

СВЯЗЬ УРОВНЯ ПРИВЫЧНОГО ПОТРЕБЛЕНИЯ КАЛИЯ С ЧАСТОТОЙ ИНСУЛЬТА И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ. МЕТААНАЛИЗ ПРОСПЕКТИВНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

L. D'Elia¹, G. Barba², F.P. Cappuccio³, P. Strazzullo^{1*}

¹ Кафедра клинической и экспериментальной медицины, Медицинская школа Университета Неаполя «Federico II», Неаполь, Италия

² Отдел эпидемиологии и популяционной генетики, Институт научного питания и технологии, Национальный исследовательский совет, Авеллино, Италия

³ Университет Уорвика, Центр сотрудничества Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по питанию, медицинская школа Уорвика, Ковентри, Великобритания

Адаптированный перевод и публикация статьи осуществлены с разрешения American College of Cardiology под контролем экспертов ВНОК. Статья L. D'Elia, G. Barba, F.P. Cappuccio, P. Strazzullo «Potassium Intake, Stroke, and Cardiovascular Disease. A Meta-Analysis of Prospective Studies» впервые опубликована в J Am Coll Cardiol 2011;57;1210–1219. © 2011 by the American College of Cardiology Foundation

Перевод: Чипигина Н.С.

Связь уровня привычного потребления калия с частотой инсульта и сердечно-сосудистых заболеваний.

Метаанализ проспективных исследований.

¹ Кафедра клинической и экспериментальной медицины, Медицинская школа Университета Неаполя «Federico II», Неаполь, Италия

² Отдел эпидемиологии и популяционной генетики, Институт научного питания и технологии, Национальный исследовательский совет, Авеллино, Италия

³ Университет Уорвика, центр сотрудничества Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по питанию, медицинская школа Уорвика, Ковентри, Великобритания

Цель. Целью исследования была оценка связи уровня привычного потребления калия с частотой сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Введение. Связь между привычным потреблением калия и частотой сосудистых заболеваний оценивали в ряде проспективных когортных исследований, однако результаты этих исследований не были полностью однородными.

Материал и методы. Проведен систематический поиск проспективных исследований, опубликованных с 1966 года по декабрь 2009 на разных языках без ограничений. Критериям включения соответствовали проспективные исследования, проведенные в популяции взрослых, с оценкой исходного потребления калия, оценкой сосудистых событий в исходе и наблюдением не менее 4-х лет. В каждом из исследований были выбраны показатели относительного риска (ОР) с 95% доверительными интервалами (ДИ), которые затем были объединены с применением модели случайных эффектов, с «весами», обратными пропорциональными оценкам их дисперсий. Выполнялся анализ гетерогенности (неоднородности), систематической ошибки, связанной с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования, анализ в подгруппах и мета-регрессионный анализ.

Результаты. Было выявлено одиннадцать исследований, охватывающих 15 когорт выборных совокупностей, включивших всего 247 510 участников (мужчин и женщин), которых наблюдали от 5 до 19 лет, у которых было зарегистрировано 7 066 инсультов, 3 058 событий, относящихся к проявлениям ишемической болезни сердца (ИБС), и 2 497 событий, относящихся к ССЗ в целом. Потребление калия оценивали в этих исследованиях на основании сообщений участников о питании в течение предшествующих 24 ч (n=2), опросников о частоте приема пищевых продуктов (n=6) или суточной экскреции калия с мочой (n=3). При объединенном анализе увеличение потребления калия на 1,64 г (42 ммоль) в день было ассоциировано со снижением риска инсульта на 21% (ОР 0,79; 95%ДИ 0,68 до 0,90; p=0,0007) и тенденцией к более низкому риску ИБС и ССЗ в целом, которая приобретала статистическую значимость после основанного на анализе чувствительности исключения одной когорты (ОР 0,93; 95%ДИ 0,87 до 0,99; p=0,03; и ОР 0,74; 95%ДИ 0,60 до 0,91; p=0,0037, соответственно).

Заключение. Более значительное потребление калия с пищей ассоциировано с более низкой частотой инсульта, а также может снижать риск ИБС и ССЗ в целом. Эти данные поддерживают рекомендации увеличивать потребление калия для профилактики сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, ишемическая болезнь сердца, мета-анализ, потребление калия, инсульт.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(3):371–381

*Автор, ответственный за переписку: strazzul@unina.it

Исследование частично финансировалось за счет гранта ЕС (FP7-HEALTH-2007-201550). Данная публикация не обязательно отражает решения или официальную политику ВОЗ, а установки и представление материала не означают выражения какого-либо мнения со стороны ВОЗ. Доктор D'Elia выполняла исследование при частичной финансовой поддержке гранта от Regione Basilicata (POR Basilicata 2000-06-MISURA III.1.D.4). Все другие авторы сообщили, что они не имели финансовых взаимоотношений, о которых следует представлять сведения. Др. Cappuccio и Strazzullo способствовали осуществлению этой работы в равной степени.

Связь уровня артериального давления (АД) с потреблением калия с пищей известна давно [1]. Многие поперечные и продольные проспективные исследования находили обратную зависимость между потреблением калия с пищей и уровнем АД [2,3]. В самом крупном мета-анализе рандомизированных контролируемых исследований пищевых добавок калия увеличение потребления калия минимум до 20 ммоль (0,78 г) в день было связано со значимым снижением систолического АД на 4,9 мм и диастолического АД на 2,7 мм у больных с артериальной гипертонией (АГ) [4], хотя в одном из других крупных исследований подобного значимого эффекта не наблюдалось [5]. Влияние потребления калия на уровень АД сильнее выражено у чернокожих людей по сравнению с белыми и у людей с повышенным потреблением натрия. Благоприятный эффект калия был также выявлен в проведенном позднее мета-анализе [6], в который были включены 5 исследований, отличавшихся длительным сроком наблюдения (не менее 8 нед); однако полученный результат оказался статистически недостоверным после исключения одного резко выделяющегося исследования, в котором сообщалось об исключительно выраженном положительном эффекте [7].

В другом рандомизированном контролируемом исследовании с длительным сроком наблюдения, в котором оценивались эффекты повышенного потребления калия с естественными пищевыми продуктами, в конце 1 года наблюдения в группе больных, которым была рандомизированно назначена богатая калием диета, контроль уровня АД был достигнут и поддерживался применением менее половины антигипертензивных лекарств, необходимых для контроля АД в контрольной группе больных [8].

Так как АГ — основная причина сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [9], резонно ожидать, что более высокое потребление калия может благоприятно влиять на частоту сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Действительно, высокий уровень потребления калия резко уменьшает повышенную частоту смерти, связанную с высокосолевым диетой у крыс со спонтанной АГ и склонностью к развитию инсульта [10], и выраженность повреждения почек у крыс линии Dahl, чувствительных к соли [11].

Рандомизированных контролируемых исследований влияния длительного повышенного пищевого потребления калия на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность недостаточно. Несомненно, проведение таких исследований затруднено из-за технических и этических проблем. Тем не менее, в течение трех десятилетий связь между привычным потреблением калия с пищей и частотой сосудистых событий была изучена в нескольких проспективных когортных исследованиях, результаты которых не полностью совпадают, вероятно,

из-за недостаточной статистической мощности отдельных исследований.

Техника мета-анализа позволяет оценивать объединенные результаты различных исследований и таким образом повышать общую статистическую мощность, увеличивать точность оценок эффективности, определять согласованность исследований и выявлять возможность систематической ошибки, связанной с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования. Поэтому для того, чтобы оценить, поддерживают или нет в целом доказательства, полученные в проспективных исследованиях, наличие связи между привычным потреблением калия с пищей и инсультами, сердечно-сосудистыми исходами, а также получить оценку риска, нами был проведен настоящий систематический обзор и мета-анализ.

