

# Ingestão de água mineral natural gasocarbónica hipersalina e pressão arterial [12]

Alejandro Santos<sup>1,2</sup>, Maria João Martins<sup>1</sup>, João Tiago Guimarães<sup>1,3</sup>, Milton Severo<sup>4</sup>, Isabel Azevedo<sup>1</sup>

1. Serviço de Bioquímica (U38/FCT), Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal
2. Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação, Universidade do Porto, Porto, Portugal
3. Departamento de Patologia Clínica, Hospital de São João, Porto, Portugal
4. Serviço de Epidemiologia, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal

**Rev Port Cardiol 2010; 29 (02): 159-172**

## RESUMO

**Introdução:** Está bem estabelecida a relação entre a ingestão de cloreto de sódio e a hipertensão arterial. Por outro lado, nos países industrializados as águas minerais lisas e gasocarbónicas constituem uma fonte importante de líquidos sem valor calórico associado. O conteúdo em minerais destas águas apresenta grande variabilidade, muitas delas possuindo quantidades substanciais de sódio. No entanto, algumas dessas águas contêm quantidades elevadas de bicarbonato em detrimento do cloreto como o anião associado ao catião sódio. Parece bem estabelecido que o efeito do sódio na pressão arterial dependerá do anião que lhe está associado, sendo que o efeito pressor do bicarbonato de sódio é muito menor que o de quantidades equivalentes de cloreto de sódio. Com este trabalho pretendeu-se avaliar o efeito da ingestão de uma água mineral natural gasocarbónica com elevado teor de sódio e bicarbonato (Água das Pedras<sup>®</sup>) na pressão arterial de indivíduos normotensos.

**População e métodos:** Neste estudo cruzado, não cego, foram avaliados 17 indivíduos (9 ♀ e 8 ♂, 24-53 anos de idade, mediana do índice de massa corporal (IMC) <23), divididos de forma aleatória em dois grupos, que ingeriram 500 mL/dia de Água das

## ABSTRACT

### Sodium-rich carbonated natural mineral water ingestion and blood pressure

**Introduction:** There is a strong positive correlation between sodium chloride intake and hypertension. In industrialized countries the ingestion of carbonated and non-carbonated mineral water is an important source of calorie-free fluids. The mineral content of these waters varies greatly, with many brands containing high levels of sodium. However, some mineral waters contain greater amounts of bicarbonate instead of chloride as the anion associated with the sodium cation. This is relevant because it is well established that the effect of sodium on blood pressure depends on the corresponding anion. Additionally the pressor effect of sodium bicarbonate is much lower than that of equivalent amounts of sodium chloride. The aim of our work was to evaluate the effect of ingesting a sodium-rich carbonated mineral water (Água das Pedras<sup>®</sup>) on blood pressure values in normotensive individuals.

**Methods:** This crossover, non-blinded study evaluated 17 individuals (9 female and 8 male), aged 24-53 years, median body mass index (BMI) <23, randomly allocated in two

Pedras® ou Água Vitalis®. Cada ramo do estudo teve a duração de 7 semanas com 6 semanas de *wash-out* entre os ramos. Semanalmente mediram-se o peso, estatura, a pressão arterial sistólica e diastólica. No início e final de cada ramo do estudo colheram-se urinas de 24 horas para avaliar sódio, potássio e pH. Os grupos foram comparados usando o modelo de efeitos mistos ( $p < 0,05$ ). Para a análise da excreção de electrólitos usou-se o teste de Wilcoxon.

*Resultados:* Não se observaram diferenças na pressão arterial com qualquer dos tratamentos em relação aos valores basais, nem entre os tratamentos com os dois tipos de água. Apesar de todos os participantes serem normotensos, os valores de pressão arterial eram, à partida, superiores nos indivíduos de IMC mais elevado, comprovando-se a existência duma correlação positiva, estatisticamente significativa, entre o IMC e a pressão arterial.

*Discussão e conclusões:* A ingestão diária de 500 mL de Água das Pedras® não teve efeito na pressão arterial. Schorr e colaboradores observaram que a ingestão de uma água rica em bicarbonato de sódio (1,5 L/dia) teve efeitos hipotensores numa população normotensa idosa.

Contudo, antes duma generalização universal destes resultados, deverá fazer-se um estudo em indivíduos hipertensos, mais sensíveis ao sal, dado que alguns desses indivíduos respondem com aumento da tensão arterial ao sódio mesmo quando administrado na forma de bicarbonato.

**Palavra chave:**

Pressão arterial; Água mineral gasocarbónica hipersalina.

groups, ingesting 500 ml/day of Água das Pedras® or Água Vitalis®. Each arm of the study lasted 7 weeks, with 6 weeks of wash-out between them. Twenty-four hour urinary samples were collected at the beginning and end of each arm to determine pH and sodium and potassium excretion. Blood pressure and body weight were measured weekly throughout the study. A mixed-effects model was used to compare groups ( $p < 0.05$ ). The Wilcoxon test was used to analyze electrolyte excretion.

*Results:* No differences were observed in blood pressure values between treatments or from baseline values. We found a positive correlation between BMI and blood pressure.

*Discussion and conclusions:* The daily ingestion of 500 ml of Água das Pedras® had no effect on blood pressure. A study by Schorr and co-workers found that the ingestion of bicarbonate-rich water (1.5 l/day) had hypotensive effects in an elderly population. However, these results should be verified in hypertensive subjects, who are more likely to be salt sensitive, since in some of these individuals blood pressure rises even when sodium is ingested as sodium bicarbonate.

**Key words:**

Blood pressure; Sodium-rich carbonated natural mineral water

## INTRODUÇÃO

O conhecimento das propriedades benéficas de certas águas data do tempo de Hipócrates e muitas delas são usadas, por razões de saúde, desde a antiguidade. A escassez de estudos científicos sobre os efeitos das águas minerais condicionou, ao longo das últimas décadas, alguma perda de interesse relativamente a este tema por parte da medicina convencional. Recentemente tem-se observado um crescente interesse nestes valiosos recursos que resulta de razões ambientais, sócio-culturais, económicas, novos problemas de saúde e à evolução das atitudes científicas perante o tema.

A atenção da ciência tem-se centrado principalmente no valor biológico dos minerais presentes nas águas em relação com a saúde óssea<sup>(1-3)</sup>. A hipótese de que águas ricas em cálcio e magnésio protegem a massa óssea foi demonstrada em vários trabalhos<sup>(1-7)</sup>, tendo-se observado efeito protector adicional da carga alcalina dessas águas<sup>(2, 8)</sup>.

