血圧上昇を抑制することが報告されている<sup>24</sup>。勿論、DASH 食に含まれる未知の物質がたいいていの漢方薬(薬草)のように利尿作用を発揮している可能性も否定できない。

DASH 食と食塩摂取量制限を組み合わせると血圧は更に低下するが、その組み合わせ効果は、それぞれの単独効果の相加より明らかに小さく、食塩制限の降圧効果は、DASH 食下では減弱する。逆に言えば、DASH 食の降圧効果は、食塩摂取量が多い状況下ほど強く得られる。この両者間の相互効果は、既に報告<sup>2</sup>されている通りであり、表1に示したように DASH 食(A)と食塩制限(B)との間には交互作用(A x B)が存在することからも明らかである。これらに加えて、DASH 食の降圧効果は、正常血圧者に比し高血圧患者、非アメリカ黒人に比し黒人、若年者に比し高齢者、という具合に食塩感受性の高い集団ほど大きかった。これらの現象は、DASH 食の圧-利尿曲線に対する効果から説明できる。DASH 食は、圧-利尿曲線に対する効果としてみると、x-切片を偏位させることなく、傾きを増大させ、つまり食塩感受性を減弱させている。だからこそ、DASH 食の降圧効果は、食塩摂取量が多い状況で強く、食塩制限下では減弱する。DASH 食と食塩制限を併用した降圧効果は、両者の単独効果を足し合わせた効果より小さいのである。本態性高血圧症では重症化するにつれ、圧-利尿曲線が右方偏位すると共に、傾きが低下する<sup>8,26-28</sup>ことが良く知られているが、今回の結果とも一致する。アメリカ黒人や高齢者では<sup>29</sup>正常血圧であっても血圧は食塩感受性であり<sup>18,30</sup>、恐らくネフロン数の減少に基づいて糸球体濾過能が低下するため<sup>7,31</sup>圧-利尿曲線の傾きは低下している。これらも今回の我々の成績に一致する。このように、DASH 食は、利尿薬として圧-利尿曲線の傾きを増大させ、血圧を食塩非感受性とすることによって降圧効果を発揮しているから、圧-利尿曲線の傾きが低下した食塩感受性の強い集団でこそ降圧効果を発揮する<sup>5,6</sup>。つまり、正常血圧者に比し高血圧患者、非アメリカ黒人に比し黒人、若年者に比し高齢者、という具合に食塩感受性の高い集団ほど DASH 食の降圧効果が大きいことが理解できる。肥満や女性も食塩感受性が高いという報告もある<sup>32</sup>が、今回の検討では有意ではなかった。このように、圧-利尿曲線に対する効果として考えると、DASH 食の降圧効果の全体像や特徴を理解する上で極めて有用である。

## 5. 結論

DASH-Sodium 研究成績を圧-利尿曲線に基づいて解析すると、DASH 食は、あたかも利尿薬のように圧-利尿曲線の傾きを増大させていることが明らかになった。DASH 食は、その利尿作用に基づいて血圧を食塩非感受性にするため、特に食塩感受性の高い集団に有効と考えられる。一方、DASH 食は、食塩制限が徹底されている状況では、ほとんど効果が期待できない。DASH 食は、最も重要な高血圧に対す

る非薬物療法として推奨されているが、今回の成績は、その降圧機序の解明に迫るものである。機序が解明されれば、DASH 食の適応となる病態や、どのような降圧薬との組み合わせが効果的かなどを詳細に理解することが可能となると期待される。