Методы

Источники и поиск данных. Был проведен систематический поиск публикаций в базах данных Medline (с 1966 по декабрь 2009 г.), Embase (с 1988 г.), Allied and Complementary Database (с 1985 г.), Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (с 1982 г.), Psycinfo (с 1985 г.) и библиотеке Кокрановского сотрудничества (Cochrane Library). Стратегия поиска включала ключевые фразы: потребление калия и инсульт, цереброваскулярная болезнь, сердечно-сосудистое заболевание (ССЗ), ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярное осложнение, цереброваскулярные нарушения, сердечно-сосудистое осложнение, сердечно-сосудистые нарушения, инфаркт мозга, кровоизлияние в мозг — или комбинацию этих фраз в определении медицинской тематики или в заголовке/тезисах на разных языках без ограничения. Дополнительную информацию находили, используя «ручной» поиск ссылок в недавно опубликованных обзорах и соответствующих публикациях оригинальных исследований [12].

Отбор исследований. Два независимых обозревателя (L.D. и G.B.) выбирали данные. Разногласия, касающиеся включения исследований и интерпретации данных, разрешались консультацией экспертов (P.S. и F.P.C.), общее решение принималось после обсуждения. В случае пропущенных данных в потенциально соответствующих исследованиях связывались с их авторами и просили предоставить необходимую информацию. Для включения в мета-анализ опубликованные исследования должны были соответствовать следующим критериям: 1) оригинальное исследование; 2) проспективный дизайн; 3) популяция взрослых; 4) оценка потребления калия как исходного воздействия; 5) проспективная регистрация таких исходов, как смертельный и несмертельный инсульт, ССЗ, и/или ишемическая болезнь сердца; 6) указание числа участников, подвергавшихся воздействию, и частоты или числа собы-

тий в разных категориях потребления калия; 7) оценка относительного риска (ОР) или отношения рисков (hazard ratio — HR) для разных категорий потребления калия; 8) наблюдение как минимум в течение 4 лет (среднее или медиана).

Среди выбранных 3 271 публикаций (рис. 1) было выявлено 12 исследований, которые соответствовали критериям включения. Так как в двух из них исследование проводилось в одной и той же когорте (NHANES I — National Health and Nutrition Examination Survey I) [13, 14], было включено только то исследование, в котором применялись более строгие критерии включения, исключавшие больных с исходным анамнезом ССЗ [14]. Таким образом, для мета-анализа были использованы 11 исследований, обеспечивших удовлетворяющие данные, полученные в 15 когортах в целом (табл. 1) [14–24].

Извлечение данных. Регистрировались следующие характеристики выделенных исследований и соответствующих популяций: список литературы в публикации, общее число участников исследования, страна исследования, пол и возраст участников (средние показатели, медиана или размах), длительность наблюдения (годы), представленные исходы (инсульт с летальным или не летальным исходом, ишемическая болезнь сердца (ИБС) или ССЗ), метод оценки исходов, число (частота) сердечно-сосудистых событий, метод оценки потребления калия и уровень потребления калия в разных категориях участников. Разделение участников на категории в зависимости от потребления калия отличалось в разных исследованиях: в некоторых исследованиях сообщались сведения о числе пациентов, подвергавшихся воздействию и частоте (числе) сердечно-сосудистых событий, произошедших во всех категориях потребления калия, а в других исследованиях сообщалось о различиях в частоте сердечно-сосудистых событий при определенной разнице в потреблении калия [15, 16, 20, 24]. Поскольку в последнем случае для анализа использовали ОР или HR, представленные в статьях, для исследований в которых участников разделяли на категории в соответствии с потреблением калия, ОР для сравнения наиболее высокого и самого низкого потребления рассчитывался путем сравнения частоты событий в двух крайних категориях (табл. 2).

Статистический анализ. Качество исследований, включенных в мета-анализ, было оценено по системе оценки в баллах Down и Black. Адаптированная система оценки качества в баллах включала 4 раздела: качество отчета, внешняя валидность, внутренняя валидность — систематическая ошибка, внутренняя валидность — сопутствующее смещение. Более высокая оценка в баллах по шкале до 19 баллов считалась индикатором более высокого качества исследования [25].

Во включенных публикациях выбирались относительные риски или отношения рисков (HR) и с учетом

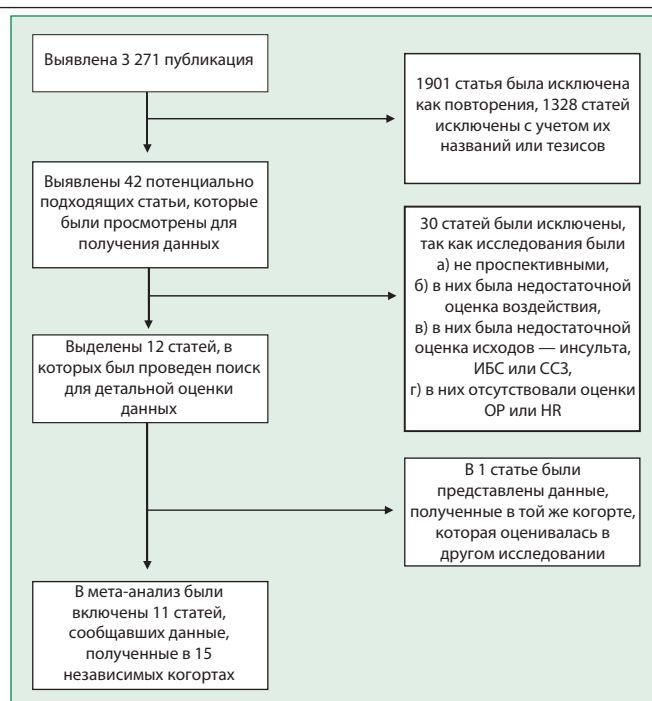


Рис. 1. Пошаговая процедура выбора исследований
Блок-схема, показывающая результаты систематического обзора и включения и исключения статей
ИБС=ишемическая болезнь сердца;
ОР=относительный риск;
ССЗ=сердечно-сосудистые заболевания;
HR=отношение рисков (hazard ratio)

соответствующих доверительных интервалов (ДИ) рассчитывались их стандартные ошибки (СО). Значения, полученные в каждом из исследований с соответствующими СО, были преобразованы в их натуральные логарифмы, чтобы стабилизировать дисперсии и нормализовать их распределение. Объединенный относительный риск (и 95% ДИ) оценивался с использованием модели случайного эффекта или фиксированного эффекта с «весами», обратно пропорциональными оценкам их дисперсий [26]. Объединенная оценка, полученная с применением модели случайных эффектов, была использована, чтобы проверить, была ли значимой гетерогенность (неоднородность). Неоднородность исследований была проверена с применением Q статистики и количественно оценена с использованием H статистики и I² статистики [27]. Асимметрия воронкообразного графика была использована для выявления систематической ошибки; для измерения асимметрии воронкообразного графика применялся тест регрессии Egger. В случае значительной асимметрии воронкообразного графика, указывающей на число возможно «пропущенных» публикаций, объединенная оценка относительного риска была заново рассчитана на основании предполагаемого числа «пропущенных» исследований, размеров их эффекта и СО по методу, известному как метод «усечения и заполнения» («trim and fill») [28, 29].

