

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

Rendszeres összefoglaló: A kálium jótékony hatásai

Feng J. He, Graham A. MacGregor

Epidemiológiai és klinikai tanulmányok bizonyítják, hogy a káliumbevitelnek fontos szerepe van a vérnyomás szabályozásában mind az általános népességben, mind a magas vérnyomásban szenvedők körében (1). A bőséges káliumbevitelnek a vérnyomásra gyakorolt hatáson kívül egyéb jótékony hatásai is lehetnek, például a stroke kockázatának csökkentése (2–4), a renalis vascularis, glomerularis és tubularis károsodás kialakulásának megakadályozása (5), a kalciumkiválasztás mérséklése a vesében (6), a vesekőképződés csökkentése (7) és a csontdeminalizáció (osteoporosis) csökkentése (8–11). Cikkünkben az ezekre és a bőséges káliumbevitel egyéb kedvező hatásaira utaló bizonyítékokat tárgyaljuk.

Összefoglalás

A káliumbevitel növelése csökkenti a vérnyomást, akár magas volt eredetileg, akár nem.

A káliumbevitel növelése és a nátriumbevitel csökkentése additív hatású a vérnyomás mérséklésében.

A bőséges káliumbevitel csökkenti a stroke kockázatát és megakadályozza a vese vascularis, glomerularis és tubularis károsodását.

A káliumbevitel növelése csökkenti a vesében a kalciumkiválasztást, ezzel csökkenti a vesekövek kockázatát és segít megakadályozni a csontdeminalizációt.

A szérum káliumkoncentrációjának növelése csökkenti a kamrai ritmuszavarok kockázatát ischaemiás szívbetegségben, szívelégtelenségben és balkamra-hypertrophiában.

A káliumbevitel növelése legjobban több friss zöldség és gyümölcs fogyasztásával érhető el.

Módszerek

A kálium hatásaival kapcsolatos adatokat Medline-kereséssel, eredeti és összefoglaló közlemények irodalomjegyzékének áttekintésével, valamint az adott terület szakértőivel folytatott megbeszélésekkel szereztük.

Vérnyomás

Az elektrolitok és a vérnyomás összefüggését vizsgáló, nagy esetszámú, nemzetközi tanulmányban (Intersalt) kimutatták, hogy a káliumbevitel (a 24 órás vizelettel kiválasztott káliummennyiség alapján megítélve) a populáció vérnyomásának jelentős független meghatározója. A káliumbevitel 30–45 mmol-os emelkedése a populációs szisztolés vérnyomás 2-3 Hgmm-es átlagos csökkenését jelentette (12). Sok klinikai tanulmány igazolta azt is, hogy a káliumbevitel növekedése vérnyomáscsökkenést eredményez a hypertóniásoknál, s kisebb mértékben a normális vérnyomásúaknál is (13). A tanulmányok többségében – a kettős vak vizsgálatok számára kényelmes – hosszan ható kálium-kloridot használtak (14). A káliumbevitel fokozása azonban legjobban a nagy káliumtartalmú ételek, különösen friss gyümölcs és zöldség fogyasztásának növelésével érhető el (15, 16).

A káliumbevitel és a vérnyomás összefüggésével kapcsolatban maradt két eldöntetlen kérdés. Az egyik, hogy a nátrium- és káliumbevitel, amelyeknek ellentétes hatása van a vérnyomásra, vajon additív hatásúak-e, ha a káliumbevitel nő, a nátriumbevitel pedig csökken. Az Intersalt tanulmány kimutatta, hogy a vérnyomás egyenesen arányos a nátriumbevitellel és – ettől függetlenül – fordítottan arányos a káliumbevittel. Néhány kisebb esetszámú klinikai tanulmányban arról számoltak be, hogy a káliumbevitel növelésének kisebb hatása volt a vérnyomásra, ha a nátriumbevitelt előzőleg mérsékeltek. A hypertonia felszámolásának étrendi lehetőségeivel foglalkozó tanulmányban viszont, amelyben a zöldség- és gyümölcsfogyasztás növelése révén a káliumbevitelt napi 37 mmol-ról 71 mmol-ra emelték, a vérnyomás nagyfokú esését észlelték annak ellenére, hogy a nátriumbevitelt az előre meghatározott napi 130 mmol-os alacsony értéken tartották (15). Ugyanez a munkacsoport egy nemrégiben közölt tanulmányban egyértelmű additív hatást mutatott ki a káliumbevitel emelése és a nátriumbevitel csökkentése között (17).