Uma outra área de interesse é a da saúde cardiovascular. Em 1999 Capurso e colaboradores<sup>(9)</sup> demonstraram que a ingestão de uma água mineral condicionava redução dos níveis de colesterol plasmático em doentes com hipercolesterolemia. O grupo de Schoppen e colaboradores<sup>(10-12)</sup> deu um forte contributo sobre os efeitos da ingestão de uma água mineral natural gasocarbónica hipersalina em vários parâmetros da síndrome metabólica e de risco cardiovascular. Existem também vários trabalhos de investigação experimental sobre os papéis protectores da ingestão de água mineral<sup>(13-15)</sup> ou de minerais<sup>(16-19)</sup> da síndrome metabólica. Estudos epidemiológicos de várias regiões do mundo mostram uma correlação inversa entre a dureza da água potável e as doenças cardiovasculares<sup>(20-23)</sup>, contudo um trabalho recente parece não suportar esta tese<sup>(29)</sup>.

Tendo em consideração a escassez de micronutrientes minerais na dieta ocidental actual, a ingestão de água mineral pode constituir uma valiosa fonte destes micronutrientes.

## INTRODUCTION

Knowledge of the beneficial properties of certain waters dates back to Hippocrates, many of them having been used for health reasons since ancient times. The scarcity of scientific studies of the effects of mineral waters has led to a certain lack of interest on the part of mainstream medicine in recent decades. However, a number of reasons, ranging from changing environmental, cultural and socio-economic conditions, to new health problems, and evolving scientific attitudes, changing from strict reductionism to consideration of complexity, are stimulating a growing interest in these valuable resources.

Most scientific attention has been given to the putative biological value of minerals present in the waters for bone health<sup>(1-3)</sup>. Mineral waters rich in calcium and magnesium have been shown, as hypothesized, to protect bone<sup>(1-7)</sup> with additional effects due to the water alkali load also having been demonstrated<sup>(2, 8)</sup>.

Another area of interest is that of cardiovascular health. In 1999 Capurso et al<sup>(9)</sup> showed that ingestion of a mineral water led to decreased cholesterol levels in patients with hypercholesterolemia. A much more extensive contribution on the effect of a sodium-rich carbonated mineral water on various parameters of the metabolic syndrome and cardiovascular risk factors came from the group of Schoppen and co-workers<sup>(10-12)</sup>. There are also experimental research papers on the protective effects both of mineral water<sup>(13-15)</sup> and of minerals<sup>(16-19)</sup> on the metabolic syndrome.

Epidemiological studies from various parts of the world show an inverse relationship between hardness of drinking water and cardiovascular diseases<sup>(20-23)</sup>, although a recent publication does not support this association<sup>(29)</sup>.

Taking into consideration the lack of mineral micronutrients in present western diets, mineral waters may constitute a valuable source of these micronutrients.

Given that mineral waters from different origins are different in both the concentration of each mineral and their relative proportions,

Sabendo que águas minerais de diversas origens são sempre diferentes no seu conteúdo em minerais e na proporção relativa entre os mesmos e, por outro lado, conhecendo a preocupação das autoridades de saúde sobre o potencial efeito pressor do sódio, um elemento frequentemente presente neste tipo de águas, desenvolvemos um ensaio cruzado sobre o efeito da ingestão de uma água mineral do norte de Portugal (Água das Pedras®) na pressão arterial de um grupo de indivíduos normotensos de ambos os géneros, tendo como controlo a ingestão de uma água hipomineralizada (água Vitalis®).

## POPULAÇÃO E MÉTODOS

Foram incluídos no estudo 17 indivíduos (9 mulheres e 8 homens), entre os 24 e os 53 anos de idade, recrutados no Serviço de Bioquímica e no Instituto de Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. Os critérios de inclusão foram uma pressão arterial sistólica/diastólica inferior a 140/90 mmHg. Os critérios de exclusão foram doença crónica (cardíaca, hepática, renal, diabetes *mellitus*), gravidez e consumo de suplementos minerais. Para caracterizar a ingestão nutricional e o valor energético da dieta dos participantes no período basal foi utilizado um questionário semi-quantitativo de frequência alimentar validado, referente ao período dos 12 meses antecedentes<sup>(30)</sup>.

### Avaliação antropométrica e medição da pressão arterial

O peso corporal, a estatura e a pressão arterial sistólica/diastólica foram avaliados pelo mesmo investigador no início e final de cada período de intervenção. O índice de massa corporal (IMC) também foi calculado. A pressão arterial foi medida semanalmente (3 vezes por visita) pelo método oscilométrico utilizando um monitor automático (Omron 705IT, Omron Corporation, Kyoto, Japan) após 5 minutos de repouso<sup>(31)</sup>. Os valores de pressão arterial obtidos resultam da média das 3 leituras.

together with the concern of medical authorities on the potential hypertensive effect of sodium, which is frequently present in such waters, we performed a crossover clinical study on the effect of a mineral water from northern Portugal on blood pressure in a group of young normotensive adults of both genders, comparing it with the ingestion of a control, low-mineral water.

## METHODS

A group of 17 subjects (9 women and 8 men), aged 24-53 years, were recruited from the Biochemistry and Pharmacology Departments of the Faculty of Medicine of Porto University. The inclusion criterion was systolic/diastolic blood pressure below 140/90 mmHg. None of the subjects had any chronic disease (heart, liver, kidney, diabetes mellitus), were pregnant or consumed mineral supplements. A previously validated online food frequency questionnaire was used to characterize subjects' energy and nutrient intake during the previous 12 months<sup>(30)</sup>.

### Anthropometric and blood pressure measurements

At the beginning and end of each intervention period, weight, height, and systolic and diastolic blood pressures were measured by the same researcher. BMI was also calculated. Blood pressure was measured using a validated automated oscillometric upper arm blood pressure monitor (Omron 705IT, Omron Corporation, Kyoto, Japan) after 5 minutes of supine rest<sup>(31)</sup>. The blood pressure values obtained are the mean of three recordings.