## 6. 文献

1. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 1997;336:1117-1124.
2. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med.* 2001;344:3-10.
3. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med.* 1997;157:2413-2446.
4. Whelton PK, He J, Appel LJ, et al. Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from the national high blood pressure education program. *JAMA.* 2002;288:1882-1888.
5. Saito F, Kimura G. Antihypertensive mechanism of diuretics based on pressure-natriuresis relationship. *Hypertension.* 1996;27:914-918.
6. Kimura G, Abe H, Ashida T, et al. Hypotensive mechanisms of antihypertensives based on the water tank model. *Am J Hypertens.* 1989;2:532-536.
7. Kimura G, Brenner BM. The renal basis for salt sensitivity in hypertension, in Laragh JH, Brenner BM (eds): *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management.* New York, Raven Press, 1995;pp 1569-1588
8. Kimura G, Deguchi F, Kojima S, et al. Antihypertensive drugs and sodium restriction. Analysis of their interaction based on pressure-natriuresis relationship. *Am J Hypertens.* 1988;1:372-379.
9. Vollmer WM, Sacks FM, Ard J, et al. Effects of diet and sodium intake on blood pressure: subgroup analysis of the DASH-sodium trial. *Ann Intern Med.* 2001;135:1019-1028.
10. Karanja NM, Obarzanek E, Lin PH, et al. Descriptive characteristics of the dietary patterns used in the Dietary Approaches to Stop Hypertension Trial. DASH Collaborative Research Group. *J Am Diet Assoc.* 1999;99:S19-27.
11. Guyton AC. *Arterial Pressure and Hypertension, Circulatory Physiology III,* Philadelphia:W.B.Saunders, 1980.
12. Guyton AC. Renal function curve - A key to understanding the pathogenesis of hypertension. *Hypertension.* 1987;10:1-6.

13. Guyton AC. Dominant role of the kidneys and accessory role of whole-body autoregulation in the pathogenesis of hypertension. *Am J Hypertens*. 1989;2:575-585.
14. Kimura G, Saito F, Kojima S, et al. Renal function curve in patients with secondary forms of hypertension. *Hypertension*. 1987;10:11-15.
15. Kimura G, Brenner BM. Implications of linear pressure-natriuresis relationship and importance of sodium sensitivity in hypertension. *J Hypertens*. 1997;15:1055-1061.
16. Norman RA, Jr., Enobakhare JA, DeClue JW, Douglas BH, Guyton AC. Arterial pressure-urinary output relationship in hypertensive rats. *Am J Physiol*. 1978;234:R98-R103.
17. Sugai T, Nakagawa Y, Takeda K, Imai S. Arterial pressure-urinary output relationship in DOCA-saline hypertensive rats. *Am J Physiol*. 1983;245:R633-R636.
18. Luft FC, Rankin LI, Bloch R, et al. Cardiovascular and humoral responses to extremes of sodium intake in normal black and white men. *Circulation*. 1979;60:697-706.
19. Roos JC, Koomans HA, Dorhout Mees EJ, Delawi IMK. Renal sodium handling in normal humans subjected to low, normal, and extremely high sodium supplies. *Am J Physiol*. 1985;249:F941-F947.
20. MacGregor GA, Markandu ND, Sagnella GA, Singer DRJ, Cappuccio FP. Double-blind study of three sodium intakes and long-term effects of sodium restriction in essential hypertension. *Lancet*. 1989;ii:1244-1247.
21. Luft FC, Aronoff GR, Fineberg NS, Weinberger MH. Effects of oral calcium, potassium, digoxin, and nifedipine on natriuresis in normal humans. *Am J Hypertens*. 1989;2:14-19.
22. Singh H, Linas SL. Potassium therapy of hypertension. *Miner Electrolyte Metab*. 1993;19:57-63.
23. Smith SR, Klotman PE, Svetkey LP. Potassium chloride lowers blood pressure and causes natriuresis in older patients with hypertension. *J Am Soc Nephrol*. 1992;2:1302-1309.
24. McCarron DA. Role of adequate dietary calcium intake in the prevention and management of salt-sensitive hypertension. *Am J Clin Nutr*. 1997;65:712S-716S.
25. Svetkey LP, Simons-Morton D, Vollmer WM, et al. Effects of dietary patterns on blood pressure: subgroup analysis of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) randomized clinical trial. *Arch Intern Med*. 1999;159:285-293.
26. Parfrey PS, Markandu ND, Roulstone JE, Jones BE, Johns JC, MacGregor GA. Relation between arterial pressure, dietary sodium intake and renin system in essential hypertension. *Br Med J*. 1981;283:94-97.



