

## 《参考資料 2》 生活習慣病とエネルギー・栄養素との関連

### 1 高血圧

#### 1. 高血圧と食事の関連

##### 1-1. 概念と定義

高血圧は、収縮期又は拡張期血圧のいずれかが基準値を超えて上昇した状態で、診察室血圧の基準値は 140/90 mmHg 未満と定義されている。最近では、日常生活を行っている際の血圧値（家庭血圧）がより重要で、診察室血圧と家庭血圧に乖離がある場合には家庭血圧を重視すべきであると考えられている。家庭血圧は通常診察室血圧より低く、135/85 mmHg 以上が高血圧と定義されている。高血圧患者は脳・腎・心・血管疾患の発症・進展を来しやすいことから、血圧値を正常範囲にコントロールする必要がある。

##### 1-2. リスクの層別化又は病態の分類

高血圧は、その血圧値からⅠ度（140～159/90～99 mmHg）、Ⅱ度（160～179/100～109 mmHg）、Ⅲ度（180/110 mmHg 以上）に分類される<sup>1)</sup>。さらに、140/90 mmHg 未満の正常血圧者の中でも 130～139/85～89 mmHg のものを正常高値血圧と称し、食事などの生活習慣の改善が望まれる高血圧予備群として位置づけられている。一方、家庭血圧では、正常血圧は 125/80 mmHg 未満であり<sup>1)</sup>、したがって正常高値血圧に相当するのは 125～134/80～85 mmHg ということになる。

高血圧患者におけるリスク評価は血圧値のみで行うべきではない。心血管病の危険因子〔65 歳以上の高齢、喫煙、脂質異常症、BMI 25 kg/m<sup>2</sup> 以上の肥満、メタボリックシンドローム、若年発症（50 歳未満）の心血管病の家族歴、糖尿病〕や脳・心臓・腎臓・血管・眼底などの臓器障害や心血管病についても考慮してリスク評価を行う（表 1）<sup>1)</sup>。

##### 1-3. 発症予防と重症化予防の基本的考え方と食事の関連

高血圧の発症・維持は遺伝要因と環境要因（生活習慣）の相互作用から成り立っており、食事を含めた生活習慣改善は高血圧の改善・重症化予防のみでなく発症予防においても重要である。その内容はどの層別化されたリスクに属していても本質的には変わらないが、推奨の強さは変わってくる（表 1）。食事の改善を全て理想どおりに行うことは困難であるので、リスクの低い人に必ずしも理想的な食事の改善まで求めることは容易ではないためである。

高血圧患者を血圧が高いまま長期に食事を含めた生活習慣改善のみで経過を見るべきではないが、一部の患者では治療初期は食事を含めた生活習慣改善のみで経過を見て、血圧の正常化を認めれば継続も可能である（血圧が正常化しなければ薬物療法を開始する）<sup>1)</sup>。正常血圧者の中でも正常高値血圧（130～139/85～89 mmHg）を示す高血圧予備群、高血圧遺伝素因を有する人、血圧が高くなくても肥満や腎障害といった血圧上昇を来しやすい要因を認める人などにおいては、特に以下に述べる食事の実践が推奨される。

表 1 血圧分類とリスク層別化から見て食事の改善が推奨される対象者（目安）

| 血圧分類<br>リスク層                                            | 正常血圧<br>≤129/≤84<br>(mmHg)                             | 正常高値血圧<br>130～139/85<br>～89 (mmHg)           | I 度高血圧<br>140～159/90<br>～99 (mmHg)         | II 度高血圧<br>160～179/100<br>～109 (mmHg)      | III 度高血圧<br>≥180/≥110<br>(mmHg) |
|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------|
| リスク第 1 層<br>(危険因子なし)                                    | 高血圧発症リスク<br>が高ければ食事の<br>改善が推奨される <sup>1</sup>          | 食事の改善が推<br>奨される                              | 食事療法 3 か月<br>で血圧低下なけ<br>れば降圧薬 <sup>2</sup> | 食事療法 1 か月<br>で血圧低下なけ<br>れば降圧薬 <sup>2</sup> | 降圧薬・食事療<br>法 <sup>4</sup>       |
| リスク第 2 層<br>(糖尿病以外の 1～2 個の<br>危険因子、メタボリック<br>シンドローム)    | 高血圧発症リスク<br>あるいは危険因子<br>に応じた食事の改<br>善が推奨される            | 食事療法 1 か月<br>で血圧低下なけ<br>れば降圧薬 <sup>2,3</sup> | 食事療法 1 か月<br>で血圧低下なけ<br>れば降圧薬 <sup>2</sup> | 降圧薬・食事療<br>法 <sup>4</sup>                  | 降圧薬・食事療<br>法 <sup>4</sup>       |
| リスク第 3 層<br>(糖尿病、CKD、臓器障<br>害/心血管病、3 個以上<br>の危険因子のいずれか) | 高血圧発症リスク<br>あるいは臓器障害/<br>心血管病などに<br>応じた食事の改善が<br>推奨される | 降圧薬・食事療<br>法 <sup>3,4</sup>                  | 降圧薬・食事療<br>法 <sup>4</sup>                  | 降圧薬・食事療<br>法 <sup>4</sup>                  | 降圧薬・食事療<br>法 <sup>4</sup>       |

□ 付加リスクなし、□ 低リスク、■ 中等リスク、■ 高リスク、□ 低リスク、ただし危険因子の重積の程度によっては中等リスク

危険因子（高血圧以外）：高齢（65 歳以上）、喫煙、脂質異常症（HDL コレステロール<40 mg/dL、LDL コレステロール≥140 mg/dL、中性脂肪≥150 mg/dL）、肥満（BMI≥25 kg/m<sup>2</sup>）（特に腹部肥満）、メタボリックシンドローム、若年（50 歳未満）発症の心血管病の家族歴、糖尿病（空腹時血糖≥126 mg/dL あるいは負荷後血糖≥200 mg/dL）。

リスク第 2 層のメタボリックシンドローム：腹部肥満に加え、正常高値以上の血圧レベル、血糖値異常（空腹時血糖 110～125 mg/dL、かつ/又は糖尿病に至らない耐糖能異常）、あるいは脂質代謝異常のうち二つ、三つ共ある場合にはリスク第 3 層とする。