### Urine samples

At the beginning and end of each intervention period, 24-hour urine samples were collected and pH and sodium and potassium concentrations were determined. Urine sodium and potassium were measured with an Olympus AU5400 automated clinical chemistry analyzer (Olympus Portugal) using ion-selective electrodes. The analytical ranges (in

### Amostras de urina

Foram realizadas colheitas de urina de 24 horas no início e final de cada período de intervenção para determinação do pH urinário e da excreção urinária de sódio e potássio. O sódio e potássio urinários foram medidos com um analisador automático de química clínica Olympus AU5400 (Olympus Portugal) utilizando para o efeito os eléctrodos adequados. Os limites analíticos (mmol/L) foram para o sódio (10-400) e para o potássio (2-200). O pH urinário foi medido com um analisador automático de tiras-teste Aution-Max (Menarini Diagnósticos Portugal).

A ingestão diária de sal foi estimada a partir da excreção urinária de sódio assumindo que todo o sódio ingerido tinha sido sob a forma de cloreto de sódio.

### Intervenção

Este foi um estudo cruzado no qual os participantes foram distribuídos de forma aleatória por dois grupos aos quais foram fornecidos dois tipos de água diferentes. Uma água mineral natural gasocarbónica hipersalina (Água das Pedras®) e a outra uma água mineral hipossalina (água Vitalis®). A composição das águas usadas no estudo está descrita no Quadro I.

mmol/l) were 10-400 for sodium and 2-200 for potassium. Urine pH was measured using an Aution Max automated urine test-strip analyzer (Menarini Diagnósticos Portugal).

Daily salt intake was estimated from 24-hour urinary sodium excretion on the assumption that all sodium ingested was in the form of sodium chloride.

### Intervention

This was a crossover intervention in which participants were randomly divided into two groups to which two different waters were supplied, one a hypersaline carbonated natural mineral water (Água das Pedras®) and the other a hyposaline natural water (Vitalis®). The main composition characteristics of both Água das Pedras® and Vitalis® can be seen in *Table I*.

The two waters were so different in composition and palatability that it was impossible to perform a blind intervention study. The subjects were asked to consume half a liter per day of a given water, 250 ml in the morning and 250 ml in the afternoon. There were no restrictions on other drinks or food ingested, but participants were asked to maintain their normal eating and drinking habits. There were no difficulties in consuming the allotted quantity of water. Each arm of the intervention last-

Quadro I. Composição da Água das Pedras® e da Água Vitalis®

	Água das Pedras®	Água Vitalis®
Mineralização total (mg/L)	3011,0	26,0
pH	6,1	4,8
Sílica (SiO <sub>2</sub> ) (mg/L)	62,0	10,0
Bicarbonato (HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ) (mg/L)	2125,0	<1,0
Cloreto (Cl <sup>-</sup> ) (mg/L)	31,0	7,0
Nitrato (NO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ) (mg/L)	0,3	1,2
Cálcio (Ca <sub>2</sub> <sup>+</sup> ) (mg/L)	103,0	0,4
Sódio (Na <sup>+</sup> ) (mg/L)	622,0	3,8
Magnésio (Mg <sub>2</sub> <sup>+</sup> ) (mg/L)	28,0	0,7

Table I. Main composition characteristics of Água das Pedras® and Vitalis® mineral waters

	Água das Pedras®	Água Vitalis®
Total mineralization (mg/l)	3011.0	26.0
pH	6.1	4.8
Silica (SiO <sub>2</sub> ) (mg/l)	62.0	10.0
Bicarbonate (HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ) (mg/l)	2125.0	<1.0
Chloride (Cl <sup>-</sup> ) (mg/l)	31.0	7.0
Nitrate (NO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ) (mg/l)	0.3	1.2
Calcium (Ca <sub>2</sub> <sup>+</sup> ) (mg/l)	103.0	0.4
Sodium (Na <sup>+</sup> ) (mg/l)	622.0	3.8
Magnesium (Mg <sub>2</sub> <sup>+</sup> ) (mg/l)	28.0	0.7

As águas usadas são tão diferentes no que toca à composição e palatabilidade que não foi possível tornar o estudo cego. Os participantes ingeriam meio litro por dia da água em estudo, 250 ml de manhã e 250 ml à tarde. Não se aplicaram quaisquer restrições relativamente a ingestão de outras bebidas ou alimentos. Contudo foi recomendado aos participantes que deveriam manter a ingestão habitual de alimentos e bebidas. Não nos foram reportadas dificuldades no consumo da quantidade de água prescrita. Cada braço da intervenção durou sete semanas. Nenhum dos participantes mudou os seus hábitos alimentares durante o estudo.

Entre cada braço do estudo os participantes tiveram seis semanas de *wash-out*.

### Análise estatística

Os dois grupos foram comparados através do Modelo de Efeitos Mistos sendo as diferenças consideradas estatisticamente significativas quando  $p < 0,05$ . Para a análise da excreção de electrólitos as comparações foram feitas com o teste de Wilcoxon para valores emparelhados.

## RESULTADOS

Os valores da ingestão nutricional e o valor energético da dieta dos participantes no período basal, de acordo com as respostas ao questionário de frequência alimentar, podem ser observados no Quadro II.

ed 7 weeks. None of the subjects changed their normal dietary habits during the trial. Between each arm of the study participants were allowed a 6-week wash-out period.

### Statistical analysis

The two groups were compared using a mixed-effects model and  $p < 0.05$  was considered statistically significant. For electrolyte excretion, comparisons were made using the Wilcoxon test for pairs.

## RESULTS

Baseline energy and nutrient intakes obtained through the food frequency questionnaire are presented in *Table II*.

Subjects' anthropometric characteristics and blood pressure at the beginning of each arm of the study are indicated in *Table III*.

Subjects' anthropometric characteristics and blood pressure at the end of each arm of the study are indicated in *Table IV*.

There were no significant differences between the effects of the two types of water on systolic blood pressure, diastolic blood pressure or heart rate (mixed-effects model). The order in which each group ingested the water and the time of the year when each pair of arms of the study took place did not change the results observed. These results are presented in *Table V*.