27. Parfrey PS. Salt in essential hypertension, in Sleight P, Freis ED (eds): Hypertension. Butterworth's International Medical Reviews, Cardiology 1. London, Butterworth, 1982;pp 322-339
28. Omvik P. Pressure natriuresis in hypertension. *Acta Med Scand.* 1981;646(Suppl):77-89.
29. Luft FC, Miller JZ, Grim CE, et al. Salt sensitivity and resistance of blood pressure. Age and race as factors in physiological responses. *Hypertension.* 1991;17 (suppl I):I102-I108.
30. Morris RC,Jr., Sebastian A, Forman A, Tanaka M, Schmidlin O. Normotensive salt sensitivity: effects of race and dietary potassium. *Hypertension.* 1999;33:18-23.
31. Brenner BM, Garcia DL, Anderson S. Glomeruli and blood pressure. Less of one, more the other ? *Am J Hypertens.* 1988;1:335-347.
32. Rocchini AP, Key J, Bondie D, et al. The effect of weight loss on the sensitivity of blood pressure to sodium in obese adolescents. *N Engl J Med.* 1989;321:580-585.

**TABLE 1. Urinary Sodium Excretion and Blood Pressures in Participants of DASH-Sodium Trial**

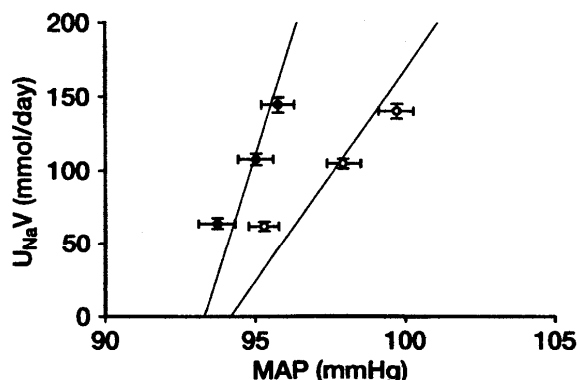
Group	Diet	Control Diet			DASH Diet			Effects of			
	Sodium Intake	Lower	Intermediate	Higher	Lower	Intermediate	Higher	DASH Diet (A)	Sodium Intervention (B)	Interaction (A×B)	
All (n=375)			(n=187)			(n=188)					
	U <sub>Na</sub> V, mmol/d	62±2	104±3	140±4	64±3	107±4	144±4	0.45	<0.0001	0.93	
	SBP, mm Hg	126±1	130±1	133±1	123±1	125±1	126±1	<0.0001	<0.0001	<0.0001	
	DBP, mm Hg	80±0.4	82±0.5	83±1	79±0.5	80±1	80±0.5	0.005	<0.0001	0.001	
Normotensives (n=225)			(n=111)			(n=114)					
	U <sub>Na</sub> V, mmol/d	61±3	105±4	138±5	65±4	111±5	148±6	0.17	<0.0001	0.75	
	SBP, mm Hg	122±1	124±1	127±1	120±1	120±1	122±1	0.0001	<0.0001	0.0007	
	DBP, mm Hg	79±1	80±1	81±1	78±1	78±1	79±1	0.006	<0.0001	0.02	
Hypertensives (n=150)			(n=76)			(n=74)					
	U <sub>Na</sub> V, mmol/d	64±4	103±4	144±6	62±4	101±5	138±6	0.45	<0.0001	0.85	
	SBP, mm Hg	133±1	138±1	141±1	128±1	132±1	133±1	0.0003	<0.0001	0.03	
	DBP, mm Hg	81±1	84±1	86±1	81±1	83±1	84±1	0.20	<0.0001	0.04	