CKD：慢性腎臓病。

<sup>1</sup> 「高血圧発症リスクが高い」とは高血圧の家族歴が濃厚であることなどを指す。

<sup>2</sup> 低リスク、中等リスクで、降圧薬投与開始後も、食事療法は継続すべきである。

<sup>3</sup> 正常高値血圧/リスク第 3 層の場合には、そのリスクの種類によって降圧目標が異なり、必ずしも降圧薬投与とまらない場合がある（昨今降圧目標値が議論になっているものもあり、今後のガイドラインの改訂によって変わってくる可能性もある）。

<sup>4</sup> 高リスクでも、降圧薬投与の適応にならないものは、高血圧発症リスクあるいは危険因子に応じた食事の改善が推奨される。また、降圧薬投与の場合も、食事療法は推奨される。

本表は文献 1) のリスク層別化の表を参考に作成。「食事の改善」と「食事療法」は本質的に同様のものであるが、その必要性の強さが異なるものと理解されたい。したがって、食事摂取基準の内容と高血圧に対する食事の目標が異なる場合には、「食事の改善が推奨される」は食事摂取基準の記述、「食事療法」は高血圧の項における記述を指す〔例えば、ナトリウム（食塩）の場合には前者は男性 8 g/日未満、女性 7 g/日未満で、後者は男女共 6 g/日未満である〕。

「高血圧治療ガイドライン 2009、p16、表 2-8」を基に研究班<sup>\*</sup>が高血圧の発症予防及び重症化予防の観点から改変  
<sup>\*</sup>平成 24 年度厚生労働科学研究「日本人の食事摂取基準の策定に資する代謝性疾患の栄養評価に関する研究」分担研究者（高血圧）：安東克之

## 2. 特に関連の深いエネルギー・栄養素

栄養素摂取と高血圧との関連について、特に重要なものを図1に示す。

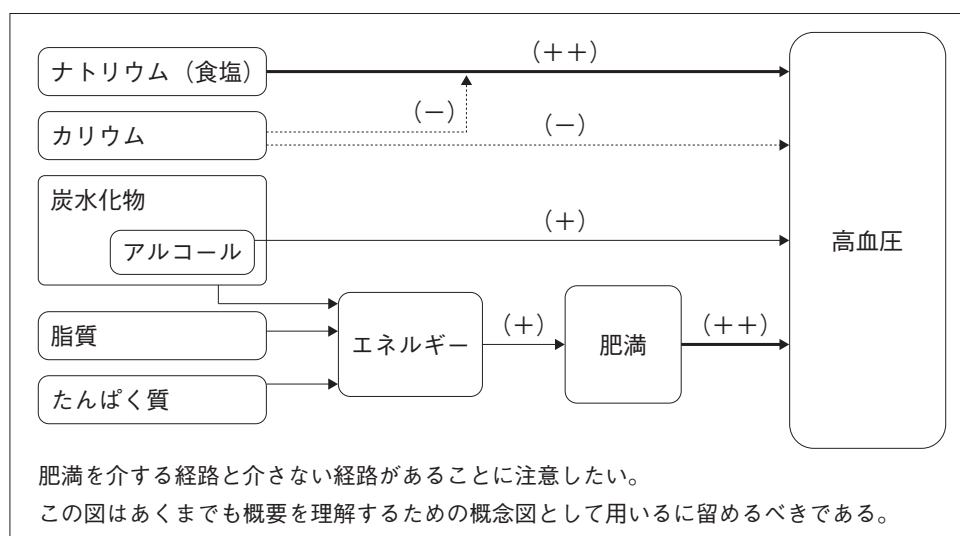


図1 栄養素摂取と高血圧との関連（特に重要なもの）

### 2-1. ナトリウム（食塩）

ナトリウム（食塩）の過剰摂取が血圧上昇と関連があることは多くの研究によって指摘されてきた。古典的なものでは、Dahl らによる我が国のデータも含む世界各地の食塩摂取量と高血圧の頻度との関係を見た疫学研究<sup>2)</sup>がよく知られている。食塩摂取量の少ない集団（エスキモー）では高血圧の発症頻度は非常に低い、食塩摂取量の多い集団（東北地方の住民）では高血圧の頻度は極めて高いことが示されている。また、大阪・栃木・富山を含む世界の52地域より得た成績を集めた疫学研究であるINTERSALT<sup>3)</sup>では、各地域の食塩摂取量の中央値と血圧の中央値が弱い正の相関を示した。この報告では、収縮期血圧/1日食塩摂取量の相関曲線の傾きは1.34 mmHg/gであった。減塩の降圧効果を検討した大規模臨床試験で、有意の降圧（あるいはそれに匹敵する効果）を認めた成績はTHOP-I（中年で拡張期血圧80~89 mmHg、減塩群6.5 g/日、対照群が9.2 g/日）<sup>4)</sup>、TONE（高齢、降圧薬単剤投与時の血圧が145/85 mmHg未満、減塩群6.2 g/日、対照群8.5 g/日）<sup>5)</sup>、He らの報告（TOHP-I4）の参加者の一部、減塩群5.5 g/日、対照群7.5 g/日）<sup>6)</sup>、DASH-Sodium〔血圧120~159/80~95 mmHgのもの、食塩摂取量は8.3（対照）、6.3及び3.8 g/日の3群）<sup>7)</sup>で、いずれも6 g/日前半あるいはそれ未満の減塩が実施できていた。一方、降圧が有意ではなかったTHOP-II（中年、未治療で収縮期血圧140 mmHg未満・拡張期血圧83~89 mmHgのもの、減塩群9.0 g/日、対照群11.3 g/日）<sup>8)</sup>では、食塩摂取量をそこまで減らせてはいなかった。また、TONEのサブ解析<sup>9)</sup>では降圧薬中止後の正常血圧維持に有効であったのは、食塩摂取量5.6 g/日以下の者であったことが示されている。我が国において軽度の減塩の効果を見た介入試験としては、Ito ら<sup>10)</sup>の少数例の報告がある。この報告では13 g/日から7 g/日への5 g/日の減塩では血圧は軽度に低下した（収縮期血圧：-4.3 mmHg）が有意ではなく、3 g/日の厳格な減塩（食塩摂取量：-10 g/日）で有意の降圧を認めた（収縮期血圧：-9.3 mmHg）。中等度の減塩の降圧効果を調べた介入試験のメタ・アナリシスとしては、He らの成績<sup>11)</sup>があり、高血圧者