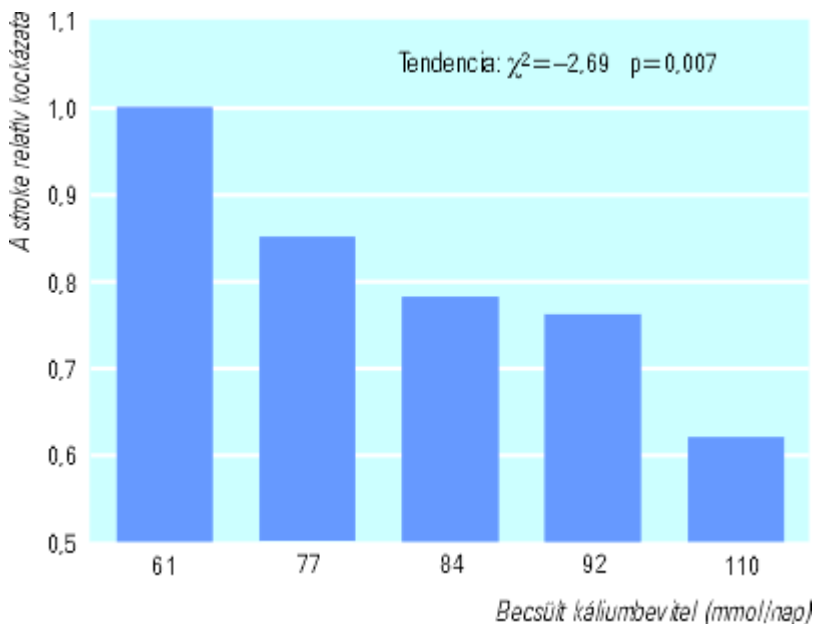
A másik eldöntetlen kérdés, hogy a kálium-kloridnak erősebb vagy gyengébb hatása van-e a vérnyomásra, mint más káliumsóknak. A zöldségekben és gyümölcsökben a klorid helyett inkább foszfát, szulfát, citrát formájában, illetve sokféle szerves anionnal (így proteinekkal) kapcsolódva fordul elő a kálium. Az étrendet vizsgáló tanulmány (15) és a kálium-kloridos klinikai tanulmányok (13) összehasonlítása azonban azt mutatja, hogy a fokozott zöldség- és gyümölcsbevitellel elért vérnyomáscsökkenés hasonló a fokozott kálium-klorid-bevitellel tapasztaltnak.

Stroke

A stroke fő kockázati tényezője a magas vérnyomás. Mivel a fokozott káliumbevitel ezt csökkenti, nehéz megítélni, hogy a kálium stroke-ra gyakorolt hatásait mennyiben közvetíti a vérnyomás, illetve azok mennyiben köszönhetőek a kálium esetleges közvetlen hatásának. Patkánykísérletek során azt találták, hogy a bőséges káliumbevitel a stroke okozta pusztulás

nagymérvű csökkenését okozta még akkor is, ha a bőséges és az alacsony káliumbevitelű állatok vérnyomásértékei pontosan illeszkedtek (18).

Egy 12 éves prospektív tanulmányban Khaw és Barrett-Connor 859 férfi és nő körében azt találták, hogy a napi káliumbevitel 10 mmol-os emelése a stroke miatti halálozás 40%-os csökkenését vonta maga után (2). Ez az összefüggés független volt az egyéb étrendi változóktól és az egyéb ismert cardiovascularis kockázati tényezőktől, így a vérnyomástól is. Két újabb, jóval nagyobb esetszámú tanulmány [az egyikben 43 738 amerikai férfi egészségügyi szakembert (3), a másikban 85 764 amerikai ápolónőt (4) vizsgáltak] azt mutatta ki, hogy a káliumbevitel növelésével csökken a stroke kockázata. Lényeges, hogy ez a válasz dóziszfüggő volt (1. ábra) (3).



1. ábra. Káliumbevitel és korrigált stroke-kockázat nyolc éven át követett, 40–75 éves amerikai férfi (43 738 fő) körében. A kockázatot az életkor, a teljes energiabevitel, a dohányzás, az alkoholfogyasztás, a hypertoniaanamnézis, a hypercholesterinaemia-anamnézis, a myocardialis infarktus 65 éves kor előtti előfordulása (a szülőknél), a foglalkozás, valamint a 20-as percentilisek szerinti testtömegindex és a fizikai aktivitás szerint korrigáltuk (3).