Влияние отдельных когорт, которые были источни-

Табл. 1 Характеристики проспективных исследований, включенных в мета-анализ

Первый автор (в списке литературы)	Год	Страна	Возраст	Пол	Время набора участников	Популяция участников (в списке исследований) (n)	Длительность наблюдения (годы)	Исход(ы)	Способ оценки исхода	Оценка потребления калия	Оценка качества исследования в баллах
Khaw (15)	1987	США	50–79	Мужчины/женщины	1972–1974	859	12	Инсульт с летальным исходом	Анализ врачами свидетельств о смерти (МКБ-А 430–438) или записи, сделанные в больнице	Сообщения участников о питании в течение предшествующих 24 ч	16
Tunstall-Pedoe (16)	1997	Шотландия	40–59	Мужчины/женщины	1984–1987	11 629	7,9	ИБС с летальным/не летальным исходом	Запрашивались истории болезни всех случаев госпитализаций в связи с ИМ или другими неотложными состояниями при ИБС, выбранные данные кодировались в соответствии с критериями проекта MONICA	Исследование экскреции калия в суточной моче	15
Ascherio (17)	1998	США	40–75	Мужчины	1986	43 738	8	Инсульт с летальным/не летальным исходом	Обзор врачами не летальных исходов, обзор врачами летальных исходов и данные Национального Индекса смертей (медицинские записи и отчеты о вскрытии)	ОЧПП	16
Iso (18)	1999	США	34–59	Женщины	1980	85 764	14	Инсульт с летальным/не летальным исходом	Обзор врачами сообщений об исходах и данные Национального Индекса смертей, документально подтвержденные медицинскими записями и свидетельствами о смерти	ОЧПП	18
Bazzano (14)	2001	США	25–74	Мужчины/женщины	1971–1975	9 805	19	Инсульт и ИБС с летальным/не летальным исходом	Свидетельства о смерти (МКБ-9: 430–434, 9, 436, или 437,0–437,1, 410–414), медицинские записи, сделанные в больнице, документы учреждений по уходу за больными	Сообщения участников о питании в течение предшествующих 24 ч	18
Green (19)	2002	США	73	Мужчины/женщины	1989–1990	4 934	7,3	Инсульт с летальным/не летальным исходом	Медицинские записи, сделанные в больнице (включая записи при поступлении и выписке), результаты лабораторных исследований, результаты визуализирующих исследований головного мозга	ОЧПП	14
Geleijnse (20)	2007	Нидерланды	≥55	Мужчины/женщины	1990–1993	1 448	5	Летальные случаи сердечно-сосудистых заболеваний, ИМ и инсульт с летальным/не летальным исходом	Врачебные регистры МКБ-10 I20–I25, I46, I49, I50, I60–I67, I70–I74, R96 I60–I67	Экскреция калия с мочой за ночь, ОЧПП	15
Weng (21)	2008	Тайвань	57	Мужчины/женщины	1990–1993	1 772	10,6	Инсульт с летальным/не летальным исходом	Свидетельства о смерти, записи страховых запросов в базе данных NH, самостоятельные сообщения больных об истории заболевания (МКБ-9-СМ: 430–438)	ОЧПП	15
Larsson (22)	2008	Финляндия	50–69	Мужчины	1985–1988	26 556	13,6	Инсульт с летальным/не летальным исходом	Диагноз при выписке и свидетельство о смерти (МКБ-8, -9, -10)	ОЧПП	15
Umesawa (23)	2008	Япония	40–79	Мужчины/женщины	1988–1990	58 730	12,7	ССЗ, ИБС и инсульт с летальным исходом	Национальная демографическая статистика (National Vital Statistics, МКБ-9)	ОЧПП (3–4-дневная регистрация диеты)	18
Cook (24)	2009	США	30–54	Мужчины/женщины	2000	2 275	5	ССЗ с летальным/не летальным исходом	Регистрация исходов при наблюдении после испытания, обзор врачами с учетом Национального индекса смертей	Исследование экскреции калия в суточной моче	17

ИБС=ишемическая болезнь сердца; ИМ=инфаркт миокарда; МКБ- (a) =международная классификация болезней (a – адаптированная для использования в США); ОЧПП=опросник о частоте приема пищевых продуктов; ССЗ=сердечно-сосудистые заболевания; MONICA=Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease (Международный мониторинг тенденций и показателей при сердечно-сосудистых заболеваниях)

Табл. 2. Подробная характеристика исходов, наблюдавшихся в исследованиях, включенных в мета-анализ

Первый автор (в списке литературы) (год)	Участники	Когорта (n)	Исходы (n)		Сравнение	Разность в уровне потребления калия г (моль)/день	Факторы, учтенные при многовариантном анализе
			Инсульты всего (ишемические/ геморрагические)	ИБС			
Khaw (15) (1987)	Мужчины Женщины	356 503	9(-/-) 15(-/-)	-	Непрерывная пере- менная	0,39 (10,0)	Возраст, САД или ДАД, ИМТ, общий холестерин, глюкоза плазмы натощак, курение
Tunstall-Pedoe (16) (1997)	Мужчины Женщины	5 754 5 875	-	404 177	Интерквартильная разность	0,88(22,7) 0,74(19,1)	Возраст
Ascherio (17) (1998)	Мужчины	43 738	328(210/70)	-	Квантиль (V в сравнении с I)	1,90(48,7)	Возраст, артериальная гипертензия, ИМТ, потребление калорий, курение, алкоголь, гиперхолестеринемия, анамнез ИМ у родителей в возрасте <65 лет, профессия, физические тренировки, потребление клетчатки и магния
Iso (18) (1999)	Женщины	85 764	690(386/203)	-	Квантиль (V в сравнении с I)	1,54(39,4)	Возраст, курение, для ишемического инсульта: время возникновения, артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперхолестеринемия, ИМТ, алкоголь, наличие менопаузы и приема гормонов после наступления менопаузы, физические тренировки, применение аспирина/поливиитаминов/витамина Е, потребление омега-3/магния/кальция
Bazzano (14) (2001)	Мужчины/женщины	9 805	927(-/-)	-	Квантиль (IV в сравнении с I)	2,66(68,2)	Возраст, раса, пол, САД, общий холестерин, ИМТ, сахарный диабет, физические тренировки, образование, алкоголь, курение, пищевые добавки с витаминами, потребление насыщенных жиров/калорий/холестерина/натрия/кальция/клетчатки/витамина С и А
Green (19) (2002)	Люди, не применя- ющие диуретиков Люди, применяю- щие диуретики	3 595 1 339	268(121/33) 165(78/12)	-	Квантиль (V в сравнении с I)	2,43(62,3)	Возраст, пол, сахарный диабет, артериальная гипертензия, ИБС, застойная сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, САД, креатинин сыворотки, пищевые добавки с калием
Geleijnse (20) (2007)	Мужчины/ женщины	1 448	181	217	Непрерывная переменная	0,86(22,0)	Возраст, пол, экскреция креатинина и натрия, ИМТ, курение, сахарный диабет, применение диуретиков, образование, потребление калорий, алкоголь, кальций, насыщенные жиры
Weng (21) (2008)	Мужчины/женщины	1 772	-(132/-)	-	Квантиль (IV-III в сравнении с I)	1,49(38,2)	Возраст, пол, ИМТ, артериальная гипертензия, терапия, сахарный диабет, ожирение центрального типа, алкоголь, курение, связь курения с полом, ИБС, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, физические тренировки, фибриноген, апо-β, плазминоген, географический район
Larsson (22) (2008)	Мужчины	26 556	3 365(2 702/579)	-	Квантиль (V в сравнении с I)	1,95(49,9)	Возраст, пищевые добавки, курение, ИМТ, САД и ДАД, общий холестерин, холестерин ЛПВП, сахарный диабет, ИБС, физические тренировки, алкоголь, потребление калорий
Umesawa (23) (2008)	Мужчины Женщины	23 119 35 611	986(510/380)	1 066 1 021	Квантиль (V в сравнении с I)	1,29(33,0)	Возраст, ИМТ, курение, алкоголь, артериальная гипертензия, сахарный диабет, менопауза, гормональная терапия, физические тренировки, образование, умственный стресс, потребление кальция и натрия
Cook (24) (2009)	Мужчины/женщины	2 275	-	193	Непрерывная переменная	1,95(50,0)	Возраст, раса, пол, клинические характеристики, лечение, образование, исходный вес, изменения веса, курение, алкоголь, физические тренировки, семейная история ССЗ, экскреция натрия

