

Uloga prehrane u prevenciji i terapiji kardiovaskularnih bolesti

The Role of Nutrition in the Prevention and Treatment of Cardiovascular Diseases

Željko Reiner

Zavod za bolesti metabolizma

Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

KBC Zagreb

10000 Zagreb, Kišpatićeva 12

Sažetak Zdrava se prehrana već odavno povezuje s manjim rizikom od kardiovaskularnih bolesti izazvanih aterosklerozom, poglavito rizikom od koronarne bolesti i infarkta miokarda. Tijekom posljednjih se desetljeća povećalo zanimanje za takve učinke hrane i u literaturi se danas može naći niz podataka o sastojcima različitih namirnica i pića, kao i epidemiološki podaci o njihovim mogućim učincima. Rijetka su, međutim, velika dobro kontrolirana klinička ispitivanja djelovanja pojedinih namirnica u dobro definiranih skupina ispitanika pa stoga i nema nedvojbenih dokaza o koristi većine namirnica u prevenciji kardiovaskularnih bolesti osim za omega-3 masne kiseline iz riba i mediteransku prehranu. Dapače, rezultati nekih ispitivanja su razočarali, kao primjerice oni o djelovanju protuoksidacijskih vitamina E, A i C. Kako se ipak konzumiranje nekih vrsta hrane može povezati s povoljnim, ali i nepovoljnim učincima na kardiovaskularne bolesti, u ovom su preglednom članku u sažetu obliku prikazane suvremene spoznaje o učincima različitih masnih kiselina, topljivih prehranbenih vlakana uključujući psilijum, beta-glukan, pektin i guar, likopena – karotenoida iz rajčice, antioksidacijskih vitamina, češnjaka, oraha i kikirikija, bjelanchevina iz soje i fitosterola, polikozanola, čaja, kakaa i kave te alkohola i kuhinjske soli. Poseban je naglasak dan na protuoksidacijske i protudislipidemičke učinke različitih namirnica te one u smislu popravljivanja disfunkcije endotela i utjecaja na arterijski tlak, što sve pridonosi prevenciji kardiovaskularnih bolesti, uz navođenje niza praktičnih podataka važnih za kliničare.

Gljučne riječi: prehrana, kardiovaskularne bolesti, mediteranska prehrana, omega-3 masne kiseline, vlakna, polikozanol, antioksidacijski vitamini, likopen, češnjak, orasi, čaj, kakao, kava, kuhinjska sol

Summary Healthy nutrition has been long associated with a lower risk of cardiovascular diseases (CVD) due to atherosclerosis, and particularly coronary heart disease and myocardial infarction. Over the last decades the interest for these effects of food has increased, and the literature today provides a series of data about ingredients of various foodstuffs and beverages, as well as epidemiological data on their possible effects. However, large and well-controlled clinical trials and dietary intervention studies using well-defined subject populations are rare and have not provided a clear evidence for most of the foods in the prevention of CVD, except for fish oil omega-3 fatty acids and the Mediterranean diet. On the contrary, some studies have produced disappointing results such as those concerning supplementation with antioxidant vitamins E, A and C. However, since consumption of some foods seems to be accompanied by both beneficial and adverse effects on CVD risk, this review summarizes our current knowledge about the effects of different fatty acids, soluble dietary fiber including psyllium, beta-glucan, pectin and guar gum, lycopene (a natural tomato carotenoid), antioxidant vitamins, garlic, nuts and peanuts, soy proteins and phytosterols, policosanol, tea, cocoa and coffee, as well as of alcohol and dietary salt intake. Special emphasis has been placed on antioxidant and antidiislipidemic effects of various foodstuffs in terms of improvement of endothelial dysfunction and effects on blood pressure, and their consequential contribution to the prevention of CVD. Practical applications for clinicians have been also provided.

Key words: diet, nutrition, cardiovascular diseases, Mediterranean diet, omega-3 fatty acids, soluble fiber, policosanol, antioxidant vitamins, lycopene, garlic, nuts, tea, cocoa, coffee, dietary salt

Velika većina kardiovaskularnih bolesti, a osobito one koje uzrokuju najviše smrti i invalidnosti – koronarna bolest srca, akutni infarkt miokarda i ishemijska bolest srca – u podlozi imaju aterosklerozu. Stoga se prevenciji ateroskleroze i suzbijanju čimbenika rizika za aterosklerozu od kojih

su najvažniji dislipidemije, arterijska hipertenzija, pušenje i pretilost, treba posvećivati posebna pozornost. Prehrana i njezini sastojci bitno utječu na serumske lipoproteine, a time i na prevenciju i liječenje dislipidemija, unos soli utječe na arterijsku hipertenziju, a postoji i niz drugih povezni-

ca između prehrane i prevencije kardiovaskularnih bolesti. Posljednjih je godina u žarištu zanimanja nutrigenomika, grana znanosti koja se bavi složenim međudodnosima namirnica i gena koja, između ostaloga, pokušava objasniti i utjecaj prehrane na nastanak i razvitak kardiovaskularnih bolesti (1, 2). Kako je danas nedvojbeno da se prehranom može utjecati na te bolesti, postoji i niz smjernica o tome (3).