Több prospektív epidemiológiai tanulmány szerint a fokozott zöldség- és gyümölcsfogyasztás véd a stroke ellen (19, 20). A Framingham-tanulmányban, amelyben 832 középkorú férfit követtek 20 éven át, a napi háromszori, megnövekedett zöldség- és gyümölcsfogyasztás az összes stroke kockázatának 22%-os csökkenését eredményezte, s ez független volt a vérnyomástól (19). Az amerikai egészségügyi szakemberek és az ápolónők követéses tanulmányai is azt mutatták, hogy a zöldségnek és gyümölcsnek jelentős védőhatása van az ischaemiás stroke ellen (20). Mindezekben a tanulmányokban nehéz szétválasztani a kálium hatását a zöldségben és gyümölcsben lévő egyéb tápanyagokétól, például a rosttól és az antioxidánsokétól. Az állatkísérletek és a humán epidemiológiai tanulmányok együttesen mégis egyértelműen arra utalnak, hogy a bőséges káliumbevitel önmagában is jelentős a stroke kockázatának csökkentésében, s lehetséges, hogy ez az additív hatás részben független a kálium vérnyomásra kifejtett hatásától.

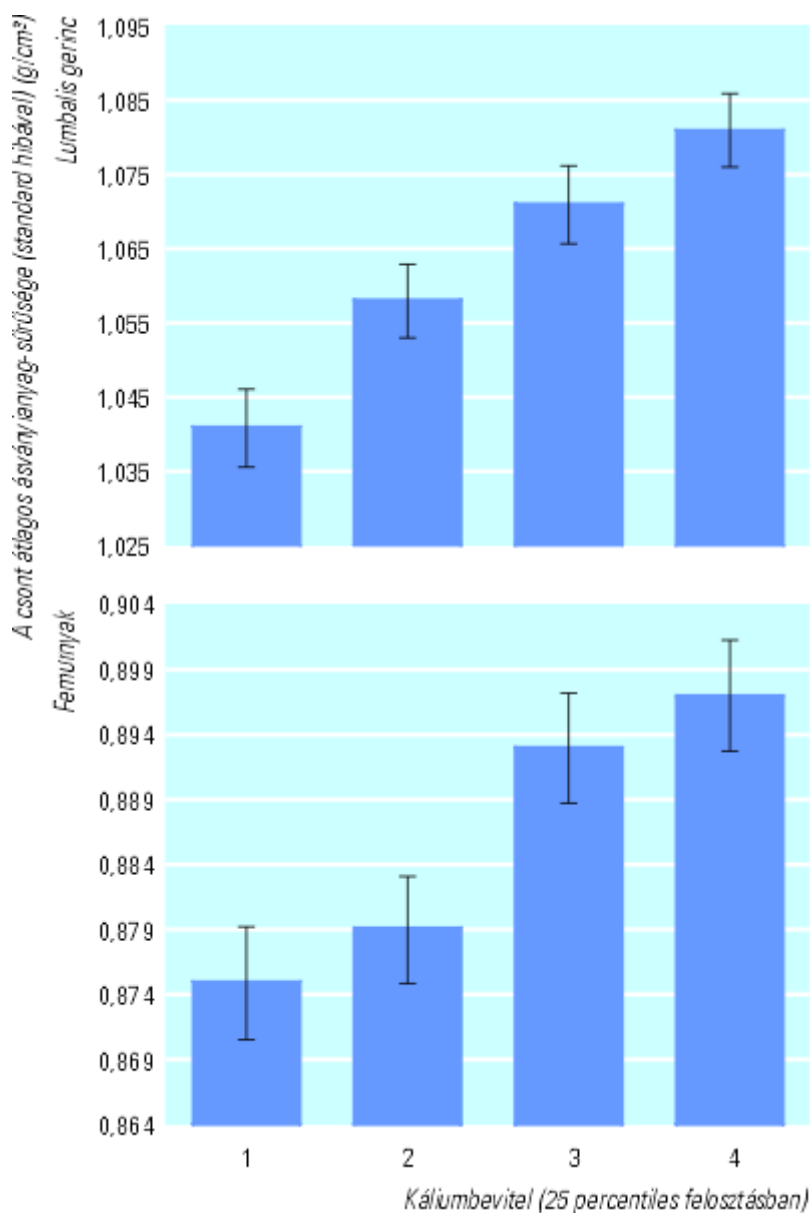
Vesekárosodás

Hypertóniás patkányokon végzett kísérletekben kimutatták, hogy a bőséges káliumbevitel – a vérnyomástól függetlenül – megakadályozza a vese vascularis, glomerularis és tubularis károsodását (5, 18). Emberben nincs közvetlen bizonyíték arra, hogy a kálium védene a hypertóniában vagy vesebetegségben kialakuló, renalis arteriolaris és tubularis laesiók ellen. Ha ez így volna, különösen nagy jelentősége lenne az afro-amerikaiaknál, akik körében általában alacsony a káliumbevitel és nagy a hypertóniás veseelégtelenség prevalenciája.

Hypercalciuria, vesekő és osteoporosis

A fokozott káliumbevitel csökkenti a vesében a kalciumkiválasztást és pozitívvá válik a kalciumegyensúly (6, 21). A bőséges káliumbevitel ezért szerepet kaphat a hypercalciuria kezelésében. Tizenegy idiopathiás hypercalciuriában szenvedő gyermeket káliummal kezeltek kálium-citrát (két beteg), kálium-glukonát (egy beteg), kálium-klorid (hét beteg), illetve bőséges káliumot tartalmazó étrend formájában (egy beteg), s két hét után valamennyiüknél szignifikánsan csökkent a vizelet kalcium-kreatinin aránya (6). A kalciumkiválasztás csökkentése révén a bőséges káliumbevitel mérsékelheti a vesekőképződés kockázatát is (7).