ИБС=ишемическая болезнь сердца; ИМ=инфаркт миокарда; МКБ-(a)=международная классификация болезней (a – адаптированная для использования в США); ОЧП=опросник о частоте приема пищевых продуктов; ССЗ=сердечно-сосудистые заболевания; MONICA=Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease (Международный мониторинг тенденций и показателей при сердечно-сосудистых заболеваниях)

ками данных в мета-анализе, было изучено путем пропуска по одной из когорт, чтобы увидеть, в какой степени выводы зависят от конкретного исследования или группы исследования (анализ чувствительности).

Анализ в подгруппах и мета-регрессионный анализ были использованы для выявления зависимости между риском инсульта, ИБС или ССЗ и соответствующими характеристиками исследования (полом участников, страной происхождения, продолжительностью наблюдения, методом оценки потребления калия, разностью в уровне потребления калия, оценкой качества исследования в баллах и контролем исходного уровня АД и индекса массы тела [ИМТ]) как возможными источниками гетерогенности.

Все статистические анализы проводили, используя программное обеспечение MIX версии 1.7 [30], а также Stata версии 9.1 (Stata Corp, College Station, Техас для мета-регрессионного анализа [31]).

Результаты

Характеристика когорт участников исследования. Основные характеристики 11 исследований, включенных в мета-анализ, представлены в табл. 1. В целом, в мета-анализ включены 247 510 участников из 6 стран (6 исследований, проведенных в США и по 1 из Финляндии, Японии, Нидерландов, Шотландии и Тайваня). В 8 исследованиях участвовали мужчины и женщины, в 2 — только мужчины и в 1 — только женщины. В 6 исследованиях сообщалось только об инсультах (со смертельным исходом или нефатальных),

в 1 исследовании — только о ССЗ в качестве исходов, в 1 исследовании — только о развитии проявлений ИБС (смертельных или несмертельных), и в 3 исследованиях сообщалось о комбинированных исходах. Потребление калия оценивали, применяя опросник о частоте приема пищевых продуктов в 6 исследованиях, изучая экскрецию калия в суточной моче в 3 исследованиях и используя сообщения участников о питании в течение предшествующих 24 ч в 2 исследованиях. Среднее потребление калия варьировалось от 45 до 85 ммоль/день во всех популяциях, кроме одной, в которой было зарегистрировано очень большое среднее потребление калия — 125 ммоль/день [22]. Всего сообщалось о 7 066 случаях инсульта и 3 058 событиях, относящихся к проявлениям ИБС. Количество событий, которые указаны без уточнения как ССЗ, было 2 497. Из 8 исследований, которые включали мужчин и женщин, в 3 исследованиях результаты были представлены отдельно для мужчин и женщин [15,16,23]. В исследование Al Green et al. [19] были также включены 2 когорты участников, различавшихся по применению мочегонных средств.

Таким образом, в целом оценка связи между потреблением калия и развитием инсультов была возможна в 11 когортах, оценка связи потребления калия с ИБС — в 6 когортах и оценка связи между потреблением калия и возникновением сердечно-сосудистых заболеваний — в 4 когортах. Средневзвешенное время наблюдения составляло 12,2 лет (от 5 до 19 лет).

Потребление калия и риск инсульта. Подробные

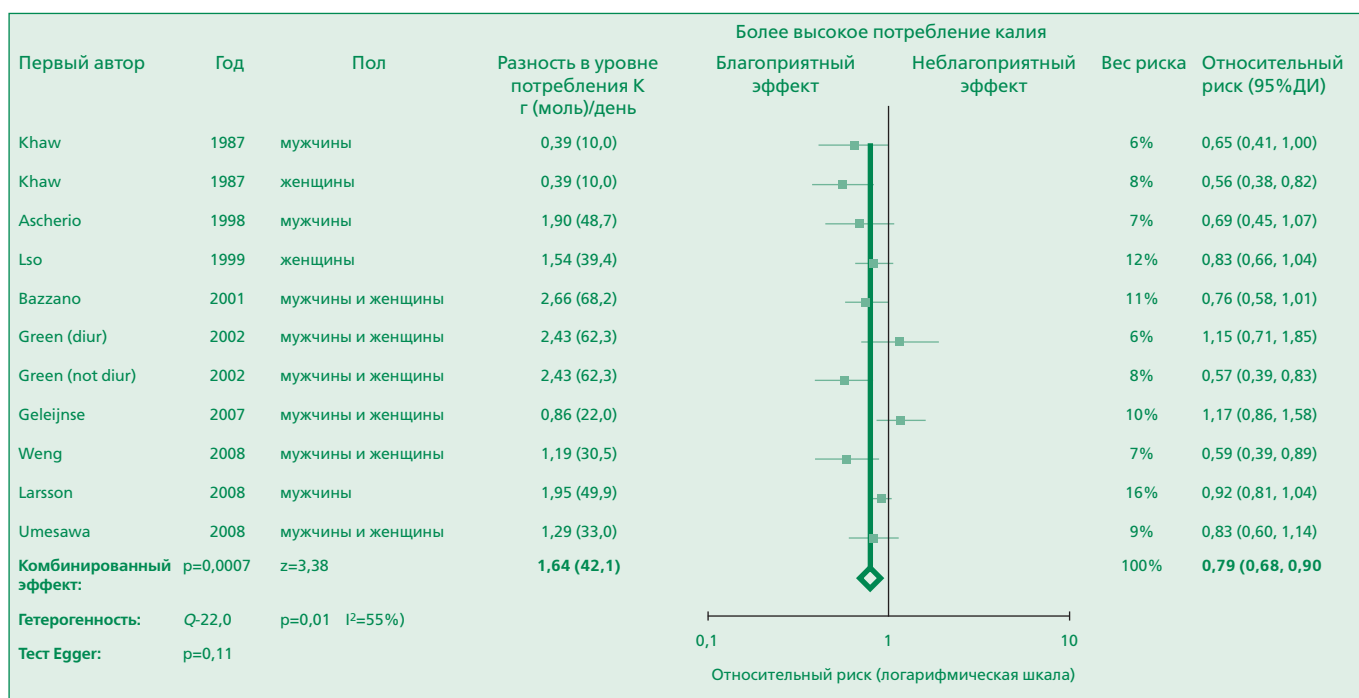


Рис. 2. Риск инсульта

Диаграмма результатов мета-анализа, показывающая риск возникновения инсульта при более высоком потреблении калия по сравнению с риском при более низком потреблении калия в 11 когортах населения по результатам опубликованных проспективных исследований. Результаты выражены в виде относительного риска и 95% доверительного интервала (ДИ)