において尿中 Na 排泄量から換算した食塩摂取量で 9.5 g/日から 5.1 g/日に減塩すると、血圧は平均 5.0/2.7 mmHg 低下した。このときの、食塩摂取量の減少の程度は 4.6 g/日であった。また、Dickinson ら<sup>12)</sup> は、食塩を 4~6 g/日まで減塩した試験を解析しているが、3.6 mmHg の有意の収縮期血圧の低下を認めている。これらの研究から、食塩摂取量を 1 g/日減らすと、収縮期血圧で約 1 mmHg 強の降圧が期待でき、この傾向はどの試験でもほぼ同等であることが分かる。したがって、食塩摂取量の多い我が国で行われた Ito らの研究<sup>10)</sup> も症例数を増やして大規模に行っていれば、有意差がついた可能性がある。いずれにせよ、この欧米の大規模臨床試験<sup>4-9)</sup> の結果が、世界の主要な高血圧治療ガイドラインの減塩目標レベルが全て 6 g/日を下回っている根拠となっている。日本高血圧学会による「高血圧治療ガイドライン」<sup>13)</sup> では、減塩目標は食塩 6 g/日未満である。近年、欧米においてはさらに厳しい減塩を求める動きもある。2010 年のアメリカ心臓協会 (AHA) の勧告<sup>14)</sup> では、ナトリウム摂取量の目標値を一般成人では 2,300 mg (食塩相当量 5.8 g) /日未満、高リスク者 (高血圧、黒人、中高年) では 1,500 mg (食塩相当量 3.8 g) /日未満とした。2013 年の世界保健機関 (WHO) の一般成人向けのガイドライン<sup>15)</sup> では、食塩 5 g/日未満の目標値が強く推奨されている。なお、ナトリウム摂取量の目標値である 1,500 mg/日未満は、2005 年に示されたアメリカ・カナダの食事摂取基準<sup>16)</sup> でも記載されていたが、最近科学的根拠が不足していることから否定的な方向に改訂し、AHA とは対立する立場をとっている<sup>17)</sup>。実際、慢性腎臓病 (CKD) 患者は腎ナトリウム保持能が低下しており、過度の減塩は健康障害を生じる可能性が懸念される。このような立場から、日本腎臓学会の「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2013」<sup>18)</sup> では食塩摂取量目標値を上限の 6 g/日未満だけでなく、下限の 3 g/日以上も設けている (下限値のエビデンスは乏しい)。加齢と共に腎機能は低下するので、高齢者でも同様の注意が必要と考えられる。

より厳しい減塩が降圧の面では有用であるにしても、血圧以外の心血管病危険因子に対して悪影響があるようでは必ずしも心血管病リスクの抑制にはつながらない可能性がある。減塩は、心血管病リスクであるレニン・アンジオテンシン・アルドステロン (RAA) 系を亢進することはよく知られているが、最近のメタ・アナリシス<sup>19)</sup> では交感神経系やメタボリック危険因子に関しても心血管病リスクを減じる方向に作用しない可能性が指摘されている。減塩により心血管病リスクが増加するという報告が最近の疫学研究でも報告されている<sup>20, 21)</sup> が、メタ・アナリシスを行うと食塩の過剰摂取が心血管病リスクを増加することが示される<sup>22)</sup>。疫学研究を整理して、脳卒中と冠動脈疾患とで食塩摂取量の影響を見ると、いずれの疾患も食塩摂取量が非常に多い集団を対象にした報告では減塩した方がリスクは抑えられている。しかし、血圧上昇の影響がその発症・進展に大きいと考えられる脳卒中では厳しい減塩がリスクを上げるという報告はないものの、血圧以外のリスク因子の影響も大きい冠動脈疾患で厳しい減塩による増悪が示されている報告も散見される<sup>23)</sup>。すなわち、血圧以外の危険因子も重要である疾患 (虚血性心疾患など) に対しては、食塩摂取量が多すぎない集団では減塩の有用性はそれほど大きくない可能性がある。一方、TOHP I・II<sup>4, 8)</sup> の試験終了後の 10~15 年後長期経過を追跡した報告<sup>24)</sup> で、減塩の心血管病リスク抑制効果が示唆されている (追跡調査中の食塩摂取量は測定されておらず、初期の介入の影響が残るものと仮定した上での解析ではある)。また、He らは四つの 6 か月以上の長期の経過観察が行われた介入試験を集めたメタ・アナリシスを行い<sup>25)</sup>、減塩が心血管病を抑制することを示した。ただし、この解析に用いられた介入試験の減塩群における食塩摂取量は 6.5~9.2 g/日であり、厳しい減塩が心血管病にどのような影響があるかについての介入試験はない。

## 2-2. エネルギー

エネルギー過剰摂取は、肥満を生じる。肥満が高血圧の発症・維持・重症化に関連していることを示唆する多くの研究がある。例えば、丹野・壮瞥における10年間の縦断研究<sup>26)</sup>では、肥満者は非肥満者に比べて高血圧に進展するリスクが約2倍であった。エネルギー制限によって減量すれば降圧を生じるが、エネルギー制限をしても体重が減らなければ降圧を来さない。また、中高年の過体重の女性高血圧患者を対象にして1,500～2,000 kcal/日から450 kcal/日に摂取エネルギーを減らして2週間経過を見た介入研究では、必ずしもすべての対象者で降圧を認めず、血圧低下の程度と相関があったのは体重減少の程度であった<sup>27)</sup>。中年の高度肥満高血圧患者（BMIが平均47 kg/m<sup>2</sup>）においては、胃バイパス手術で減量しても血圧の低下を認め<sup>28)</sup>、減量成功者では有意の血圧低下を認めたが、非成功者では血圧変化は有意ではなかった。以上より、肥満自体が高血圧の重要な発症要因と考えられる。