Ha a fokozott káliumbevitel csökkenti a kalciumkiválasztást és pozitív kalciumegyensúlyt okoz, ez hosszú távon a csonttömeg növekedésével járhat. A lumbalis gerinc és femurnyak ásványianyag-sűrűségéről 994 egészséges, 45–49 éves, premenopauzás nő közreműködésével megállapították, hogy értéke a káliumbevitel arányában nőtt (2. ábra) (8). Egy másik tanulmányban (62 egészséges, 45–55 éves nő) azt találták, hogy a fokozott káliumbevitel nemcsak nagyobb csonttömeggel jár, hanem csökkent piridinolin- és dezoxipiridinolin-kiválasztással is (9). Tizennyolc posztmenopauzás nőnek 18 napon keresztül adott káliumbikarbonát hatására csökkent a kalcium- és hidroxiprolin-kiválasztás a vesében és nőtt a szérum osteocalcin-koncentrációja, amely a csontreabszorpció csökkenését és a csontképződés sebességének növekedését jelzi (10).



2. ábra. A csont ásványianyag-sűrűségének átlagos növekedése a 25 percentiles felosztásban ábrázolt, energiára korrigált káliumbevitel függvényében. Engedéllyel közölve (8).

A kalciumkiválasztás a vizeletben közvetlenül függ a nátriumbeviteltől, és befolyásolja a sav-bázis homeosztázis is. Hogy megkíséreljék tisztázni a kálium, nátrium és a kísérő anionok önálló hatásait, Lemann és munkatársai összehasonlították a kálium-klorid, kálium-bikarbonát, nátrium-klorid és nátrium-bikarbonát adásának (90 mmol/nap) hatását meghatározott metabolikus étrendet tartó 10 egészséges felnőttél (21). Mindegyik szert négy napon át adták véletlen sorrendben. A kálium-klorid és kálium-bikarbonát csökkentésének hatásait is tanulmányozták nyolc személynél. A kalciumkiválasztás a kálium-bikarbonát hatására csökkent a legnagyobb mértékben, de a kálium-klorid az éhezési vizeletkalcium-kreatinin arányt is szignifikánsan csökkentette. A nátrium-bikarbonát nem befolyásolta a kalciumkiválasztást, míg a nátrium-klorid fokozta. A kálium-klorid és -bikarbonát csökkentése a kalciumkiválasztás és az éhezési vizeletkalcium-kreatinin arány hasonló mértékű emelkedését okozta. Ezek az eredmények azt mutatják, hogy a káliumnak önálló hatása van a vizelet-kalciumkiválasztásra, és a kálium-bikarbonátnak erősebb a hatása, mint a

kálium-kloridé. A kálium-bikarbonát-bevitel emelésének és a nátriumbevitel egyidejű csökkentésének valószínűleg additív hatása lenne.