There were no significant differences between 24-hour urinary sodium and potassi-

Quadro II. Resultados do questionário de frequência alimentar (IET: ingestão energética total)

	Mediana (Min-Max)
Ingestão energética total (IET), kcal	2290 (1461-3646)
Proteína (% IET)	20 (16-22)
Hidratos de carbono (% IET)	48 (40-60)
Gordura total (% IET)	33 (21-49)
Gordura saturada (% IET)	9 (5-11)
Gordura monoinsaturada (% IET)	14 (9-28)
Gordura poliinsaturada (% IET)	5 (4-6)
Colesterol (mg)	360 (143-498)
Fibra (g)	29 (15-48)
Etanol (g)	6 (0-27)
Cálcio (mg)	1057 (894-1673)

Table II. Food frequency questionnaire results

	<b>Median (min-max)</b>
TEI (kcal)	2290 (1461-3646)
Protein (% IET)	20 (16-22)
Carbohydrates (% TEI)	48 (40-60)
Total fat (% TEI)	33 (21-49)
Saturated fat (% TEI)	9 (5-11)
Monounsaturated (% TEI)	14 (9-28)
Polyunsaturated fat (% TEI)	5 (4-6)
Cholesterol (g)	360 (143-498)
Fiber (g)	29 (15-48)
Ethanol (g)	6 (0-27)
Calcium (mg)	1057 (894-1673)

TEI: total energy intake

A descrição antropométrica e da pressão arterial dos participantes no início de cada braço do estudo pode ser observada no Quadro III.

um excretion at the start and end of each intervention period, i.e., neither Vitalis® nor Água das Pedras® water had any effect on these parameters (Table VI).

Quadro III. Descrição antropométrica e da pressão arterial dos participantes no início de cada braço do estudo

	<b>Água das Pedras® n=17 Mediana (min-max) N=17</b>	<b>Água Vitalis® n=17 Mediana (min-max) N=17</b>
Idade (anos)	29 (24-53)	29 (24-53)
Estatura (m)	1,68 (1,45-1,88)	1,68 (1,45-1,88)
Peso (kg)	66,0 (40-94)	66,0 (40-89)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	22,4 (17,3-33,5)	22,0 (17,8-31,5)
PAS (mmHg)	114,0 (95,0-128)	115,7 (94,3-129,3)
PAD (mmHg)	69,7 (58,0-79,7)	64,3 (54,3-83,7)
FC (batimentos/min)	71,7 (60,7-96,7)	70,3 (59,3-88,3)

Table III. Subjects' anthropometric characteristics and blood pressure at the beginning of each arm of the study

	<b>Água das Pedras® water n=17 Median (min-max)</b>	<b>Vitalis® water n=17 Median (min-max)</b>
Age (years)	29 (24-53)	29 (24-53)
Height (m)	1.68 (1.45-1.88)	1.68 (1.45-1.88)
Weight (kg)	66.0 (40-94)	66.0 (40-89)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.4 (17.3-33.5)	22.0 (17.8-31.5)
SBP (mmHg)	114.0 (95.0-128)	115.7 (94.3-129.3)
DBP (mmHg)	69.7 (58.0-79.7)	64.3 (54.3-83.7)
HR (beats/min)	71.7 (60.7-96.7)	70.3 (59.3-88.3)

BMI: body mass index; DBP: diastolic blood pressure; HR: heart rate; SBP: systolic blood pressure

A descrição antropométrica e da pressão arterial dos participantes no final de cada braço do estudo pode ser observada no Quadro IV.

Daily salt intake estimated from 24-hour urinary sodium excretion showed no significant difference between the groups or time periods (*Table VII*).

Quadro IV. Descrição antropométrica e da pressão arterial dos participantes no fim de cada braço do estudo

	Água das Pedras® n=17 Mediana (min-max) N=17)	Água Vitalis® n=17 Mediana (min-max) N=17)
Idade (anos)	29 (24-53)	29 (24-53)
Estatura (m)	1,68 (1,45-1,88)	1,68 (1,45-1,88)
Peso (kg)	67,0 (40-92)	66,0 (40-91)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	22,4 (17,6-32,7)	22,3 (17,4-32,2)
PAS (mm/Hg)	116,7 (92,3-125)	118,3 (89,0-124,3)
PAD (mmHg)	68,3 (50,3-81,3)	68,0 (51,7-97,7)
FC (batimentos/min)	71,3 (56,0-88,3)	69,7 (54,7-89,0)

Table IV. Subjects' anthropometric characteristics and blood pressure at the end of each arm of the study

	Água das Pedras® water n=17 Median (min-max)	Vitalis® water n=17 Median (min-max)
Age (years)	29 (24-53)	29 (24-53)
Height (m)	1.68 (1.45-1.88)	1.68 (1.45-1.88)
Weight (kg)	67.0 (40-92)	66.0 (40-91)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.4 (17.6-32.7)	22.3 (17.4-32.2)
SBP (mmHg)	116.7 (92.3-125)	118.3 (89.0-124.3)
DBP (mmHg)	68.3 (50.3-81.3)	68.0 (51.7-97.7)
HR (beats/min)	71.3 (56.0-88.3)	69.7 (54.7-89.0)

BMI: body mass index; DBP: diastolic blood pressure; HR: heart rate; SBP: systolic blood pressure

Não se observaram diferenças com significado estatístico entre os efeitos dos dois tipos de água na pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) ou na frequência cardíaca (FC) (Modelo de Efeitos Mistos). Estes resultados podem ser observados no Quadro V.

Não se observaram diferenças com significado estatístico relativamente à excreção urinária de 24 horas de sódio ou potássio tanto no início como no final de cada braço do estudo, isto é, nem a Água das Pedras® nem a

Of all the data analyzed the only statistically significant result was that blood pressure increased with BMI (*Table IV*).

## DISCUSSION

All participants were normotensive at baseline. However, although in the normotensive range, blood pressure values showed a significant correlation with body mass index, as previously described<sup>(32)</sup>. There were no sig-



Quadro V. Efeitos dos dois tipos de água na pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e na frequência cardíaca (FC) (Modelo de Efeitos Mistos)

	PAS		PAD		FC	
	Beta	p	Beta	p	Beta	p
<b>Modelo 1</b>						
Água da Pedras®	0		0		0	
Água Vitalis®	0,5	0,62	-0,7	0,45	0,55	0,69
Semana	0,07	0,7	-0,14	0,39	-0,08	0,75
Semana x Água das Pedras®	-0,14	0,56	0,09	0,68	0,17	0,61
<b>Modelo 2</b>						
Água da Pedras®	0		0		0	
Água Vitalis®	0,5	0,63	-0,71	0,44	0,56	0,69
Semana	0,07	0,7	-0,14	0,39	-0,08	0,75
Semana x Água das Pedras®	-0,14	0,56	0,09	0,68	0,17	0,61
IMC	0,72	0,01	1,26	0	0,48	0,16
Idade	0,05	0,76	-0,04	0,9	-0,3	0,14