また、減量が高血圧を改善することを示した介入試験も多い。高齢高血圧患者を対象としたTONE研究<sup>5)</sup>では、肥満者は4.7 kgの減量によって、降圧薬を中止後の心血管合併症発症、血圧再上昇、降圧薬再開の複合エンドポイントが約30%の改善を認めた。なお、この研究のサブ解析<sup>9)</sup>によると、3.6 kgを超える減量を達成できれば有意の降圧に匹敵する効果が期待できるという。最近のメタ・アナリシスでも約4 kgの減量で、軽度ではあるが有意の降圧を来したことが報告されている<sup>29)</sup>。正常高値血圧者の減量による高血圧予防の系統的レビューによると、5～10%の軽度の減量を持続して徐々に行うことが推奨されており<sup>30)</sup>、前述の介入試験<sup>5, 9, 29)</sup>の成績とも合致する。日本高血圧学会の「高血圧治療ガイドライン」<sup>13)</sup>によると、高血圧患者の生活習慣修正として、肥満者はBMIで25 kg/m<sup>2</sup>未満を目指して減量し、非肥満者はこのBMIのレベルを維持すべきであるが、急激な減量は有害事象を伴うことがあり得るので、まずは4 kg前後の減量を行い、BMI 25 kg/m<sup>2</sup>未満を目指して徐々に減量すべきであるとされている。さらに、同じ体重でも腹部肥満がある場合の方が高血圧を生じやすく<sup>31)</sup>、内臓脂肪増加は脂質異常症や高血糖も合併しやすい<sup>32)</sup>ので、ウエスト周囲長（男性85 cm未満、女性90 cm未満）<sup>32)</sup>も考慮して減量を行うべきであると考えられる。

## 2-3. アルコール

多量飲酒は長期的には血圧を上昇させる。NIPPON DATA<sup>33)</sup>を始めとする多くの疫学研究では、アルコール摂取量が多くなればなるほど、血圧の平均値が上昇し、高血圧の頻度が増加することが示されている。アルコール単回投与は数時間持続する血圧低下を来す<sup>34)</sup>が、長期に飲酒を続けると血圧は上昇に転じる。飲酒習慣のある男性高血圧患者において飲酒量を約80%減じると1～2週間のうちに降圧を認めた<sup>35)</sup>。また、Ueshimaらの介入試験<sup>36)</sup>では、飲酒習慣のある軽症高血圧患者の飲酒量をエタノール換算で平均56.1 mL/日から26.1 mL/日に減じると、収縮期血圧の有意の低下を認めた。メタ・アナリシスでもアルコール制限の降圧効果が示されている<sup>12, 37)</sup>。Xinらの成績<sup>37)</sup>では、29～100%のアルコール制限で有意の降圧を認め、アルコール制限の程度と降圧には量・反応関係を認めた。大量飲酒者は急激な節酒により一過性の血圧上昇を来すことがあるが、節酒を継続すれば降圧が得られる。飲酒はエタノールで20 g/日以下にすべきであるとされている。このアルコール摂取量の目標値は、Ueshimaらの成績<sup>36)</sup>に近い値である。一方、高血圧患者では少量の飲酒はむしろ心血管病のリスクを改善し、飲酒量と心血管リスクはU型の関係を示すという疫学研究（心血管病のない成人男性が対象）<sup>38)</sup>が我が国から報告されており、多くの同

様の報告がある。しかし、少量の飲酒の心血管保護効果の有無については、今後の検討が必要で、これらの疫学研究の成績をもとに飲酒をしない人に少量の飲酒を勧めるべきではない。

## 2-4. カリウム

カリウムは、野菜、果物、低脂肪乳製品が豊富な降圧効果を有する食事パターンである DASH 食<sup>7,39)</sup>の主要な栄養素の一つとして知られている。カリウムの降圧効果に関する介入試験のメタ・アナリシスは、正の関連<sup>40,41)</sup>も負の関連<sup>42)</sup>もあるが、最近報告されたメタ・アナリシス<sup>43)</sup>では小児では降圧を認めなかったが、成人においては有意の降圧を認めた。このメタ・アナリシスでは、幅広いカリウム摂取量の試験を扱っている。カリウム摂取量と降圧度には有意の関係は認められなかったが、ナトリウム摂取量の多いものほど、カリウムの降圧効果は顕著であった。Fujita らの中年の高血圧患者を対象にした報告<sup>44)</sup>でも、ループ利尿薬（フロセミド 40 mg）を投与し 3 日間減塩 1.5 g/日を行った後、14.7 g/日 6 日間の食塩負荷時の血圧上昇を、96 mmol (3,500 mg) / 日のカリウム補充はほぼ完全に抑制した。コホート研究のメタ・アナリシス<sup>45)</sup>ではカリウム摂取量の増加は脳卒中のリスクを減らしたが、心血管病や冠動脈疾患のリスクには有意の影響はなかった。さらに、一般集団を対象とした疫学研究でナトリウム/カリウム摂取比が心血管病リスク増加や全死亡に重要であるという報告もある<sup>45)</sup>。すなわち、カリウムは食塩過剰摂取の血圧上昇などの作用に拮抗している可能性がある。食品加工の際にナトリウムが添加されカリウムが失われていくことから、加工食品が汎用されている先進国では食塩の摂取が増え、カリウムの摂取が減る傾向にあり、カリウムの積極的摂取を推奨すべきである。最近発表された WHO のガイドライン<sup>46)</sup>では、カリウム摂取量 90 mmol (3,510 mg) / 日以上を推奨しており、WHO が行ったメタ・アナリシスにおいて 90~120 mmol/日のカリウム摂取量で有意の低下を来したことを根拠としている。なお、腎障害を伴う人は軽症であっても高カリウム血症を来し得るので注意が必要であり、特に腎障害を有する人ではカリウムの積極的摂取は避けるべきである。