non-African American (n=163)			(n=80)			(n=83)					
	U <sub>Na</sub> V, mmol/d	57±3	110±5	151±6	55±4	107±6	148±6	0.59	<0.0001	0.99	
	SBP, mm Hg	126±1	129±1	131±1	122±1	124±1	125±1	0.001	<0.0001	0.054	
	DBP, mm Hg	80±1	82±1	82±1	79±1	80±1	80±1	0.02	<0.0001	0.40	
African American (n=212)			(n=107)			(n=105)					
	U <sub>Na</sub> V, mmol/d	66±4	100±4	133±5	71±5	108±5	141±6	0.18	<0.0001	0.90	
	SBP, mm Hg	126±1	131±1	134±1	124±1	126±1	128±1	0.001	<0.0001	0.0003	
	DBP, mm Hg	79±1	82±1	84±1	79±1	81±1	81±1	0.08	<0.0001	0.001	
Age≤45 years (n=148)			(n=66)			(n=82)					
	U <sub>Na</sub> V, mmol/d	62±4	107±5	141±8	71±5	107±5	140±7	0.63	<0.0001	0.63	
	SBP, mm Hg	123±1	126±1	128±1	122±1	123±1	124±1	0.08	<0.0001	0.002	
	DBP, mm Hg	80±1	82±1	82±1	80±1	81±1	81±1	0.25	<0.0001	0.047	
Age>45 years (n=227)			(n=121)			(n=106)					
	U <sub>Na</sub> V, mmol/d	62±3	103±4	140±5	58±4	107±5	147±5	0.60	<0.0001	0.26	
	SBP, mm Hg	128±1	132±1	135±1	124±1	127±1	128±1	<0.0001	<0.0001	0.017	
	DBP, mm Hg	80±1	82±1	84±1	78±1	80±1	80±1	0.007	<0.0001	0.03	
Nonobese (n=229)			(n=112)			(n=117)					
	U <sub>Na</sub> V, mmol/d	57±3	102±4	135±5	58±3	103±5	136±5	0.84	<0.0001	0.99	
	SBP, mm Hg	125±1	129±1	132±1	123±1	125±1	127±1	0.004	<0.0001	0.03	
	DBP, mm Hg	80±1	82±1	84±1	79±1	80±1	81±1	0.009	<0.0001	0.03	
Obese (n=146)			(n=75)			(n=71)					
	U <sub>Na</sub> V, mmol/d	71±4	107±5	148±7	74±6	115±6	156±6	0.24	<0.0001	0.86	
	SBP, mm Hg	127±1	131±1	134±1	124±1	125±1	126±1	0.0004	<0.0001	0.0003	
	DBP, mm Hg	79±1	81±1	82±1	79±1	80±1	80±1	0.20	<0.0001	0.005	
Male (n=162)			(n=85)			(n=77)					
	U <sub>Na</sub> V, mmol/d	63±3	117±5	157±5	75±5	125±6	174±7	0.02	<0.0001	0.64	
	SBP, mm Hg	125±1	127±1	131±1	123±1	124±1	125±1	0.007	<0.0001	0.005	
	DBP, mm Hg	80±1	82±1	83±1	80±1	81±1	81±1	0.12	<0.0001	0.07	
Female (n=213)			(n=102)			(n=111)					
	U <sub>Na</sub> V, mmol/d	62±4	94±4	126±6	56±4	95±4	123±4	0.48	<0.0001	0.69	
	SBP, mm Hg	127±1	132±1	135±1	123±1	126±1	128±1	0.0001	<0.0001	0.002	
	DBP, mm Hg	79±1	82±1	83±1	79±1	80±1	80±1	0.02	<0.0001	0.01	

Data are expressed as mean±SEM.