Glükózintolerancia

Glükózintolerancia alakulhat ki olyan klinikai körülmények között, amikor súlyos hypokalaemia van megbomlott káliumegyensúly (például primer vagy szekunder aldosteronizmus) mellett (22), vagy tartós diuretikumkezelés után (23). A kiváltó ok megszüntetése vagy a káliumbevitel növelése általában enyhíti a glükózintoleranciát. A kálium glükóztoleranciában játszott szerepéhez szolgált bizonyítékokat az a tanulmány is, amelyben egészséges embereket káliumszegény étrenden tartottak (40 mmol/nap) (24). A csökkent káliumbevitel hatására a szérum és a teljes test káliumkoncentrációjának szignifikáns csökkenése következett be, amely maga után vont a metabolizált glükóz mennyiségének és a tartós hyperglykaemiára adott plazma-inzulinválasznak a csökkenését. Egy másik tanulmányban, amelyben káliumcserélő gyantát alkalmaztak a káliumegyensúly csökkentésére, a résztvevők intravénás glükóztolerancia-tesztje szignifikánsan romlott, amit a káliumhiány korrigálásával helyre lehetett állítani (25).

Egy prospektív epidemiológiai tanulmányban 84 360 amerikai nő állapotát követték hat éven át és kimutatták, hogy bőséges káliumbevitel mellett csökken a 2-es típusú diabetes kialakulásának kockázata (26). Az elhízott nők körében a fordított arány kisebb mértékű volt.

Nem megfelelő beállítás mellett diabetes mellitusban a glükóz okozta ozmotikus diuresis hatására a szervezet káliumraktárai jelentős veszteséget szenvednek, de hypokalaemia általában nem alakul ki. Sőt, néhány kisebb esetszámú tanulmány szerint a diabetesben gyakori az átmeneti hyperkalaemia, különösen glükózterhelés után, mert mind a plazma hyperosmolaritasa, mind az inzulinhiány akadályozza a kálium belépését a sejtekbe (27). Amikor viszont inzulint kap a beteg, hypokalaemia alakulhat ki, így diabeteses ketoacidosisban súlyos hypokalaemia fejlődhet ki, ha a káliumraktárakat alaposan fel nem töltjük. Nem találtunk olyan kontrolllos tanulmányt, amely azt vizsgálta volna, hogy a káliumbevitel növelése milyen hatással van a diabeteses betegek antidiabetikum-, illetve inzulinszükségletére.

Szívritmuszavarok

Az intracellularis és extracellularis kálium viszonya fontos szerepet játszik a szív ingerületvezető szövete elektrofiziológiai tulajdonságainak meghatározásában. A hypokalaemia elhúzódó repolarizációt okozhat, amely a „torsade de points” (életveszélyes kamrai arrhythmia) kóroki tényezője, különösen az ischaemiás szívbetegségben, szívelégtelenségben, balkamra-hypertrophiában szenvedő betegeknél. A szérum káliumkoncentrációjának emelése javíthatja a repolarizációt az öröklött vagy szerzett hosszú QT-szindrómában (28).

Kimutatták, hogy magas vérnyomásos betegeknél a nem káliummegtakarító diuretikumok csökkentik a szérum káliumkoncentrációját, ami növeli az arrhythmia kockázatát. Abban a több kockázati tényező visszaszorítását célzó tanulmányban, amelyben 1403 diuretikumot

szedő hypertoniás férfi vett részt, a szérumból minden 1 mmol/l-es csökkenése a kamrai ritmuszavar gyakoriságának 28%-os növekedését vonta maga után (29). A Medical Research Council enyhe hypertoniával foglalkozó tanulmánya szintén kimutatta, hogy a kamrai extraszisztolék száma szignifikánsan emelkedik a tartósan thiazid diuretikumot szedő betegek körében a placebót szedőkhöz képest (30). Más tanulmányokban viszont nem találtak összefüggést a szérumból és a kamrai arrhythmia között diuretikumot szedő hypertoniás betegeknél. Az eltérő eredmények hátterében valószínűleg a kis esetszám, illetve a tanulmányok tervezésében, a résztvevők jellemzőiben, a résztvevők cardiovascularis állapotában, a hypokalaemia fokában, valamint a diuretikumok dózisában, fajtájában és adásának időtartamában mutatkozó különbségek állnak.