## 2-5. カルシウム

カルシウムも DASH 食<sup>7,39)</sup>の主要な栄養素の一つである。アメリカの古典的な疫学研究<sup>47)</sup>を始めとする多くの疫学研究<sup>48,49)</sup>で、血圧はカルシウム摂取量の増加に伴い低下することが示されている。介入試験でも軽度の降圧が指摘されており、van Mierlo らのメタ・アナリシス<sup>50)</sup>では、平均 1,200 mg/日のカルシウム摂取量で有意の降圧を来すことが示されている。Dickinson らのメタ・アナリシス<sup>51)</sup>でも、カルシウムの有意の降圧作用は示されているが、カルシウム補給による介入試験は質のよくないものもあり、科学的根拠は十分とは言えないと指摘されている。

## 2-6. マグネシウム

マグネシウムも DASH 食<sup>7,39)</sup>の主要な栄養素の一つである。Rotterdam 研究<sup>52)</sup>では、100 mg/日の摂取量増加は有意の降圧を伴うことが示されている。Kass らの介入試験のメタ・アナリシス<sup>53)</sup>では、平均 410 mg/日のマグネシウム補充で軽度の降圧を認めているが、降圧効果を証明できなかったメタ・アナリシス<sup>54,55)</sup>もある。この中で最も多くの試験を用いている Dickinson らの報告<sup>55)</sup>（平均 8 週間の 105 の研究を扱い、対象者の人数は 6,805 人）には、マグネシウムの介入試験には質に問題のあるものが少なくないとの指摘もある。

## 2-7. n-3 系脂肪酸

魚油由来の n-3 系脂肪酸（エイコサペンタエン酸（EPA）、ドコサヘキサエン酸（DHA）、ドコサペンタエン酸（DPA）など）は軽度の降圧作用の報告があり、高血圧患者では積極的摂取が推奨される。INTERMAP に基づく報告<sup>56)</sup>などの多くの観察研究で n-3 系多価不飽和脂肪酸の摂取量が多い人は血圧が低いことが示されている。また、EPA、DHA、DPA の総和の血中レベルが高い人は血圧が低いという報告もある<sup>57)</sup>。介入研究でも、正常高値血圧の高トリグリセリド血症患者に 85% 以上の EPA と DHA（比率は 0.9 : 1.5）を含む多価不飽和脂肪酸 2 g/日を 12 か月間投与すると、軽度の降圧を認めた<sup>58)</sup>。介入試験のメタ・アナリシス<sup>59)</sup>では中央値 3.7 g/日の魚油の投与で有意の降圧を認めた。特に、45 歳以上、収縮期/拡張期血圧が 140/90 mmHg 以上の人で、その効果は顕著であった。有意の降圧効果を発揮するには 3 g/日以上的大量の魚油の摂取が必要であり<sup>60)</sup>、魚油のみでの降圧は困難と考えられ、他の食事性因子との組合せも留意する必要がある。

n-3 系脂肪酸には、脈波伝導速度（PWV）や動脈コンプライアンスの改善効果<sup>61)</sup>、血流依存性血管拡張反応改善効果<sup>62)</sup>についてメタ・アナリシスで報告されている。これらの成績は、降圧メカニズムを示唆するのみでなく、心血管病リスク改善作用を期待させるものである。実際、我が国における一般集団を対象にした JPHC 研究<sup>63)</sup>で、魚の摂取量が多い人ほど心筋梗塞発症が少ないことが報告されている。疫学研究で心不全リスクの低下効果（JACC 研究<sup>64)</sup>）、脳卒中リスク改善効果<sup>65)</sup>も示されている。しかし、欧米の n-3 系脂肪酸の介入試験では心血管病リスク改善効果を証明できなかったものも少なくない（ORIGIN 研究<sup>66)</sup>、Risk and Prevention 研究<sup>67)</sup>）。いずれも n-3 系脂肪酸 1 g/日をオリーブ油約 1 g/日を対象として比較している。また、最近報告された n-3 系脂肪酸の心血管病二次予防に関するメタ・アナリシスでも、有効性を示すことはできなかった<sup>68)</sup>。これに対して、スタチン製剤を投与中の高コレステロール血症患者に高純度 EPA 製剤（1,800 mg/日）の効果を見た我が国における介入試験である JELIS 研究<sup>69)</sup>では、EPA 投与群は冠動脈疾患罹患率の減少、脳卒中再発の減少を認めた。ORIGIN 研究<sup>66)</sup>、Risk and Prevention 研究<sup>67)</sup>と JELIS 研究<sup>69)</sup>は n-3 系脂肪酸の種類・量などに加えて、対象者の特徴、対照治療群の設定も異なるので、n-3 系脂肪酸の心血管病リスクに対する作用については更なる検討が必要である。

## 2-8. 食物繊維

食物繊維は軽度の降圧効果を示すという報告がある。観察研究<sup>70)</sup>では若年女性において、食物繊維摂取量の増加は 1 SD（7.10 g/日）ごとに僅かであるが有意の血圧低下を認めた。介入試験のメタ・アナリシス<sup>71)</sup>でも平均 10.7 g/日の摂取量の増大で収縮期血圧は低下傾向、拡張期血圧は有意に低下した。ただ、このメタ・アナリシスに用いた研究は小規模のものも多く、今後の更なる検討が必要である。なお、心血管病を有さない 1 型糖尿病患者を対象とした観察研究である EURO-DIAB 研究<sup>72)</sup>において、食物繊維摂取量は血圧に対する影響は認めないものの、その摂取量増加に伴い、心血管病の有意の抑制を認めた。特に、水溶性食物繊維でその効果が大きかった。

## 2-9. 脂質

降圧効果を有する食事パターンとして知られている DASH 食<sup>7,39)</sup>は、飽和脂肪酸とコレステロールが少ない。すなわち、単独での影響力は大きくないかもしれないが、飽和脂肪酸とコレステロールは血圧を上げる方向に作用する可能性がある。また、30 歳以上の 120~159/80~99 mmHg の患

者を対象にした OmniHeart 研究<sup>73)</sup> では、食事の炭水化物の一部を不飽和脂肪酸で置き換えた場合の影響も見ているが、炭水化物が豊富な食事に比べて不飽和脂肪酸が豊富な食事の方が軽度の血圧低下を認めている（1日の摂取エネルギーが2,100 kcalの場合、炭水化物が豊富な食事は炭水化物58%、脂肪酸27%（飽和脂肪酸6%、一価不飽和脂肪酸13%、多価不飽和脂肪酸8%）、たんぱく質15%、不飽和脂肪酸が豊富な食事は炭水化物48%、脂肪酸37%（飽和脂肪酸6%、一価不飽和脂肪酸21%、多価不飽和脂肪酸10%）、たんぱく質15%）ので、不飽和脂肪酸も降圧作用を有する可能性がある。