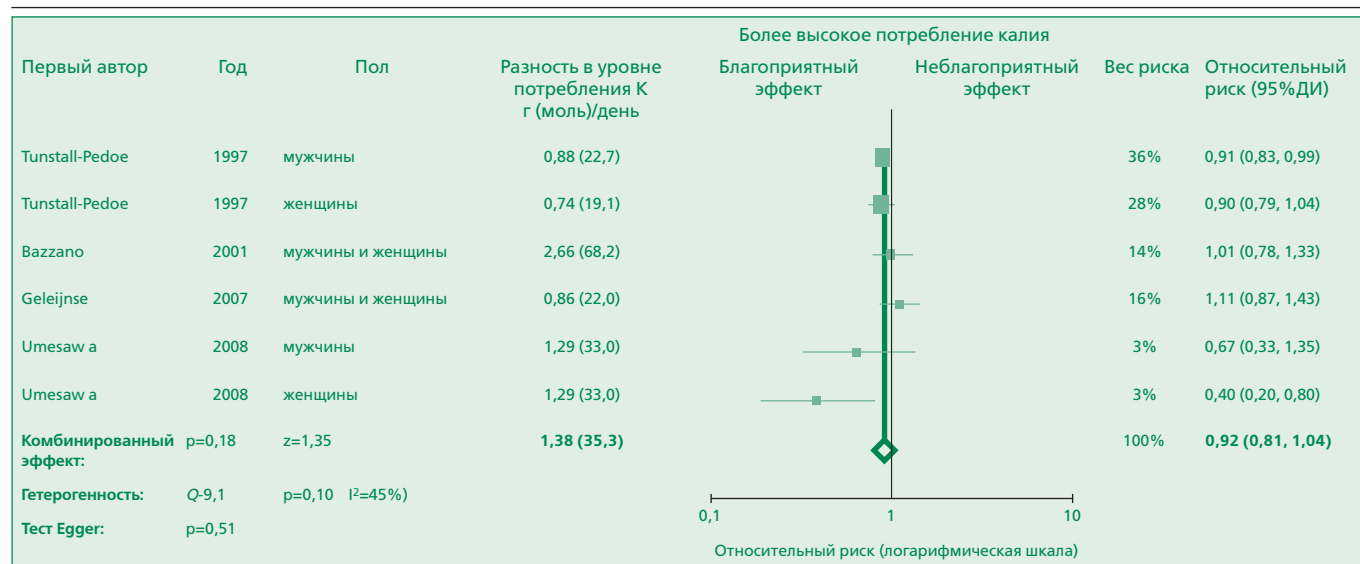


Рис. 3. Риск ишемической болезни сердца

Диаграмма результатов мета-анализа, показывающая риск возникновения ишемической болезни сердца (ИБС) при более высоком потреблении калия по сравнению с риском при более низком потреблении калия в 6 когортах населения по результатам 4 опубликованных проспективных исследований. Результаты выражены в виде относительного риска и 95% доверительного интервала (ДИ)

данные о численности популяций и случаях развития инсульта (при возможности применялась оценка частоты всех инсультов), а также исходном уровне потребления калия в 11 когортах, включенных в мета-анализ, приведены в табл. 2 (всего 233 606 участников и 7 066 событий) [14,15,17-23]. Результаты объединенного анализа показаны на рис. 2. По результатам объединенного анализа, более высокое потребление калия (средневзвешенная разность: 1,64 г или 42,1 ммоль/день) было достоверно связано с более низким риском инсульта (OR: 0,79; 95% ДИ: от 0,68 до 0,90; $z=3,38$; $p=0,0007$). Выявлена значимая гетерогенность исследований ($Q=22,0$; $p=0,01$; $I^2=55\%$), тогда как доказательств систематической ошибки, связанной с предпочтительной публи-

кацией положительных результатов исследования при оценке тестом Egger, не было ($p=0,11$). Как показано на рис. 2, тенденция к обратной связи между потреблением калия и риском инсульта была обнаружена в 9 из отдельных когорт, включенных в анализ, и была статистически значимой в 4 из них. Незначительная противоположная тенденция наблюдалась только в 2 когортах (обе из которых были небольшими, а в одной применялась терапия диуретиками). Анализ чувствительности показал, что риск инсульта существенно не изменялся при исключении из анализа любого отдельного исследования.

Кроме того, мы провели анализ с включением результатов, наблюдавшихся в когорте NHANES I по данным, опубликованным Fang et al. [13] вместо результатов,

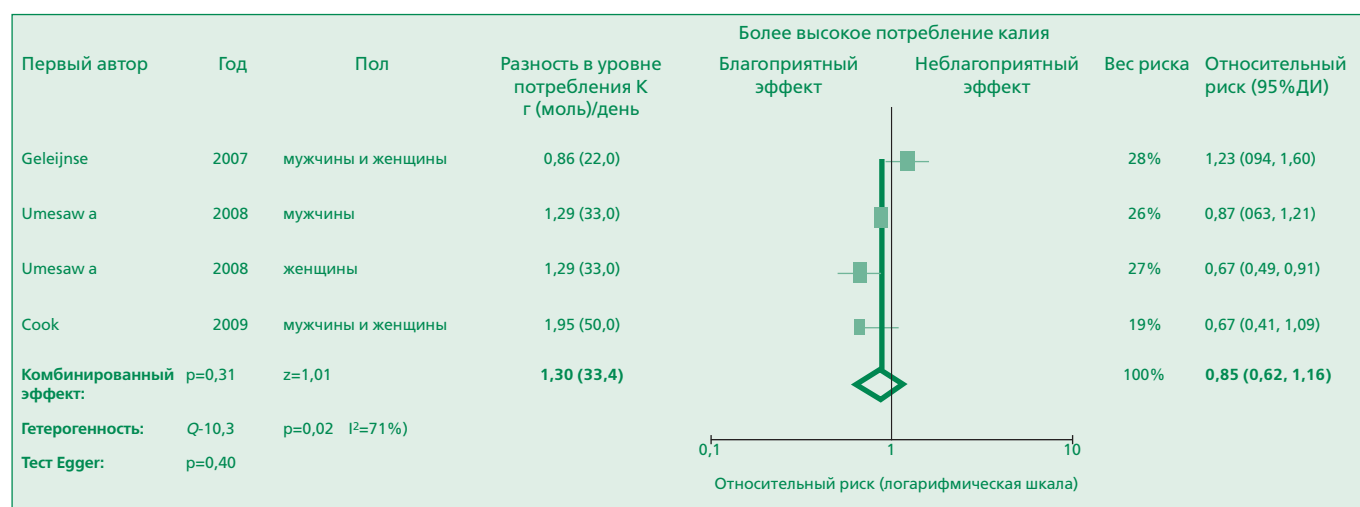


Рис. 4. Риск ССЗ

Диаграмма результатов мета-анализа, показывающая риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) при более высоком потреблении калия по сравнению с риском при более низком потреблении калия в 4 когортах населения по результатам 3 опубликованных проспективных исследований. Результаты выражены в виде относительного риска и 95% доверительного интервала (ДИ)

полученных в этой же когорте по данным Bazzano et al. [14] (включенных в основной анализ). При этом объединенный ОР изменился только с 0,79 до 0,75 (95% ДИ: от 0,64 до 0,87; $z=3,66$; $p=0,0003$). Была выявлена значимая гетерогенность исследований ($Q=39,3$; $p=0,0002$; $I^2=67\%$), но доказательств систематической ошибки, связанной с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования, также не было (тест Egger $p=0,13$).