A diuretikum által kiváltott kamrai ritmuszavar kockázata nagyobb a szervi szívbetegségben szenvedő idősebb betegek esetében, és azoknál, akik tartósan szednek nagy dózisú diuretikumot. A közelmúltban végzett tanulmányok a kis dózisú vízhajtókra összpontosítottak, amelyekről kimutatták, hogy csaknem ugyanolyan hatásosan csökkentik a vérnyomást, mint a nagy dózisúak, de kevésbé befolyásolják az elektrolit-, szénhidrát- és lipidkoncentrációt (31).

A szívelégtelenségben szenvedők káliummegyensúlya gyakran zavart. Ennek oka részben lehet a vízhajtó hatása, részben viszont a renin-angiotenzin rendszer aktiválódása szekunder aldosteronizmusban. A szérumból káliumkoncentrációjának csökkenése növelheti a ritmuszavar valószínűségét, különösen a digoxinnal kapcsolatosakét. A szérumból káliumkoncentrációjának normalizálása képes a kamrai arrhythmia frekvenciáját és komplexitását csökkenteni, ezzel esetleg megakadályozva a hirtelen szívhalált. Lehetséges, hogy az angiotenzinkonvertáló enzim (ACE) gátlóinak az a kedvező hatása, hogy csökkentik az arrhythmia halálozást szívelégtelenségben, részben annak tudható be, hogy ilyenkor emelkedik a szérumból káliumszint; s hogy a káliumnak ebben szerepe lehet, azt az is alátámasztja, hogy a kis dózisú spironolacton is csökkenti a hirtelen szívhalál gyakoriságát szívelégtelenségben (32). Szerepet játszhatnak azonban más mechanizmusok is, például az aldosteron kollagénképzésre gyakorolt hatásának gátlása.

Született egy olyan javaslat, hogy a congestiv szívelégtelenségben szenvedők rutinszerűen kapjanak káliumpótlást, káliummegtakarító diuretikumot vagy ACE-gátlót, még akkor is, ha a kezdeti káliumértékük normális (4,0 mmol/l) (33, 34). A káliumhiányos betegek közül soknak magnéziumhiánya is van, ezért náluk a megbomlott egyensúly és az ezzel járó arrhythmia helyreállításához a káliumon kívül magnéziumra is szükség van.

A legtöbb tanulmányban a hypokalaemiát a csak a szérumból vagy plazma káliumkoncentrációjának mérésére alapozzák, amely nem feltétlenül tükrözi a teljes test káliumkoncentrációját. Akut myocardialis infarktusnál például sok esetben a hypokalaemia abból adódik, hogy a kálium belép a sejtekbe, de a szervezetnek nincs káliumvesztése. Tartós hypokalaemiában azonban (például tartós diuretikumkezelés során) a szervezet hosszú időn át káliumot veszít, ezért csökken a teljes test káliumtartalma. Klinikailag nehéz elkülöníteni a teljes test-, a szérumból- és az intracelluláris káliumszint zavarait. Ettől függetlenül fontos fenntartani az intracelluláris és extracelluláris káliumgrádienszt, amely a nyugalmi membránpotenciál elsődleges meghatározója. Az intracelluláris-extracelluláris káliumarány kicsiny változásai nagy mértékben befolyásolják a szívben az ingerképzést és -vezetést; ezen változások egyik meghatározója a káliumbevitel.

Van-e a túlzott káliumbevitelnek káros hatása?

Rendes körülmények között a káliumegyensúlyt precíz élettani mechanizmusok tartják fenn úgy, hogy a káliumkiválasztást a -felvételhez igazítják főképpen a vese, de a gyomor-bél traktus révén is. A nagy mennyiségben bevitt kálium is gyorsan kiválasztódik, miközben a plazma káliumkoncentrációja csak minimálisan emelkedik. Bizonyos körülmények között, például súlyos vesebetegségben károsodhat a vese káliumkiválasztó képessége. A szérumban a káliumkoncentrációja azonban általában csak akkor emelkedik 5,5 mmol/l fölé, ha a vesefunkció több mint 90%-a kiesik, és a glomerulusfiltrációs ráta kisebb, mint 20 ml/perc. A plazmakáliumnak vannak azonban más fontos meghatározó tényezői is, elsősorban a nátrium-kálium ATP-áz, a hidrogénion-egyensúly, a plazma ozmotikus nyomása, valamint a plazma inzulin-, adrenalin-, noradrenalin- és aldosteronkoncentrációja (35). Amikor ezek a szabályozó mechanizmusok tönkremennek vagy károsodnak, hyperkalaemia alakul ki, különösen károsodott vesefunkciójú betegekben. Ilyen esetekben a nagy mértékű káliumbevitel súlyosbíthatja a hyperkalaemiát, bár leginkább az intravénás káliumadás a veszélyes.