## 2-10. たんぱく質

たんぱく質は、軽度の降圧効果を有する。OmniHeart 研究<sup>73)</sup> では、食事の炭水化物の一部をたんぱく質で置き換えると、軽度であるが有意の降圧を認めた（1日の摂取エネルギーが2,100 kcalの場合、炭水化物が豊富な食事は炭水化物58%、脂肪酸27%、たんぱく質15%（肉5.5%、乳製品4%、植物性5.5%）、たんぱく質が豊富な食事は炭水化物48%、脂肪酸27%、たんぱく質25%（肉9%、乳製品4%、植物性12%））。この研究では特に植物性たんぱく質の増加の程度が大きかった。未治療で120～159/80～99 mmHgの患者を対象にした PREMIER 研究のサブ解析<sup>74)</sup> でも、植物性たんぱく質の摂取量増加が18か月後の高血圧リスクを減らしたという。同様の血圧レベルの患者で、40 g/日の大豆たんぱく又は40 g/日の乳たんぱくの負荷は40 g/日の炭水化物負荷（コントロール）に比べて、収縮期血圧の軽度の減少を来したという報告もある<sup>75)</sup>。大豆たんぱくの降圧効果についてはメタ・アナリシス<sup>76)</sup> もあり、大豆たんぱくの中央値30 g/日で有意の血圧低下を来したことが示されている。乳製品や低脂肪乳製品は、疫学研究のメタ・アナリシスで高血圧リスクを抑えることが示されており<sup>77)</sup>、発酵乳製品の介入試験のメタ・アナリシス<sup>78)</sup> でも有意の降圧効果を認めた（ただし、介入試験の質に難ありという）。いずれにせよ、その作用は軽微である。したがって、たんぱく質は、他の食事性因子との組合せも考えて、バランスよく摂取すべきである。

## 2-11. 炭水化物

食事の炭水化物の一部をたんぱく質や不飽和脂肪酸で置き換えると血圧が下がるという OmniHeart 研究<sup>73)</sup> の結果は、見方を変えると炭水化物が血圧を上げる傾向にあるということになり得る。観察研究<sup>70)</sup> では、思春期女子においてグリセミック・インデックス、グリセミック負荷、炭水化物摂取量、糖類摂取量、果糖の摂取量は血圧上昇と正の相関を示したという報告があるので、炭水化物（特にグリセミック・インデックスの高い糖質）の摂取は血圧を上げる可能性がある。

## 2-12. 栄養素の複合的な摂取

単体で降圧効果が弱いあるいは不確かな栄養素でも、組み合わせて摂取することによって有意の降圧効果を示すことが指摘されている。野菜、果物、低脂肪乳製品が豊富な食事パターンである DASH 食<sup>7,39)</sup> は飽和脂肪酸とコレステロールが少なく、カリウム、カルシウム、マグネシウム、食物繊維が多いが、降圧効果のエビデンスがあり、多くの高血圧治療ガイドラインで取り上げられている。DASH 食は、減塩との組合せでも相乗的な作用を有している<sup>7)</sup>。類似の食事パターンとして地中海ダイエット<sup>79)</sup> があるが、降圧効果のエビデンスには乏しい。TONE<sup>5,9)</sup> では減塩と減量を組み合わせると降圧や心血管病予防が増強される可能性が示されている。また、PREMIER 研

究<sup>80)</sup>では減塩・減量・運動・節酒にさらに DASH 食を組み合わせると、より降圧を来すことが報告されている。したがって、食事の改善を含めた生活習慣の改善は複合的に行うことが推奨される。

## 参考文献

- 1) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会. 高血圧治療ガイドライン 2014 (JSH2014). 日本高血圧学会 2014 ; 31-38.
- 2) Dahl LK, Love RA. Evidence for relationship between sodium (chloride) intake and human essential hypertension. *AMA Arch Intern Med* 1954; **94**: 525-31.
- 3) Intersalt Cooperative Research Group. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. *BMJ* 1988; **297**: 319-28.
- 4) The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. The effects of non-pharmacologic interventions on blood pressure of persons with high normal levels: Results of the Trials of Hypertension Prevention, Phase I. *JAMA* 1992; **267**: 1213-20.
- 5) Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, *et al.* Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE). TONE Collaborative Research Group. *JAMA* 1998; **279**: 839-46.
- 6) He J, Whelton PK, Appel LJ, *et al.* Long-term effects of weight loss and dietary sodium reduction on incidence of hypertension. *Hypertension* 2000; **35**: 544-9.
- 7) 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.
- 8) The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. Effects of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high-normal blood pressure. The Trials of Hypertension Prevention, Phase II. *Arch Intern Med* 1997; **157**: 657-67.
- 9) Espeland MA, Whelton PK, Kostis JB, *et al.* Predictors and mediators of successful long-term withdrawal from antihypertensive medications. TONE Cooperative Research Group. Trial of Nonpharmacologic Interventions in the Elderly. *Arch Fam Med* 1999; **8**: 228-36.
- 10) Ito K, Kuroda K, Tsuchiya M, *et al.* Gradient salt reduction and its antihypertensive effect in patients with essential hypertension. *Magnesium* 1982; **1**: 224-31.
- 11) He FJ, MacGregor GA. Effect of modest salt reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized trials. Implications for public health. *J Hum Hypertens* 2002; **16**: 761-70.
- 12) Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, *et al.* Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2006; **24**: 215-33.
- 13) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会. 高血圧治療ガイドライン 2014 (JSH2014). 日本高血圧学会 2014 ; 39-49.
- 14) Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, *et al.*; American Heart Association Strategic Planning Task Force and Statistics Committee. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's strategic Impact Goal through 2020 and beyond. *Circulation* 2010; **121**: 586-613.
- 15) WHO. Guideline: Sodium intake for adults and children. Geneva, World Health Organization (WHO). 2012; 1-46.
- 16) Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Water, Potassium, Sodium, Chloride, and Sulfate. National Academy Press. Washington D.C. 2005.