Table V. Effects of the two types of water on systolic blood pressure, diastolic blood pressure and heart rate (mixed effects model)

	SBP		DBP		HR	
	Beta	p	Beta	p	Beta	p
<b>Model 1</b>						
Água da Pedras® water	0		0		0	
Vitalis® water	0.5	0.62	-0.7	0.45	0.55	0.69
Week	0.07	0.7	-0.14	0.39	-0.08	0.75
Week x Água das Pedras® water	-0.14	0.56	0.09	0.68	0.17	0.61
<b>Model 2</b>						
Água da Pedras® water	0		0		0	
Água Vitalis® water	0.5	0.63	-0.71	0.44	0.56	0.69
Week	0.07	0.7	-0.14	0.39	-0.08	0.75
Week x Água das Pedras® water	-0.14	0.56	0.09	0.68	0.17	0.61
BMI	0.72	0.01	1.26	0	0.48	0.16
Age	0.05	0.76	-0.04	0.9	-0.3	0.14

BMI: body mass index; DBP: diastolic blood pressure; HR: heart rate; SBP: systolic blood pressure

água Vitalis® tiveram qualquer efeito nestes parâmetros (Quadro VI).

Não se observaram diferenças com significado estatístico na ingestão diária de sal estimada a partir da excreção urinária de sódio tanto entre grupos como ao longo do tempo (Quadro VII).

De todos os dados analisados, os únicos resultados com significado estatístico dizem respeito à relação entre a pressão arterial e o IMC, sendo que a pressão arterial aumentava com o aumento do IMC (Quadro V).

nificant changes in either systolic or diastolic blood pressure throughout the experimental period, i.e., daily ingestion of 500 ml of Água das Pedras® water had no effect on blood pressure.

Sodium content in the ingested mineral water represented around a 6% increase in total sodium intake. Interestingly, this was not accompanied by any increase in urinary sodium, indicating that the sodium in the water was not absorbed. This has a plausible biological explanation, as the intestinal transport of sodium roughly parallels that of chloride<sup>(33)</sup>,

Quadro VI. Excreção urinária de 24 horas de sódio (Na<sup>+</sup> Ur) e potássio (K<sup>+</sup> Ur) no início como no final de cada braço do estudo

	<b>Início Mediana (P25-P75)</b>	<b>Final Mediana (P25-P75)</b>	<b>Diferença (Início-Final) Mediana (P25-P75)</b>
<b>Na<sup>+</sup> Ur/mol dia</b>	<b>n=17</b>	<b>n=17</b>	<b>n=17</b>
Água Vitalis®	118 (85-155)	115 (87-162)	0 (-37; 31)
Água das Pedras®	134 (116-150)	138 (123-170)	3 (-11; 46)
p	0,999 <sup>1</sup>	0,240 <sup>1</sup>	0,828 <sup>1</sup>
<b>K<sup>+</sup>Ur/mol dia</b>			
Água Vitalis®	63,0 (50,3-81,0)	49,3 (42,6-647)	-13,0 (-23,4; 3,0)
Água das Pedras®	78,6 /54,3-81,0	49,3 (42,6-64,7)	-7,5 (- (34,2; 4,3)
p	0,017 <sup>1</sup>	0,207 <sup>1</sup>	0,486 <sup>1</sup>
<b>pH</b>			
Água Vitalis®	6,5 (6,0-6,5)	6,5 (6,5-7,0)	0,5 (0,0-0,5)
Água das Pedras®	6,0 /6,0-6,5	6,5 (6,5-6,9)	0,5 (- (0,0-0,9)
p	0,851 <sup>1</sup>	0,843 <sup>1</sup>	0,843 <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Teste de Wilcoxon

Table VI. Twenty-four hour urinary sodium and potassium excretion at the beginning and end of each intervention period

	<b>Start Median (P25-P75)</b>	<b>End Median (P25-P75)</b>	<b>Difference (End-start) Median (P25-P75)</b>
<b>Na<sup>+</sup> Ur/mol dia</b>	<b>n=18</b>	<b>n=18</b>	<b>n=18</b>
Vitalis® water	118 (85-155)	115 (87-162)	0 (-37; 31)
Água das Pedras® water	134 (116-150)	138 (123-170)	3 (-11; 46)
p	0,999 <sup>1</sup>	0,240 <sup>1</sup>	0,828 <sup>1</sup>
<b>K<sup>+</sup>Ur/nmol day</b>			
Vitalis® water	63.0 (50.3-81.0)	49.3 (42.6-647)	-13.0 (-23.4; 3.0)
Água das Pedras® water	78.6 /54,3-81,0	49.3 (42.6-64.7)	-7.5 (- (34.2; 4.3)
p	0,017 <sup>1</sup>	0,207 <sup>1</sup>	0,486 <sup>1</sup>
<b>pH</b>			
Vitalis® water	6.5 (6.0-6.5)	6.5 (6.5-7.0)	0.5 (0.0-0.5)
Água das Pedras® water	6.0 /6,0-6,5	6.5 (6.5-6.9)	0.5 (- (0.0-0.9)
p	0,851 <sup>1</sup>	0,843 <sup>1</sup>	0,843 <sup>1</sup>

Na<sup>+</sup> Ur: urinary sodium; K<sup>+</sup> Ur: urinary potassium; P25: 25th percentile; P75: 75th percentile. <sup>1</sup>Wilcoxon test.

## DISCUSSÃO

Todos os participantes no estudo eram normotensos. Contudo, apesar de os valores de pressão arterial estarem dentro dos limites da normotensão, estes valores tiveram uma correlação positiva significativa com o IMC, como previamente descrito<sup>(32)</sup>.