Потребление калия и риск ИБС. Данные о численности популяций и возникновении событий, относящихся к ИБС, а также исходные уровни потребления калия в 6 когортах, включенных в анализ, приведены в табл. 2 (всего 81 612 участников и 3 058 событий) [14, 16, 20, 23]. При объединенном анализе была выявлена статисти-

чески недостоверная тенденция к обратной связи между более высоким уровнем потребления калия (средневзвешенная разность: 1,38 г или 35,3 ммоль/день) и риском развития ИБС (ОР: 0,92; 95% ДИ: 0,81 до 1,04; $z=1,35$; $p=0,18$) (рис. 3). Наблюдалась умеренная статистически незначимая неоднородность исследований ($Q=9,1$; $p=0,10$; $I^2=45\%$). Не было получено никаких доказательств систематической ошибки, связанной с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования при проверке тестом Egger ($p=0,51$), но методом «усечения и заполнения» («trim and fill») было идентифицировано одно, возможно отсутствующее, исследование, которое могло бы изменить объединенную оценку ОР до 0,94 (95% ДИ 0,81 до 1,10). Оценка отдельных исследований показала наличие

Табл. 3. Анализ в подгруппах

Переменные (n когорт)		Объединенный ОР	95% ДИ	Гетерогенность (p)
Инсульт				
Пол	Мужчины (3)	0,81	0,64-1,02	0,50
	Женщины (2)	0,71	0,48-1,02	
Оценка потребления калия	ОЧПП (7)	0,80	0,68-0,93	0,18
	Сообщение о диете (3)	0,68	0,55-0,83	
ИБС				
Пол	Мужчины (2)	0,91	0,83-0,99	0,39
	Женщины (2)	0,65	0,30-1,41	
Оценка потребления калия	ОЧПП (7)	0,69	0,39-1,23	0,31
	Сообщение о диете (3)	0,93	0,85-1,00	

ДИ=доверительный интервал; ОР=относительный риск; другие сокращения указаны в табл. 1

ДИ=доверительный интервал; ОР=относительный риск; другие сокращения указаны в табл. 1

Табл. 4. Мета-регрессионный анализ

	Коэффициент	СО	p	95% ДИ
Инсульт (n=11 для каждой из переменных)				
Разность в уровне потребления калия	0,001	0,004	0,72	-0,007 до 0,009
Среднее потребление калия	0,001	0,003	0,93	-0,006 до 0,006
Длительность наблюдения	-0,011	0,019	0,56	-0,050 до 0,027
Оценка качества в баллах	-0,010	0,052	0,84	-0,113 до 0,092
Год включения в исследование	0,012	0,010	0,23	-0,007 до 0,032
ИБС (n=6 для каждой из переменных)				
Разность в уровне потребления калия	0,037	0,078	0,64	-0,117 до 0,190
Среднее потребление калия	-0,002	0,003	0,55	-0,007 до 0,004
Длительность наблюдения	-0,002	0,011	0,84	-0,025 до 0,020
Оценка качества в баллах	-0,002	0,042	0,63	-0,102 до 0,061
Год включения в исследование	-0,003	0,009	0,76	-0,021 до 0,015
ССЗ (n=4 для каждой из переменных)				
Разность в уровне потребления калия	-0,023	0,013	0,07	-0,048 до 0,002
Среднее потребление калия	-0,044	0,023	0,06	-0,089 до 0,001
Длительность наблюдения	-0,064	0,024	0,01	-0,112 до 0,015
Оценка качества в баллах	-0,165	0,062	0,01	-0,287 до 0,043
Год включения в исследование	-0,021	0,039	0,59	-0,098 до 0,056

Сокращения см. в табл. 1 и табл. 3

тенденции к обратной связи между потреблением калия и риском ИБС в 4 когортах со значимо более низким риском в 2 из них, в то время как незначимая противоположная тенденция наблюдалась в 2 небольших когортах. Анализ чувствительности показал, что исключение одного из исследований [23] приводило к изменению объединенной оценки относительного риска до $OR=0,93$ (95% ДИ: от 0,87 до 0,99), что было статистически значимым ($p=0,03$).

Потребление калия и риск ССЗ. Подробные данные о численности популяций и случаях развития ССЗ, а также исходные уровни потребления калия в 4 когортах, включенных в этот анализ, приведены в табл. 2 (всего 62 453 участников и 2 497 событий) [20,23,24]. При объединенном анализе имелась тенденция к обратной зависимости между более высоким потреблением калия (средневзвешенная разность: 1,30 г или 33,4 ммоль/день) и риском сердечно-сосудистых заболеваний ($OR: 0,85$ при 95% ДИ: от 0,62 до 1,16; $Z=1,01$), которая не была статистически значимой ($p=0,31$) (рис. 4). Наблюдалась значительная неоднородность исследований ($Q=10,3$; $p=0,02$; $I^2=71\%$) и не было доказательств систематической ошибки, связанной с предпочтительной публикацией (тест Egger; $p=0,40$). Оценка отдельных исследований показала тенденцию к обратной связи между потреблением калия и риском ССЗ в 3 когортах с достоверно более низким относительным риском в одной из них. Незначимая противоположная тенденция наблюдалась в 1 небольшой когорте. Анализ чувствительности показал, что исключение одного исследования [20] привело к суммарной оценке $OR 0,74$ (95% ДИ: от 0,60 до 0,91; $p=0,0037$). Исключение этой когорты привело к отсутствию неоднородности исследований ($Q=1,51$; $p=0,47$; $I^2=0\%$).

Причины гетерогенности. Были проведены дополнительные анализы, чтобы определить потенциальные источники гетерогенности, которые могли повлиять на связь между потреблением с пищей калия и сосудистыми исходами. Анализ в подгруппах был использован для категориальных переменных и мета-регрессионный анализ — для непрерывных переменных.

Анализ в подгруппах. Мы исследовали влияние пола, метода оценки потребления калия и исходных уровней ИМТ или АД в популяции. Для всех 3 видов сосудистых событий пол и метод оценки потребления калия (опросник о частоте приема пищевых продуктов/сообщения участников о питании в течение предшествующих 24 ч или суточная экскреция калия с мочой) не были статистически значимыми источниками гетерогенности (табл. 3). Отдельный анализ исследований, в которых сообщалось об оценке OR с учетом исходного АД или наличия АГ, подтвердил обратную связь между потреблением калия и риском инсульта (10 когорт; объединенный $OR: 0,76$ [95% ДИ: 0,66 до 0,87],

$p<0,0001$; $Q=16,9$; $p=0,05$; $I^2=47\%$) [14,15,17-19,21-23]; аналогичные результаты были получены при отдельном анализе исследований, в которых учитывались исходные показатели ИМТ или массы тела (9 когорт; $OR: 0,79$ [95% ДИ: от 0,69 до 0,91], $p=0,001$; $Q=16,3$; $p=0,04$; $I^2=51\%$) [14,15,17,18,20-23] (см. Приложение онлайн).

Мета-регрессионный анализ: инсульт. Мета-регрессионный анализ (табл. 4) показал отсутствие влияния оценки качества исследования в баллах, продолжительности наблюдения, исходного уровня потребления калия в популяции, года включения участников, и разницы в потреблении калия между группами на обратную зависимость между потреблением калия и риском инсульта.

Мета-регрессионный анализ: ИБС. Результаты мета-регрессионного анализа (табл. 4) указывают, что разница в потреблении калия, продолжительность наблюдения, оценка качества исследования в баллах, год включения участников и исходный уровень потребления калия в популяции не были значимыми источниками гетерогенности при оценке связи между эффектом потребления калия и риском ИБС.