- 17) Institute of Medicine. Sodium intake in populations: Assessment of evidence. [参照日：2013年12月10日] Available from: <http://www.iom.edu/sodiumconsequences>
- 18) 日本腎臓学会. エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2013. 日本腎臓学会誌 2013; 55: 585-860.
- 19) Graudal NA, Hubeck-Graudal T, Jurgens G. Effects of Low-Sodium Diet vs. High-Sodium Diet on Blood Pressure, Renin, Aldosterone, Catecholamines, Cholesterol, and Triglyceride (Cochrane Review). *Am J Hypertens* 2012; 25: 1-15.
- 20) Stolarz-Skrzypek K, Kuznetsova T, Thijs L, *et al.*; European Project on Genes in Hypertension (EPOGH) Investigators. Fatal and nonfatal outcomes, incidence of hypertension, and blood pressure changes in relation to urinary sodium excretion. *JAMA* 2011; 305: 1777-85.
- 21) O'Donnell MJ, Yusuf S, Mente A, *et al.* Urinary sodium and potassium excretion and risk of cardiovascular events. *JAMA* 2011; 306: 2229-38.
- 22) Strazzullo P, D'Elia L, Kandala NB, *et al.* Salt intake, stroke, and cardiovascular disease: meta-analysis of prospective studies. *BMJ* 2009; 339: b4567.
- 23) 安東克之, 河原崎宏雄, 三浦克之, 他. 食塩と高血圧・心血管疾患. 日本高血圧学会減塩委員会報告 2012 年版. 日本高血圧学会, 東京 2012; 1-26.
- 24) Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E, *et al.* Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). *BMJ* 2007; 334: 885-8.
- 25) He FJ, MacGregor GA. Salt reduction lowers cardiovascular risk: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2011; 378: 380-2.
- 26) Saitoh S, Takagi S, Takahashi H, *et al.* Epidemiology of obesity: an epidemiological study in rural communities of Hokkaido, Japan. *Intern Med* 1999; 38: 195-7.
- 27) Kawamura M, Adachi T, Nakajima J, *et al.* Factors that affect calorie-sensitive and calorie-insensitive reduction in blood pressure during short-term calorie restriction in overweight hypertensive women. *Hypertension* 1996; 27: 408-13.
- 28) Hinojosa MW, Varela JE, Smith BR, *et al.* Resolution of systemic hypertension after laparoscopic gastric bypass. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 793-7.
- 29) Siebenhofer A, Jeitler K, Berghold A, *et al.* Long-term effects of weight-reducing diets in hypertensive patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 7: CD008274.
- 30) Mertens IL, Van Gaal LF. Overweight, obesity, and blood pressure: the effects of modest weight reduction. *Obes Res* 2000; 8: 270-8.
- 31) Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, *et al.* Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2007; 116: 39-48.
- 32) 日本肥満学会肥満症診断基準検討委員会. 肥満症診断基準 2011. 肥満研究 2011; 17 (臨時増刊号).
- 33) Nakamura K, Okamura T, Hayakawa T, *et al.*; NIPPON DATA90 Research Group. The proportion of individuals with alcohol-induced hypertension among total hypertensives in a general Japanese population: NIPPON DATA90. *Hypertens Res* 2007; 30: 663-8.
- 34) Kawano Y, Abe H, Kojima S, *et al.* Acute depressor effect of alcohol in patients with essential hypertension. *Hypertension* 2007; 20: 219-26.
- 35) Puddey IB, Beilin LJ, Vandongen R. Regular alcohol use raises blood pressure in treated hypertensive subjects. A randomised controlled trial. *Lancet* 1987; 1: 647-51.

- 36) Ueshima H, Mikawa K, Baba S, *et al.* Effect of reduced alcohol consumption on blood pressure in untreated hypertensive men. *Hypertension* 1993; **21**: 248–52.
- 37) Xin X, He J, Frontini MG, *et al.* Effects of alcohol reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2001; **38**: 1112–7.
- 38) Higashiyama A, Okamura T, Watanabe M, *et al.* Alcohol consumption and cardiovascular disease incidence in men with and without hypertension: the Suita study. *Hypertens Res* 2013; **36**: 58–64.
- 39) 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**: 1117–24.
- 40) Cappuccio FP, MacGregor GA. Does potassium supplementation lower blood pressure? A meta-analysis of published trials. *J Hypertens* 1991; **9**: 465–73.
- 41) Whelton PK, He J, Cutler JA, *et al.* Effects of oral potassium on blood pressure. Meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *JAMA* 1997; **277**: 1624–32.
- 42) Dickinson HO, Nicolson DJ, Campbell F, *et al.* Potassium supplementation for the management of primary hypertension in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; **19**: CD004641.
- 43) Aburto NJ, Hanson S, Gutierrez H, *et al.* Effect of increased potassium intake on cardiovascular risk factors and disease: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2013; **346**: f1378.
- 44) Fujita T, Ando K. Hemodynamic and endocrine changes associated with potassium supplementation in sodium-loaded hypertensives. *Hypertension* 1984; **6**: 184–92.
- 45) Yang Q, Liu T, Kuklina EV, *et al.* Sodium and potassium intake and mortality among US adults: prospective data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2011; **171**: 1183–91.
- 46) Geneva, World Health Organization (WHO). WHO. Guideline: Potassium intake for adults and children. 2012; 1–42.
- 47) MacCarron DA, Morris CD, Henry HJ, *et al.* Blood pressure and nutrient intake in the United States. *Science* 1984; **224**: 1392–8.
- 48) Wang L, Manson JE, Buring JE, *et al.* Dietary intake of dairy products, calcium, and vitamin D and the risk of hypertension in middle-aged and older women. *Hypertension*. 2008; **51**: 1073–9.
- 49) Ruidavets JB, Bongard V, Simon C, *et al.* Independent contribution of dairy products and calcium intake to blood pressure variations at a population level. *J Hypertens* 2006; **24**: 671–81.
- 50) van Mierlo LA, Arends LR, Streppel MT, *et al.* Blood pressure response to calcium supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hum Hypertens* 2006; **20**: 571–80.
- 51) Dickinson HO, Nicolson DJ, Cook JV, *et al.* Calcium supplementation for the management of primary hypertension in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; **19**: CD004639.
- 52) Geleijnse JM, Witteman JC, den Breeijen JH, *et al.* Dietary electrolyte intake and blood pressure in older subjects: the Rotterdam Study. *J Hypertens* 1996; **14**: 737–41.
- 53) Kass L, Weekes J, Carpenter L. Effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis. *Eur J Clin Nutr* 2012; **66**: 411–8.
- 54) Mizushima S, Cappuccio FP, Nichols R, *et al.* Dietary magnesium intake and blood pressure: a qualitative overview of the observational studies. *J Hum Hypertens* 1998; **12**: 447–53.
- 55) Dickinson HO, Nicolson DJ, Campbell F, *et al.* Magnesium supplementation for the management of essential hypertension in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; **19**: CD004640.