Não se observaram alterações significativas tanto na pressão arterial sistólica como na

and Água das Pedras® water is very poor in this anion. This finding illustrates an important point: there is a lack of clarity, in both medical and other scientific studies, in the use of the term sodium. It is used in its proper sense, i.e., the cation Na<sup>+</sup>, as well as meaning sodium chloride (NaCl, commonly called salt), and there is a considerable difference, as shown in our work, between ingesting sodium chloride and ingesting only sodium. Whereas

Quadro VII. Ingestão diária de sal estimada a partir da excreção urinária de sódio

	<b>Início Mediana (P25-P75)</b>	<b>Final Mediana (P25-P75)</b>	<b>Diferença (Final-Início) Mediana (P25-P75)</b>
Água Vitalis®	6,78 (4,89-8,90)	6,58 (4,98-9,28)	0,00 (-2, 12-1,76)
Água das Pedras®	7,68 (6,66-8,59)	7,92 (7,04-9,76)	0,19 (-0,62; 2,65)
p	0,999 <sup>1</sup>	0,240 <sup>1</sup>	0,828 <sup>1</sup>

Table VII. Daily salt intake estimated from 24-hour urinary sodium excretion

<b>NaCl/g day</b>	<b>Start Median (P25-P75)</b>	<b>End Median (P25-P75)</b>	<b>Difference (End-start) Median (P25-P75)</b>
Vitalis® water	6.78 (4.89-8.90)	6.58 (4.98-9.28)	0.00 (-2. 12-1.76)
Água das Pedras® water	7.68 (6.66-8.59)	7.92 (7.04-9.76)	0.19 (-0.62; 2.65)
p	0.999 <sup>1</sup>	0.240 <sup>1</sup>	0.828 <sup>1</sup>

P25: 25th percentile; P75: 75th percentile. <sup>1</sup> Wilcoxon test

diastólica ao longo do período experimental, isto é, a ingestão diária de 500 mL de Água das Pedras® não teve qualquer efeito na pressão arterial.

O conteúdo de sódio da água mineral hipersalina ingerida representou um aumento de cerca de 6% na ingestão total de sódio. É interessante que esse aumento não foi acompanhado por um aumento na excreção urinária de sódio, o que parece sugerir que o sódio contido na água não terá sido absorvido na totalidade.

Este resultado tem uma explicação biológica plausível, uma vez que o transporte de sódio é aproximadamente paralelo ao de cloreto<sup>(33)</sup>, e a Água das Pedras® é relativamente pobre neste anião. Este achado traz à discussão um ponto extremamente importante: há uma falta de clareza nos estudos médicos e outros estudos científicos, relativamente ao uso do termo sódio. É usado no sentido próprio, isto é, relativamente ao catião Na<sup>+</sup>, mas também para referir cloreto de sódio (NaCl, vulgarmente designado por sal). E, como o nosso trabalho mostra, é muito diferente ingerir cloreto de sódio ou só sódio. Enquanto que a ingestão de cloreto de sódio está indiscutivelmente associada à hipertensão, pelo menos em certas coortes, os resultados aqui expostos sugerem que o sódio isoladamente, sem a presença do ião cloreto, não tem efeito

sodium chloride is indisputably associated with hypertension, at least in certain cohorts, the results presented here suggest that sodium per se, if not accompanied by chloride, does not have a prejudicial effect on blood pressure. It has been reported by several authors that sodium chloride loading and equimolar sodium loading, in the form of sodium citrate or other sodium salts, produce similar suppression of the renin-angiotensin axis and weight gain. However, only sodium chloride appears to increase plasma volume and blood pressure<sup>(34)</sup>. This suggestion is strongly supported by the clinical studies of Schoppen's group<sup>(10-12)</sup>, with a mineral water which has around twice the concentration of sodium and twenty times more chloride than our Água das Pedras® water.

As hypertension constitutes a component of the metabolic syndrome, and this syndrome is an important risk factor for cardiovascular disease, all studies with mineral waters showing protection against the metabolic syndrome and/or cardiovascular disease are evidence against these waters having a hypertensive effect.

Recently, He and co-workers published a large, well-controlled feeding study<sup>(35)</sup> indicating that BP responses to dietary salt intake had a normal distribution in the populations studied, with no evidence of bimodal distribution. Thus, establishing cut-points to define

prejudicial sobre a pressão arterial. Estava já descrito que quando se compara o efeito de sobrecargas equimolares de sódio na forma de citrato ou outras, com a sobrecarga com cloreto de sódio, se observam graus semelhantes de ganho ponderal e supressão do eixo renina-angiotensina, mas só o cloreto de sódio parece capaz de causar aumento do volume plasmático e da tensão arterial<sup>(34)</sup>.

Os nossos resultados são fortemente sustentados pelos trabalhos clínicos do grupo de Schoppen<sup>(10-12)</sup>, que estudaram os efeitos duma água mineral com o dobro da concentração de sódio e vinte vezes a concentração de cloreto relativamente à Água das Pedras<sup>®</sup>. Uma vez que a hipertensão é um dos componentes da síndrome metabólica, e esta síndrome é um importante factor de risco de doenças cardiovasculares, todos os estudos com águas minerais que demonstraram protecção contra a síndrome metabólica e/ou doenças cardiovasculares parecem suportar que estas águas não terão efeito hipertenso.

Outro aspecto que é importante discutir é o da sensibilidade ao sal da pressão arterial. De acordo com He e colaboradores, que desenvolveram aquele que deve ser o maior ensaio controlado sobre o papel da ingestão de sal e potássio na pressão arterial (PA), as respostas da PA à ingestão de sal na dieta têm uma distribuição normal na população, isto é, estes autores não encontraram uma distribuição bimodal da sensibilidade ao sal. Assim, defendem que a classificação de um indivíduo como sensível ou não sensível ao sal é arbitrária, isto é, todos seremos sensíveis ao sal, a diferença estará na dose necessária para que essa sensibilidade se manifeste. O aumento da pressão arterial observado com a ingestão de sal foi mais intenso nas mulheres, nos indivíduos com mais de 45 anos de idade e naqueles que tinham uma PA de base mais elevada. Os mesmos autores demonstraram que a suplementação com potássio tinha efeito hipotensor, e sobretudo, modulador da sensibilidade ao sal<sup>(35)</sup>. Apesar de, no nosso estudo, não termos identificado situações de sensibilidade ao sódio, não podemos generalizar as nossas conclusões a uma população universal,

salt sensitivity is arbitrary. It appears that everyone has salt-sensitive BP, the difference being in the amount of salt needed to trigger a response. In that study, blood pressure responses to salt intake were greater among women, those over 45 years old and those with higher baseline blood pressure<sup>(35)</sup>.

From our data we could not identify any cases of salt sensitivity, so we cannot extrapolate our conclusions to the general population. More studies need to be conducted to confirm these results in hypertensive subjects, who are probably more liable to be salt-sensitive.