Мета-регрессионный анализ: ССЗ. Мета-регрессионный анализ (табл. 4) показал, что продолжительность наблюдения (коэффициент: $-0,064$ [95% ДИ от $-0,112$ до $-0,015$]; $p=0,01$) и оценка качества исследования в баллах (коэффициент: $-0,165$ [95% ДИ от $-0,287$ до $-0,043$]; $p=0,01$) были значимыми источниками гетерогенности. Оценка дисперсии между исследованиями уменьшалась с $0,074$ до $0,0035$ (продолжительность наблюдения) и до $0,0023$ (шкала оценки качества).

Обсуждение

В настоящем мета-анализе оценено влияние потребления с пищей калия на сердечно-сосудистые конечные точки в крупнейшей из изученных до сих пор выборке из почти 250 000 лиц, полученной при объединении 11 опубликованных исследований. Результаты мета-анализа показали, что среднее увеличение потребления калия на 1,64 г (42 ммоль) в день связано со снижением риска инсульта на 21%, что позволяет предполагать важную защитную роль калия. Этот результат усиливает обнаружение значимого защитного эффекта калия в 4 из 11 когорт, включенных в анализ, и наблюдение противоположной тенденции (которая не была значимой) только в 2 небольших когортах. Защитный эффект калия в отношении риска инсульта предположительно может быть связанным со снижающим АД воздействием, особенно у людей с АГ или повышенным потреблением соли. Тем не менее, так как все исследования, включенные в анализ, представляли оценки риска с учетом исходного уровня АД или наличия

артериальной гипертензии (и наш анализ в подгруппах показал независимость эффектов калия от исходного АД и других вмешивающихся факторов), представляется, что эффект калия, по крайней мере частично, может быть основан на других механизмах. Сообщалось об ингибировании образования свободных радикалов и снижении образования перекисей липидов в сосудах и плазме при применении диеты, богатой калием, у крыс со спонтанной артериальной гипертензией, подверженных развитию инсульта [32,33]. При диете, богатой калием, описано подавление пролиферации гладкомышечных клеток сосудов *in vitro* [34] и уменьшение утолщения стенки аорты у крыс со спонтанной АГ, подверженных развитию инсульта за счет увеличения освобождения факторов, ингибирующих пролиферацию [35]. Недавно было показано, что диета с высоким содержанием калия оказывает защитный эффект против развития сосудистых повреждений, индуцированных солевой нагрузкой, по крайней мере частично, за счет подавления образования активных форм кислорода [36]. Большой объем доказательств, полученных в экспериментальных исследованиях, обеспечивает биологическое правдоподобие возможного защищающего от сердечно-сосудистых событий действия калия, потребляемого с пищей.

Наше исследование при обобщенном анализе также выявило тенденцию к снижению ОР развития ИБС и сердечно-сосудистых заболеваний у людей, употребляющих диету, богатую калием: для обоих исходов эта тенденция не была статистически значимой. Однако в обоих случаях статистическая значимость была достигнута после исключения одной из когорт на основании анализа чувствительности со снижением риска ИБС на 7% и риска всех сердечно-сосудистых заболеваний на 26%, возникающим при разности в потреблении калия 1,4 г и 1,3 г, соответственно. Полученные нами данные дополняют результаты недавнего исследования, в котором оценивалось применение обогащенной калием соли, обнаружившего долгосрочное благоприятное влияние повышенного потребления калия на сердечно-сосудистую смертность у пожилых мужчин на севере Тайваня [37].

Калия особенно много в овощах и фруктах. Ранее было показано, что большее потребление фруктов и овощей может защитить от возникновения инсульта. По данным мета-анализа He et al. [38], употребление 5 или больше порций фруктов и овощей в день связано со снижением частоты инсульта на 26% по сравнению с частотой при приеме 3 или меньше порций. В этом исследовании выявленная зависимость была одинаковой для ишемического и геморрагического инсульта. Таким образом, настоящий мета-анализ выделяет калий как один из факторов, ответственных за благотворное влияние большего потребления овощей и фруктов в отношении, по меньшей мере, развития ишемического инсульта.

Ограничения исследования. Проведенный нами анализ показал значительную неоднородность исследований по размеру выборки, длительности наблюдения, количеству событий и разности в потреблении с пищей калия между сравниваемыми группами. Такая гетерогенность привела к сниженной статистической мощности для выявления возможной зависимости между потреблением калия с пищей и возникновением ИБС или ССЗ. По этой причине, несмотря на то, что статистические доказательства влияния более высокого потребления калия на риск ИБС и сердечно-сосудистых событий в целом были фактически получены после исключения резко отклоняющихся данных на основе анализа чувствительности, мы признаем, что доказательства, поддерживающие признание защитного эффекта калия в отношении ИБС и ССЗ, являются менее надежными и не могут считаться окончательными.

Еще одно ограничение было вызвано неточными оценками привычного потребления калия, которые можно было производить только на начальном этапе исследований во всех случаях. Кроме того, ни один из использованных методов оценки потребления калия не обеспечивает 100% точности измерения — наиболее точной была оценка экскреции калия с суточной мочой, которая была применена только в 3 исследованиях. Неточные оценки привычного потребления калия ведут к систематической ошибке, связанной с регрессионным разбавлением, ожидаемо уменьшающей вероятность обнаружения истинных биологических взаимосвязей; это могло привести к недооценке снижения риска развития инсульта и других сосудистых событий, связанных с диетой, богатой калием.

Кроме того, ограничением нашего исследования было отсутствие учета потенциальных вмешивающихся факторов при анализе, представленном в отчетах отдельных исследований. Например, только в 4 исследованиях сообщалась оценка риска с учетом потребления натрия [14,20,23,24] — наиболее значимого из факторов, влияющих на эффект калия.

Наконец, хотя анализ в подгруппах и мета-регрессионный анализ не показали, что продолжительность воздействия, пол, исходный уровень АД или наличие АГ, ИМТ или ожирения являются факторами, способствующими неоднородности результатов исследования, число включенных в анализ исследований, особенно оценивающих такие исходы, как ИБС и ССЗ, возможно, было недостаточным для убедительной оценки влияния этих различных факторов.

Предполагаемое значение. По данным недавно опубликованного мета-анализа, в котором оценивалась связь потребления натрия с риском инсульта [39], снижение потребления натрия с пищей на 5 г или 85 ммоль/день было ассоциировано со снижением риска инсульта на 23%. Это значение соответствует снижению риска (на

21%), которое наблюдалось в настоящем исследовании при повышении потребления калия на 1,64 г или 42 ммоль/день. Такое снижение риска может реализоваться в мировом масштабе в предотвращении более 1 155 000 смертей от инсульта в год и, как можно ожидать, за счет уменьшения случаев нетрудоспособности будет полезным для здоровья населения в целом в такой же степени, как и снижение потребления соли. В седьмом докладе Объединенного национального комитета по предупреждению, выявлению, оценке и лечению артериальной гипертензии экспертами рекомендуется потребление 100 ммоль или более калия в день [40]. Во всех популяциях, которые были включены в настоящий мета-анализ, среднее потребление калия было намного ниже рекомендуемого. Потребление калия может быть увеличено путем внесения изменений в питание, в основном за счет увеличения потребления фруктов и овощей, как это предлагается всеми рекомендациями по профилактике и лечению ССЗ, а также национальными рекомендациями по здоровому питанию населения в целом.