- 56) Ueshima H, Stamler J, Elliott P, *et al.*; INTERMAP Research Group. Food omega-3 fatty acid intake of individuals (total, linolenic acid, long-chain) and their blood pressure: INTERMAP study. *Hypertension* 2007; **50**: 313-9.
- 57) Virtanen JK, Nyantika AN, Kauhanen J, *et al.* Serum long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids, methylmercury and blood pressure in an older population. *Hypertens Res* 2012; **35**: 1000-4.
- 58) Cicero AF, Derosa G, Di Gregori V, *et al.* Omega 3 polyunsaturated fatty acids supplementation and blood pressure levels in hypertriglyceridemic patients with untreated normal-high blood pressure and with or without metabolic syndrome: a retrospective study. *Clin Exp Hypertens* 2010; **32**: 137-44.
- 59) Geleijnse JM, Giltay EJ, Grobbee DE, *et al.* Blood pressure response to fish oil supplementation: metaregression analysis of randomized trials. *J Hypertens* 2002; **20**: 1493-9.
- 60) Cabo J, Alonso R, Mata P. Omega-3 fatty acids and blood pressure. *Br J Nutr* 2012; **107**: S195-200.
- 61) Pase MP, Grima NA, Sarris J. Do long-chain n-3 fatty acids reduce arterial stiffness? A meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr* 2011; **106**: 974-80.
- 62) Xin W, Wei W, Li X. Effect of fish oil supplementation on fasting vascular endothelial function in humans: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2012; **7**: e46028.
- 63) Iso H, Kobayashi M, Ishihara J, *et al.*; JPHC Study Group. Intake of fish and n3 fatty acids and risk of coronary heart disease among Japanese: the Japan Public Health Center-Based (JPHC) Study Cohort I. *Circulation* 2006; **113**: 195-202.
- 64) Yamagishi K, Iso H, Date C, *et al.*; Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk Study Group. Fish, omega-3 polyunsaturated fatty acids, and mortality from cardiovascular diseases in a nationwide community-based cohort of Japanese men and women the JACC (Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk) Study. *J Am Coll Cardiol* 2008; **52**: 988-96.
- 65) Iso H, Rexrode KM, Stampfer MJ, *et al.* Intake of fish and omega-3 fatty acids and risk of stroke in women. *JAMA* 2001; **285**: 304-12.
- 66) ORIGIN Trial Investigators, Bosch J, Gerstein HC, Dagenais GR, *et al.* n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; **367**: 309-18.
- 67) Risk and Prevention Study Collaborative Group, Roncaglioni MC, Tombesi M, Avanzini F, *et al.* n-3 fatty acids in patients with multiple cardiovascular risk factors. *N Engl J Med* 2013; **368**: 1800-8.
- 68) Kwak SM, Myung SK, Lee YJ, *et al.*; Korean Meta-analysis Study Group. Efficacy of omega-3 fatty acid supplements (eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid) in the secondary prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Arch Intern Med* 2012; **172**: 686-94.
- 69) Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, *et al.*; Japan EPA lipid intervention study (JELIS) Investigators. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007; **369**: 1090-8.
- 70) Gopinath B, Flood VM, Rochtchina E, *et al.* Influence of high glycemic index and glycemic load diets on blood pressure during adolescence. *Hypertension* 2012; **59**: 1272-7.
- 71) Whelton SP, Hyre AD, Pedersen B, *et al.* Effect of dietary fiber intake on blood pressure: a

- meta-analysis of randomized, controlled clinical trials. *J Hypertens* 2005; **23**: 475-81.
- 72) Schoenaker DA, Toeller M, Chaturvedi N, *et al.*; EURODIAB Prospective Complications Study Group. Dietary saturated fat and fibre and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality among type 1 diabetic patients: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetologia* 2012; **55**: 2132-41.
  - 73) Appel LJ, Sacks FM, Carey VJ, *et al.*; OmniHeart Collaborative Research Group. Effects of protein, monounsaturated fat, and carbohydrate intake on blood pressure and serum lipids: results of the OmniHeart randomized trial. *JAMA*. 2005; **294**: 2455-64.
  - 74) Wang YF, Yancy WS Jr, Yu D, *et al.* The relationship between dietary protein intake and blood pressure: results from the PREMIER study. *J Hum Hypertens* 2008; **22**: 745-54.
  - 75) He J, Wofford MR, Reynolds K, *et al.* Effect of dietary protein supplementation on blood pressure: a randomized, controlled trial. *Circulation* 2011; **124**: 589-95.
  - 76) Dong JY, Tong X, Wu ZW, *et al.* Effect of soya protein on blood pressure: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr* 2011; **106**: 317-26.
  - 77) Soedamah-Muthu SS, Verberne LD, Ding EL, *et al.* Dairy consumption and incidence of hypertension: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Hypertension* 2012; **60**: 1131-7.
  - 78) Usinger L, Reimer C, Ibsen H. Fermented milk for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; **4**: CD008118.
  - 79) Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, *et al.*; PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013; **368**: 1279-90.
  - 80) Appel LJ, Champagne CM, Harsha DW, *et al.*; Writing Group of the PREMIER Collaborative Research Group. Effects of comprehensive lifestyle modification on blood pressure control: main results of the PREMIER clinical trial. *JAMA* 2003; **289**: 2083-93.