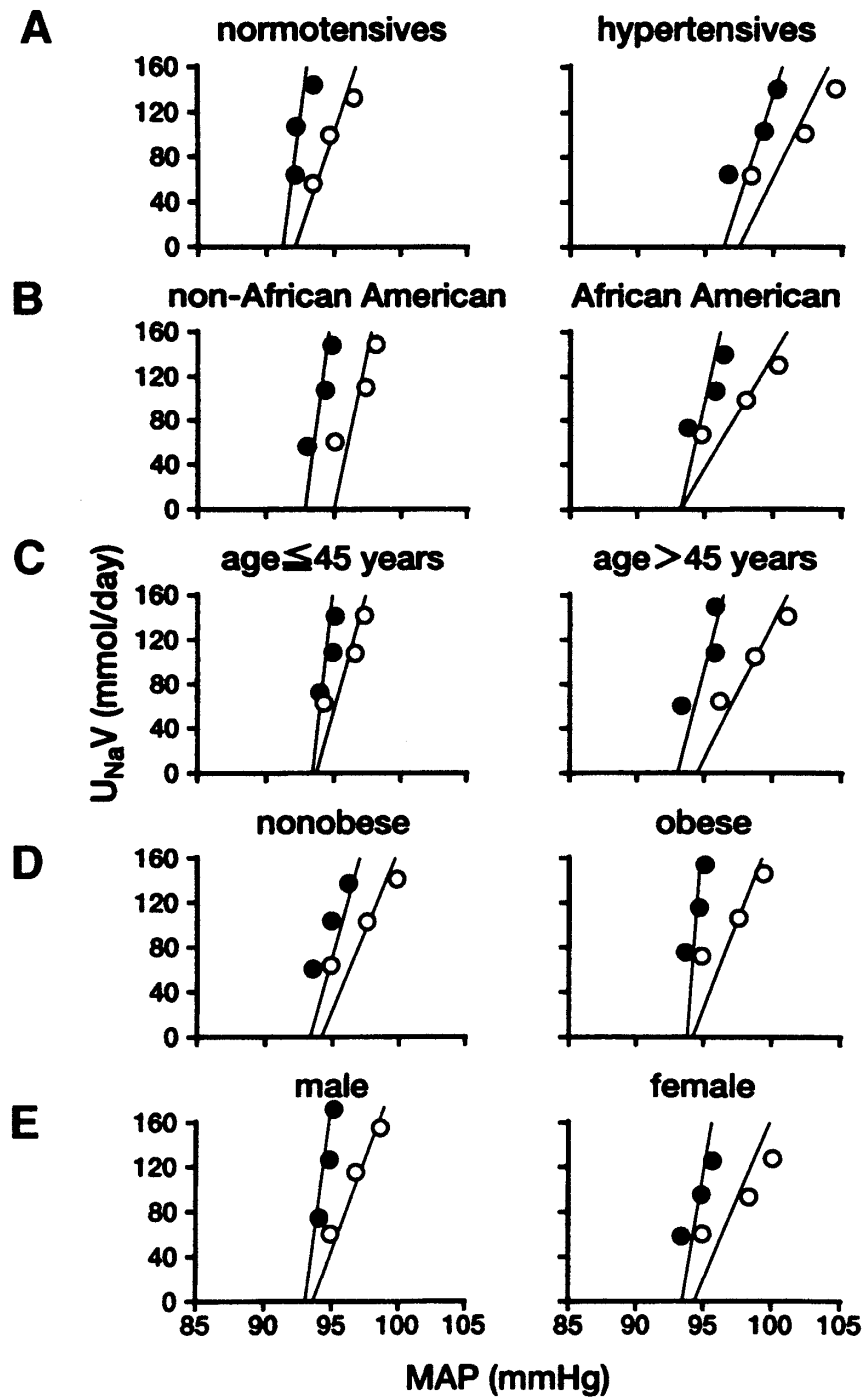
**TABLE 2. Pressure-Natriuresis Curve in Participants of DASH-Sodium Trial**

Subgroup	Extrapolated x-Intercept, mm Hg			Slope, (mmol/d)/mm Hg		
	Control	<i>P</i>	DASH	Control	<i>P</i>	DASH
All	94.1±0.5	0.22	93.2±0.6	29.5±3.4	0.0002	64.9±13.1
Normotensives	92.1±0.6	0.21	91.1±0.7	37.9±6.8	0.0048	93.5±30.7
<i>P</i>	<0.0001		<0.0001	0.022		0.022
Hypertensives	97.2±0.9	0.42	96.2±0.9	23.1±3.4	0.055	38.3±10.0
Non-African American	94.9±0.8	0.065	92.9±0.8	46.7±10.8	0.089	87.7±30.8
<i>P</i>	0.12		0.68	0.0004		0.18
African American	93.3±0.7	0.94	93.4±0.8	21.5±2.6	0.0002	52.1±14.2
Age≤45 years	93.7±0.8	0.92	93.6±0.9	43.5±11.7	0.063	113.6±95.3
<i>P</i>	0.57		0.53	0.020		0.057
Age>45 years	94.3±0.7	0.16	92.9±0.7	24.4±2.9	0.001	47.8±8.7
Nonobese	94.2±0.7	0.13	92.7±0.7	28.5±4.1	0.0495	44.8±8.5
<i>P</i>	0.91		0.28	0.74		0.008
Obese	94.1±0.9	0.88	93.9±0.8	30.9±6.1	0.0006	140.8±116.2
Male	93.5±0.8	0.76	93.1±0.9	30.6±5.6	0.0048	73.5±20.3
<i>P</i>	0.29		0.96	0.67		0.49
Female	94.6±0.7	0.17	93.2±0.7	27.8±4.1	0.0129	55.9±17.3