Although it is highly probable that low chloride content is causally linked to the absence of a hypertensive effect of sodium in mineral waters, other factors should be considered. One is the importance of alkaline load, as both Água das Pedras<sup>®</sup> water and the water studied by Schoppen et al.<sup>(10-12)</sup> have a high bicarbonate content. There are, indeed, reports of a relationship between dietary acid-base load and cardiometabolic risk factors<sup>(33, 36-38)</sup>. Finally, the importance of the presence of other cations, particularly magnesium and potassium, in the overall effect of the mineral water also has to be considered. Potassium<sup>(33, 36)</sup>, magnesium<sup>(38-43)</sup> and calcium<sup>(44)</sup> have all been shown to have an important role in protecting against hypertension and/or other cardiometabolic risk factors. The activity of any ion is dependent on the presence of other ions<sup>(45)</sup>, a fact familiar to chemists but less so to biologists. Recent unpublished data from our lab<sup>(46)</sup> show that mineral waters with slightly different proportions of ions have different effects on epithelial physiology.

In a time of fast food, in the sense that fruit and vegetables grow so rapidly that their mineral content is well below that of traditionally grown products, the potential of mineral waters to supply mineral micronutrients deserves attention.

## ACKNOWLEDGMENTS

Participants in the study are gratefully acknowledged.

Supported by FCT (POCI, FEDER and Programa Comunitário de Apoio).

sendo necessário confirmar os presentes resultados em indivíduos hipertensos, presumivelmente mais sensíveis ao sódio.

Apesar de ser altamente provável que a ausência de efeito hipertensor do sódio nestas águas se deva ao seu baixo conteúdo em cloreto, outros factores terão de ser considerados. Um desses factores é a importância da carga alcalina, uma vez que tanto a Água das Pedras® como a água estudada por Schoppen e colaboradores<sup>(10-12)</sup> têm elevado conteúdo de bicarbonato. Existem mesmo trabalhos que associam a carga ácido-base da dieta e factores de risco cardiometabólicos<sup>(33,36-39)</sup>. Finalmente, a importância da presença de outros catiões, nomeadamente magnésio, cálcio e potássio, no efeito global da ingestão de água mineral deve também ser considerada. Está demonstrado que tanto a ingestão de potássio<sup>(33,36)</sup>, como a de magnésio<sup>(38-43)</sup> e a de cálcio<sup>(44)</sup> têm um importante papel protector contra a hipertensão e/ou outros factores de risco cardiometabólicos.

A actividade de qualquer ião está dependente da presença de outros iões<sup>(45)</sup>, sendo este dado corrente para os químicos mas não tanto para os biólogos. Dados recentes do nosso laboratório,

ainda não publicados<sup>(46)</sup>, mostram que águas minerais com ligeiras diferenças nas proporções de iões têm diferentes efeitos na fisiologia epitelial.

Numa era de comida rápida num sentido lato, isto é, quando até mesmo frutas e hortícolas crescem tão rapidamente que o seu conteúdo em minerais é bem menor que o dos produtos de agricultura tradicional, o potencial fornecimento de micronutrientes minerais a partir de águas minerais merece a nossa atenção.

## AGRADECIMENTOS

Aos participantes no estudo.

Apoio da FCT (POCI, FEDER e Programa Comunitário de Apoio).

Pedido de separatas:

Address for reprints:

Alejandro Santos

Serviço de Bioquímica Faculdade de Medicina

Universidade do Porto

4200-319 Porto

e-mail: alejandrosantos@fcna.up.pt

## BIBLIOGRAFIA / REFERENCES

1. Burckhardt P. [Mineral waters and bone health]. Rev Med Suisse Romande 2004;124(2):101-3.
2. Burckhardt P. The effect of the alkali load of mineral water on bone metabolism: interventional studies. J Nutr 2008;138(2):435S-7S.
3. Heaney RP. Absorbability and utility of calcium in mineral waters. Am J Clin Nutr 2006;84(2):371-4.
4. Maehira F, Miyagi I, Eguchi Y. Effects of calcium sources and soluble silicate on bone metabolism and the related gene expression in mice. Nutrition 2009;25(5):581-9.
5. Martinez-Ferrer A, Peris P, Reyes R, Guanabens N. [Intake of calcium, magnesium and sodium through water: health implications]. Med Clin (Barc) 2008;131(17):641-6.
6. Meunier PJ, Jenvrin C, Munoz F, de la Gueronniere V, Garnerio P, Menz M. Consumption of a high calcium mineral water lowers biochemical indices of bone remodeling in postmenopausal women with low calcium intake. Osteoporos Int 2005;16(10):1203-9.
7. Roux S, Baudoin C, Boute D, Brazier M, De La Gueronniere V, De Vernejoul MC. Biological effects of drinking-water mineral composition on calcium balance and bone remodeling markers. J Nutr Health Aging 2004;8(5):380-4.
8. Wynn E, Krieg MA, Aeschlimann JM, Burckhardt P. Alkaline mineral water lowers bone resorption even in calcium sufficiency: alkaline mineral water and bone metabolism. Bone 2009;44(1):120-4.
9. Capurso A, Solfrizzi V, Panza F, et al. Increased bile acid excretion and reduction of serum cholesterol after crenotherapy with salt-rich mineral water. Aging (Milano) 1999;11(4):273-6.
10. Schoppen S, Perez-Granados AM, Carbajal A, et al. A sodium-rich carbonated mineral water reduces cardiovascular risk in postmenopausal women. J Nutr 2004;134(5):1058-63.
11. Schoppen S, Perez-Granados AM, Carbajal A, Sarria B, Navas-Carretero S, Pilar Vaquero M. Sodium-bicarbonated mineral water decreases aldosterone levels without affecting urinary excretion of bone minerals. Int J Food Sci Nutr 2008;59(4):347-55.
12. Schoppen S, Sanchez-Muniz FJ, Perez-Granados M, et al. Does bicarbonated mineral water rich in sodium change insulin sensitivity of postmenopausal women? Nutr Hosp 2007;22(5):538-44.
13. Antoniuk MV, Ivanova IL, Khasina EI. [The effect of the internal intake of carbonate mineral waters on lipid and carbohydrate metabolism in the development of experimental obesity]. Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult 1996(1):23-5.