Литература

1. Ambard L., Beaujard E. Causes de l'hypertension arterielle. Arch Gen Med 1904;1:520–33.
2. Whelton P.K., He J. Potassium supplementation. In: Whelton P.K., He J., Louis G.T., editors. Lifestyle Modification for the Prevention and Treatment of Hypertension. New York, NY: Marcel Dekker, Inc., 2003:185–95.
3. Ascherio A., Rimm E.B., Giovannucci E.L. et al. A prospective study of nutritional factors and hypertension among US men. Circulation 1992;86:1475–84.
4. Whelton P.K., He J., Cutler J.A. et al. Effect of oral potassium on blood pressure meta-analysis of randomized controlled clinical trials. JAMA 1997;277:1624–32.
5. Grimm R.H. Jr., Neaton J.D., Elmer P.J. et al. The influence of oral potassium chloride on blood pressure in hypertensive men on a low-sodium diet. N Engl J Med 1990;322:569–74.
6. Dickinson H.O., Nicolson D.J., Campbell F., Beyer F.R., Manson J. Potassium supplementation for the management of primary hypertension in adults. Cochrane Database Syst Rev 2006;3:CD004641.
7. Obel A.O. Placebo-controlled trial of potassium supplements in black patients with mild essential hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 1989;14:294–6.
8. 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.
9. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N., Peto R., Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet 2002;360:1903–13.
10. Tobian L., Lange J., Ulm K., Wold L., Iwai J. Potassium reduces cerebral hemorrhage and death in hypertensive rats even when blood pressure is not lowered. Hypertension 1985;7 Suppl 1:110–4.
11. Tobian L., Macneil D., Johnson M.A., Ganguli M.C., Iwai J. Potassium protection against lesions of the renal tubules arteries and glomeruli and nephron loss in salt-loaded Dahl rats. Hypertension 1984;6 Suppl 1:170–6.
12. Moher D., Cook D.J., Eastwood S., Olkin I., Rennie D., Stroup D.F. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet 1999;354:1896–900.
13. Fang J., Madhavan S., Alderman M.H. Dietary potassium intake and stroke mortality. Stroke 2000;31:1532–7.
14. Bazzano L.A., He J., Ogden L.G. et al. Dietary potassium intake and risk of stroke in US men and women National Health and Nutrition Examination Survey I Epidemiologic Follow-Up Study. Stroke 2001;32:1473–80.
15. Khaw K., Barrett-Connor E. Dietary potassium and stroke-associated mortality. N Engl J Med 1987;316:235–40.
16. Tunstall-Pedoe H., Woodward M., Tavendale R., Brook R.A., McCluskey M.K. Comparison of the prediction by 27 different factors of coronary heart disease and death in men and women of the Scottish Heart Health Study: cohort study. BMJ 1997;315:722–9.
17. Ascherio A., Rimm E.B., Hernan M.A. et al. Intake of potassium, magnesium, calcium, and fiber and risk of stroke among US men. Circulation 1998;98:1198–204.
18. Iso H., Stampfer M.J., Manson J.E. et al. Prospective study of calcium, potassium, and magnesium intake and risk of stroke in women. Stroke 1999;30:1772–9.
19. Green D.M., Ropper A.H., Kronmal R.A., Psaty B.M., Burke G.L. Cardiovascular Health Study. Serum potassium level and dietary potassium intake as risk factors for stroke. Neurology 2002;59:314–20.
20. Geleijnse J.M., Witteman J.C., Stijnen T., Kloos M.W., Hofman A., Grobbee D.E. Sodium and potassium intake and risk of cardiovascular events and all-cause mortality: the Rotterdam Study. Eur J Epidemiol 2007;22:763–70.

Заключение

Можно ожидать, что увеличение потребления калия с пищей обеспечит защитный эффект против инсульта, а также может способствовать уменьшению заболеваемости ИБС и ССЗ. Эти результаты применимы к населению в целом, а не только к особым подгруппам с высоким риском. Благоприятные эффекты калия с пищей были зарегистрированы независимо, по крайней мере до некоторой степени, от других факторов. Необходимы дальнейшие усилия для оптимального включения повышенного потребления калия в комплекс мер профилактики, относящихся к коррекции питания или образа жизни.

Приложение. Таблица с результатами анализа риска инсульта, в который были включены исследования, учитывавшие исходный уровень АД или наличие артериальной гипертензии и исходный ИМТ или вес тела, представлена в онлайн-версии этой статьи.

21. Weng L.C., Yeh W.T., Bai C.H. et al. Is ischemic stroke risk related to folate status or other nutrients correlated with folate intake? Stroke 2008;39:3152–8.
22. Larsson S.C., Virtanen M.J., Mars M. et al. Magnesium, calcium, potassium, and sodium intakes and risk of stroke in male smokers. Arch Intern Med 2008;168:459–65.
23. Umesawa M., Iso H., Date C. et al. Relations between dietary sodium and potassium intakes and mortality from cardiovascular disease: the Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risks. Am J Clin Nutr 2008;88:195–202.
24. Cook N.R., Obarzanek E., Cutler J.A. et al. Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. Joint effects of sodium and potassium intake on subsequent cardiovascular disease. The Trials of Hypertension Prevention Follow-up Study. Arch Intern Med 2009;169:32–40.
25. Downs S.H., Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. J Epidemiol Community Health 1998;52:377–84.
26. Dersimonian R., Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7:177–88.
27. Higgins J.P., Thompson S.G., Deeks J.J., Altman D.G. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327:557–60.
28. Egger M., Davey S.G., Schneider M., Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. BMJ 1997;315:629–34.
29. Sutton A.J., Duval S.J., Tweedie R.L., Abrams K.R., Jones D.R. Empirical assessment of effect of publication bias on meta-analyses. BMJ 2000;320:1574–7.
30. Bax L., Yu L.M., Ikeda N., Tsuruta H., Moons K.G. Development and validation of MIX: comprehensive free software for meta-analysis of causal research data. BMC Med Res Methodol 2006;6(50).
31. Berkey C.S., Hoaglin D.C., Mosteller F., Colditz G.A. A random-effects regression model for meta-analysis. Stat Med 1995;14:395–411.
32. Ishimitsu T., Tobian L., Sugimoto K., Everson T. High potassium diets reduce vascular and plasma lipid peroxides in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. Clin Exp Hypertens 1996;18:659–73.
33. McCabe R.D., Bakarich M.A., Srivastava K., Young D.B. Potassium inhibits free radical formation. Hypertension 1994;24:77–82.
34. McCabe R.D., Young D.B. Potassium inhibits cultured vascular smooth muscle cell proliferation. Am J Hypertens 1994;7(4 Pt 1):346–50.
35. Sugimoto K., Tobian L., Ishimitsu T., Lange J. High potassium diets greatly increase the release of growth-inhibiting agents from aortae of stroke prone spontaneously hypertensive rats thereby partially explaining reduced aortic wall thickening. J Hypertens 1991;9 Suppl 6:176–7.
36. Kido M., Ando K., Onozato M.L. et al. Protective effect of dietary potassium against vascular injury in salt-sensitive hypertension. Hypertension 2008;51:225–31.
37. Chang H.-Y., Hu Y.W., Yue C.S. et al. Effect of potassium-enriched salt on cardiovascular mortality and medical expenses of elderly men. Am J Clin Nutr 2006;83:1289–96.
38. He F.J., Nowson C.A., MacGregor C.A. Fruit and vegetable consumption and stroke: meta-analysis of cohort studies. Lancet 2006;367:320–6.
39. Strazzullo P., D'Elia L., Kandala N.-B., Cappuccio F.P. Salt intake, stroke and cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies. BMJ 2009;339:b4567.
40. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA 2003;289:2560–72.