Összefoglalás

A múltban az emberek kevés nátriumot (<10 mmol/nap) és sok káliumot (>200 mmol/nap) tartalmazó étrenden éltek. A káliumtartalmától megfosztott, feldolgozott ételek növekvő fogyasztásával és a zöldség- és gyümölcsfogyasztás visszaszorulásával azonban csökkent a káliumbevitel. A legtöbb nyugati országban az átlagos káliumfogyasztás ma mintegy 70 mmol/nap (23). Mint azt az előzőekben vázoltuk, a káliumbevitel növelése a népesség vérnyomásának csökkenését vonja maga után, és más kedvező hatásai is lehetnek. Populációs szinten kedvező lenne a káliumbevitel növekedése, s ezt a legjobban több zöldség és gyümölcs fogyasztásával lehet elérni, melynek egyéb kedvező hatásai is vannak az egészségre nézve.

Köszönettel tartozunk John Camm professzornak és dr. Naab Al-Saadynak a szívritmuszavarokkal kapcsolatos hasznos hozzászólásaikért.

Érdeklődés: Nem volt.

-
1. He FJ, MacGregor GA. Potassium intake and blood pressure. *Am J Hypertens* 1999;12:849-51.
 2. Khaw KT, Barrett-Connor E. Dietary potassium and stroke-associated mortality. A 12-year prospective population study. *N Engl J Med* 1987;316:235-40.
 3. Ascherio A, Rimm EB, Hernan MA, Giovannucci EL, Kawachi I, Stampfer MJ, et al. Intake of potassium, magnesium, calcium, and fiber and risk of stroke among US men. *Circulation* 1998;98:1198-204.
 4. Iso H, Stampfer MJ, Manson JE, Rexrode K, Hennekens CH, Colditz GA, et al. Prospective study of calcium, potassium, and magnesium intake and risk of stroke in women. *Stroke* 1999;30:1772-9.
 5. Tobian L, MacNeill D, Johnson MA, Ganguli MC, Iwai J. Potassium protection against lesions of the renal tubules, arteries, and glomeruli and nephron loss in salt-loaded hypertensive Dahl S rats. *Hypertension* 1984;6(suppl 1):I170-6.
 6. Osorio AV, Alon US. The relationship between urinary calcium, sodium, and potassium excretion and the role of potassium in treating idiopathic hypercalciuria. *Pediatrics* 1997;100:675-81.