Data are expressed as mean±SEM.



**Figure 1.** Pressure-natriuresis curves in the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Diet-Sodium Trial. Urinary sodium excretion rate ( $U_{Na}V$ : mmol/d) and systemic mean arterial pressure (MAP: mm Hg) were plotted on the ordinate and abscissa for control and DASH diets. Open and closed circles represent data for the control and DASH diets, respectively. Error bars indicate  $\pm 1$  standard errors of the means. Regression lines for 3 different amounts of sodium were  $U_{Na}V=30 \times (MAP-94)$  in control diet, and  $U_{Na}V=65 \times (MAP-93)$  in DASH diet. DASH diet augmented the slope of the pressure-natriuresis curve from 30 to 65 ([mmol/d]/mm Hg,  $P=0.0002$ ) without affecting the extrapolated intercept of BP axis (94 vs 93 mm Hg,  $P=0.22$ ), resulting in a decrease in sodium sensitivity of BP from 0.034 to 0.015 mm Hg/(mmol/d). Please note that the discrepancy between data plot and estimated pressure-natriuresis curve (line) is ascribed to the fact that we obtained a regression line from a whole cluster of data instead of averaging the extrapolated x-intercepts and slopes of the line in each participant.



**Figure 2.** Pressure-natriuresis curves in subgroups: A, normotensives versus hypertensives; B, non-African American versus African American; C, age  $\leq 45$  years versus age  $> 45$  years; D, nonobese versus obese; and E, male versus female. Open and closed circles represent data for the control and DASH diets, respectively. See legend to Figure 1 for additional explanation.

## **Effects of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Diet on the Pressure-Natriuresis Relationship**

Genjiro Kimura

Department of Internal Medicine and Pathophysiology,  
Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences

### Summary

Hypotensive mechanisms of dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet, rich in fruits, vegetable and low-fat dairy foods, were analyzed based on the pressure-natriuresis relationship.

Participants (n=375) were randomly assigned to control or DASH diet by using a parallel-group design. They then ate their assigned diet for 3 consecutive 30-day intervention feeding periods, during which sodium intake varied among the 3 levels by a randomly assigned sequence. Urinary sodium excretion rate and mean arterial pressure were measured at the end of each sodium intake level, and the pressure-natriuresis relationship was drawn by plotting urinary sodium excretion rate on the ordinate and mean arterial pressure on the abscissa for control and DASH diets.

Pressure-natriuresis relationship was linear, and mean arterial pressure was changed in consequence of altering sodium intake. DASH diet steepened the slope of the relationship ( $29.5 \pm 3.4$  vs  $64.9 \pm 13.1$  [mmol/day]/mmHg,  $p=0.0002$ ) without significantly shifting the x-intercept ( $94.1 \pm 0.5$  vs  $93.2 \pm 0.6$  mmHg, ns) of the relationship. The increase in the slope by DASH diet was independent of the steepness of the slope during control diet, indicating the hypotensive action of DASH diet was stronger in participants whose slopes were shallower and blood pressure was sensitive to the changes in sodium intake. The hypotensive effect of DASH diet on a high sodium diet correlated positively with both the hypotensive effect of sodium restriction ( $r=0.84$ ,  $p<0.01$ ) and the increase in the slope by DASH diet ( $r=0.83$ ,  $p<0.02$ ).

Thus, DASH diet lowers blood pressure especially in participants with high sodium sensitivity mainly by making blood pressure sodium insensitive through its diuretic action.