14. Toussaint C, Peuchant E, Courtes C, Jensen R, Canellas J. [Effect of water containing calcium and magnesium sulfates on the elimination of cholesterol in the rat]. *Arch Int Physiol Biochim* 1988;96(2):89-100.
15. Toussaint C, Peuchant E, Nguyen BC, Jensen R, Canellas J. [Influence of calcic and magnesic sulphurous thermal water on the metabolism of lipoproteins in the rat]. *Arch Int Physiol Biochim* 1986;94(2):65-76.
16. Bock BC, Kanarek RB, Aprille JR. Mineral content of the diet alters sucrose-induced obesity in rats. *Physiol Behav* 1995;57(4):659-68.
17. Chen MD, Lin PY. Zinc-induced hyperleptinemia relates to the amelioration of sucrose-induced obesity with zinc repletion. *Obes Res* 2000;8(7):525-9.
18. Olatunji LA, Soladoye AO. Increased magnesium intake prevents hyperlipidemia and insulin resistance and reduces lipid peroxidation in fructose-fed rats. *Pathophysiology* 2007;14(1):11-5.
19. Rayssiguier Y, Gueux E, Nowacki W, Rock E, Mazur A. High fructose consumption combined with low dietary magnesium intake may increase the incidence of the metabolic syndrome by inducing inflammation. *Magnes Res* 2006;19(4):237-43.
20. Comstock GW. Water hardness and cardiovascular diseases. *Am J Epidemiol* 1979;110(4):375-400.
21. Luoma H, Aromaa A, Helminen S, et al. Risk of myocardial infarction in Finnish men in relation to fluoride, magnesium and calcium concentration in drinking water. *Acta Med Scand* 1983;213(3):171-6.
22. Masironi R, Pisa Z, Clayton D. Myocardial infarction and water hardness in European towns. *J Environ Pathol Toxicol* 1980;4(2-3):77-87.
23. Monarca S, Donato F, Zerbini I, Calderon RL, Craun GF. Review of epidemiological studies on drinking water hardness and cardiovascular diseases. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006;13(4):495-506.
24. Nerbrand C, Agreus L, Lenner RA, Nyberg P, Svardsudd K. The influence of calcium and magnesium in drinking water and diet on cardiovascular risk factors in individuals living in hard and soft water areas with differences in cardiovascular mortality. *BMC Public Health* 2003;3:21.
25. Nerbrand C, Svardsudd K, Ek J, Tibblin G. Cardiovascular mortality and morbidity in seven counties in Sweden in relation to water hardness and geological settings. The project: myocardial infarction in mid-Sweden. *Eur Heart J* 1992;13(6):721-7.
26. Pocock SJ, Shaper AG, Cook DG, et al. British Regional Heart Study: geographic variations in cardiovascular mortality, and the role of water quality. *Br Med J* 1980;280(6226):1243-9.
27. Rubenowitz E, Molin I, Axelsson G, Rylander R. Magnesium in drinking water in relation to morbidity and mortality from acute myocardial infarction. *Epidemiology* 2000;11(4):416-21.
28. Sauvant MP, Pepin D. Geographic variation of the mortality from cardiovascular disease and drinking water in a French small area (Puy de Dome). *Environ Res* 2000;84(3):219-27.
29. Morris RW, Walker M, Lennon LT, Shaper AG, Whincup PH. Hard drinking water does not protect against cardiovascular disease: new evidence from the British Regional Heart Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008;15(2):185-9.
30. Questionário de Frequência Alimentar. 2009. (Accessed 2009, at <http://higiene.med.up.pt/freq.php>)
31. Coleman A, Freeman P, Steel S, Shennan A. Validation of the Omron 705IT (HEM-759-E) oscillometric blood pressure monitoring device according to the British Hypertension Society protocol. *Blood Press Monit* 2006;11(1):27-32.
32. Gelber RP, Gaziano JM, Manson JE, Buring JE, Sesso HD. A prospective study of body mass index and the risk of developing hypertension in men. *Am J Hypertens* 2007;20(4):370-7.
33. Martinez-Augustin O, Romero-Calvo I, Suarez MD, Zarzuelo A, de Medina FS. Molecular bases of impaired water and ion movements in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15(1):114-27.
34. Boegehold MA, Kotchen TA. Relative contributions of dietary Na<sup>+</sup> and Cl<sup>-</sup> to salt-sensitive hypertension. *Hypertension* 1989;14(6):579-83.
35. He J, Gu D, Chen J, et al. Gender difference in blood pressure responses to dietary sodium intervention in the GenSalt study. *J Hypertens* 2009;27(1):48-54.
36. Demigne C, Sabboh H, Remesy C, Meneton P. Protective effects of high dietary potassium: nutritional and metabolic aspects. *J Nutr* 2004;134(11):2903-6.
37. Morris RC, Jr., Schmidlin O, Frassetto LA, Sebastian A. Relationship and interaction between sodium and potassium. *J Am Coll Nutr* 2006;25(3 Suppl):262S-70S.
38. Murakami K, Sasaki S, Takahashi Y, Uenishi K. Association between dietary acid-base load and cardiometabolic risk factors in young Japanese women. *Br J Nutr* 2008;100(3):642-51.
39. Dyckner T, Wester PO. Effect of magnesium on blood pressure. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983;286(6381):1847-9.
40. Joffres MR, Reed DM, Yano K. Relationship of magnesium intake and other dietary factors to blood pressure: the Honolulu heart study. *Am J Clin Nutr* 1987;45(2):469-75.
41. Kesteloot H, Joossens JV. Relationship of dietary sodium, potassium, calcium, and magnesium with blood pressure. Belgian Interuniversity Research on Nutrition and Health. *Hypertension* 1988;12(6):594-9.
42. Leary WP, Reyes AJ, Lockett CJ, Arbuckle DD, van der Byl K. Magnesium and deaths ascribed to ischaemic heart disease in South Africa. A preliminary report. *S Afr Med J* 1983;64(20):775-6.
43. Wester PO, Dyckner T. Magnesium and hypertension. *J Am Coll Nutr* 1987;6(4):321-8.
44. Kris-Etherton PM, Grieger JA, Hilpert KF, West SG. Milk products, dietary patterns and blood pressure management. *J Am Coll Nutr* 2009;28 Suppl 1:103S-19S.
45. Activity. 2000. (Accessed 08/06/2009, 2009, at <http://www.files.chem.vt.edu/chem-ed/equilib/actvity.html>.)
46. Gonçalves P, Araújo JR, Martel F. Effects of three different mineral waters from the north of Portugal on the epithelial transport of glucose and butyrate. In: *Serviço de Bioquímica. Faculdade de Medicina do Porto*; 2008.