7. Gurhan GC, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *N Engl J Med* 1993;328:833-8.
8. New SA, Bolton-Smith C, Crubb DA, Reid DM. Nutritional influences on bone mineral density: a cross-sectional study in premenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1997;65:183-9.
9. New SA, Robins SP, Campbell MK, Martin JC, Garton MK, Bolton-Smith C, et al. Dietary influences on bone mass and bone metabolism: further evidence of a positive link between fruit and vegetable consumption and bone health. *Am J Clin Nutr* 2000;71:142-51.
10. Sebastian A, Harris ST, Ottaway JH, Todd KM, Morris RC. Improved mineral balance and skeletal metabolism in postmenopausal women treated with potassium bicarbonate. *N Engl J Med* 1994;330:1776-81.
11. Tucker KL, Hannan MT, Chen H, Cupples LA, Wilson PWF, Kiel DP. Potassium, magnesium, and fruit and vegetable intakes are associated with greater bone mineral density in elderly men and women. *Am J Clin Nutr* 1999;69:727-36.
12. Dyer AR, Elliott P, Shipley M for the INTERSALT Cooperative Research Group. Urinary electrolyte excretion in 24 hours and blood pressure in the INTERSALT study. 2. Estimates of electrolyte-blood pressure associations corrected for regression dilution bias. *Am J Epidemiol* 1994;139:940-51.
13. Whelton PK, He J, Cutler JA, Brancati FL, Appel LJ, Follmann D, et al. Effects of oral potassium on blood pressure, meta-analysis of randomised controlled clinical trials. *JAMA* 1997;277:1624-32.
14. MacGregor GA, Smith SJ, Markandu ND, Banks R, Sagnella GA. Moderate potassium supplementation in essential hypertension. *Lancet* 1982;ii:567-70.
15. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey L, Sacks FM, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *N Engl J Med* 1997;336:1117-24.
16. Siani A, Strazzullo P, Giacco A, Pacioni D, Celentano E, Mancini M. Increasing the dietary potassium intake reduces the need for antihypertensive medication. *Ann Intern Med* 1991;115:753-9.
17. Sacks FM, Svetkey LR, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, 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.
18. Tobian L. High-potassium diets markedly protect against stroke deaths and kidney disease in hypertensive rats: an echo from prehistoric days. *J Hypertens* 1986;4(suppl 4):S67-76.
19. Gillman MW, Cupples LA, Gagnon D, Posner BP, Ellison PC, Castelli WP, et al. Protective effect of fruits and vegetables on development of stroke in men. *JAMA* 1995;273:1113-7.
20. Joshipura KJ, Ascherio A, Manson JE, Stampfer MJ, Rimm EB, Speizer FE, et al. Fruit and vegetable intake in relation to risk of ischemic stroke. *JAMA* 1999;282:1233-9.
21. Lemann J, Pleuss JA, Gray RW, Hoffmann RG. Potassium administration reduces and potassium deprivation increases urinary calcium excretion in healthy adults. *Kidney Int* 1991;39:973-83.
22. Conn JW. Hypertension, the potassium ion and impaired carbohydrate tolerance. *N Engl J Med* 1965;273:1135-43.
23. Andersson OK, Gudbrandsson T, Jamerson K. Metabolic adverse effects of thiazide diuretics: the importance of normokalaemia. *J Intern Med* 1991;229(suppl.2):89-96.
24. Rowe JW, Tobin JD, Rosa RM, Andres R. Effect of experimental potassium deficiency on glucose and insulin metabolism. *Metabolism* 1980;29(6): 498-502.
25. Sagild U, Andersen V, Andereasen PB. Glucose tolerance and insulin responsiveness in experimental potassium depletion. *Acta Med Scand* 1961;169:243-51.
26. Colditz GA, Manson JE, Stampfer MJ, Rosner B, Willett WC, Speizer FE. Diet and risk of clinical diabetes in women. *Am J Clin Nutr* 1992;55:1018-23.
27. Rosenstock J, Loizou SA, Brajkovich IE, Mashiter K, Joplin GF. Effect of acute hyperglycaemia on plasma potassium and aldosterone levels in type 2 (non-insulin dependent) diabetes. *Diabetologia* 1982;22:184-7.
28. Compton SJ, Lux RL, Ramsey MR, Strellich KR, Sanguinetti MC, Green LS, et al. Genetically defined therapy of inherited long-QT syndrome. Correction of abnormal repolarization by potassium. *Circulation* 1996;94:1018-22.
29. Cohen JD, Neaton JD, Prineas RJ, Daniels KA. Diuretics, serum potassium and ventricular arrhythmias in the multiple risk factor intervention trial. *Am J Cardiol* 1987;60:548-54.
30. Medical Research Council, Working Party on Mild to Moderate Hypertension. Ventricular extrasystole during thiazide treatment: substudy of MRC mild hypertension trial. *BMJ* 1983;287:1249-53.
31. Falck JM. Evidence for the efficacy of low-dose diuretic monotherapy. *Am J Med* 1996;101(suppl 3A):53-60S.
32. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomised aldactone evaluation study investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.

33. Cohn JN, Kowey PK, Whelton PK, Prisant M. New guidelines for potassium replacement in clinical practice. A contemporary review by the National Council on Potassium in Clinical Practice. *Arch Intern Med* 2000;160:2429-36.
 34. Leier CV, Dei Cas L, Metra M. Clinical relevance and management of the major electrolyte abnormalities in congestive heart failure: hyponatremia, hypokalemia, and hypomagnesemia. *Am Heart J* 1994; 128:564-74.
 35. Young DB, McCabe RD. Endocrine control of potassium balance. In: Fray JCS, ed. *Handbook of physiology*. Section 7: the endocrine system. Vol III. Oxford: Oxford University Press, 2000:306-30.
-

Blood Pressure Unit, St George's Hospital Medical School, London SW17 0RE
Feng J. He, *research fellow* Graham A. MacGregor, *professor*

Correspondence to:
G. A. MacGregor
g.macgregor@sghms.ac.uk

BMJ 2001;323:497-501.