U zdravoj prehrani kojoj je cilj prevencija ateroskleroze i kardiovaskularnih bolesti izazvanih njome trebalo bi poglavito smanjiti unos zasićenih masti. Iako se ranije u preporukama za prevenciju i liječenje kardiovaskularnih bolesti velika pozornost posvećivala smanjenju unosa kolesterola, danas se mnogo veća pozornost posvećuje potrebi smanjenja unosa zasićenih masti (4). Naime, kolesterol kojeg osobito mnogo ima, primjerice, u žumanjku jaja, iznutricama kao što su mozak, jetra i bubrezi, te rakovima, u crijevu se tek djelomično apsorbira pa većina kolesterola u organizmu zapravo potječe iz endogene sinteze koja se poglavito zbiva u jetrenim stanicama, a ne iz hrane. Ipak i pretjerane količine kolesterola iz hrane negativnom povratnom spregom uzrokuju smanjenu sintezu receptora za LDL-čestice zbog čega se manje LDL-čestica bogatih kolesterolom uklanja iz krvi pa se njihova koncentracija, a ujedno i koncentracija kolesterola u krvi, nešto povećava. Stoga se bolesnicima s hiperkolesterolemijom ipak ne preporučuje jesti namirnice bogate kolesterolom u znatnijim količinama, posebice jer postoje indicije da bi kolesterol iz hrane mogao pridonositi nastanku nealkoholnog steatohepatitisa – NASH (5).

Međutim, **bolesnicima s hiperkolesterolemijom**, ali i onim zdravima poglavito se ne preporučuje jesti hranu koja sadržava mnogo zasićenih masti. Njih ima mnogo u raznim vrstama crvenog mesa te u mliječnim proizvodima kao što su maslac, slatko i kiselo vrhnje, punomasni i topljeni sirevi. Mnogo ih ima i u mesnim prerađevinama kao što su paštete, mesne konzerve, slanina, čvarci, kobasice, salame, a protivno predodžbi koju mnogi imaju, ima ih mnogo i u mesu pitomih kunića, čak više nego u svinjetini, govedini, teletini i janjetini. Kolesterol i zasićenih masti od često konzumiranih vrsta mesa najmanje ima u ribi i mesu pilećih, odnosno purećih prsa (4).

Treba naglasiti da kolesterol i zasićene masti uopće nisu nužni sastojak hrane i da se u tijelu mogu sintetizirati dovoljne količine tih lipida te da se oni mogu prenositi od jednog tkiva do drugoga pa se tako nedostatak u nekom tkivu može brzo nadomjestiti lipidima sintetiziranim u drugom dijelu organizma.

Međutim nemaju sve zasićene masne kiseline podjednake učinke na koncentraciju kolesterola u krvi. Primjerice palmitinska i miristinska kiselina povećavaju aterogeni LDL-kolesterol mnogo više negoli stearinska koja u ljudskom organizmu brzo prelazi u nezasićenu oleinsku kiselinu. To djelomice objašnjava zašto oni koji jedu relativno dosta svinjetine i druge hrane koja sadržava mnogo stearinske kiseline imaju niže koncentracije kolesterola u krvi nego što bi se to očekivalo. S druge pak strane oni koji jedu mnogo maslaca, vrhnja, punomasnog mlijeka i mliječnih

proizvoda koji sadržavaju veliku količinu miristinske i palmitinske kiseline, imaju jače povišene količine kolesterola u krvi. Stoga treba naglasiti da suprotno uobičajenim predodžbama u nas, svinjetina nije ništa "štetnija" od bilo koje druge vrste crvenog mesa ili punomasnih mliječnih proizvoda iako sve te namirnice bolesnici s hiperkolesterolemijom trebaju izbjegavati, a oni zdravi unositi u umjerenim količinama ako žele spriječiti nastanak kardiovaskularnih bolesti uzrokovanih aterosklerozom.

Na temelju svega navedenoga bolesnicima s hiperkolesterolemijom preporučuje se jesti pretežito ribu, meso peradi bez kože te što je moguće više povrća i voća, a od ugljikohidrata proizvode od cjelovitih žitarica. Bolesnici s hiperkolesterolemijom smiju, ako to žele, umjereno piti alkohol, ali najviše do 30-40 g na dan (2 dl vina) (6). Uvođenje takvog načina prehrane u bolesnika koji su se ranije nezdravo hranili zahtijeva velik trud liječnika, brojne razgovore s bolesnikom, poticanje njegove motivacije da ustraje i davanje detaljnijih uputa o načinu pripremanja hrane (primjerice da treba izbjegavati načine priprave pri kojima se hrana natopi mastima, kao što je to pri pohanju i prženju u dubokom ulju, a poticati konzumiranje kuhane hrane ili pripremljene u posudu koje ne zahtijeva masnoće). Takvu prehranu u početku liječenja bolesnik mora provoditi najmanje dva do tri mjeseca prije nego što ima smisla ponovno provjeriti lipide u krvi. Razlog za to nije samo činjenica da treba nešto vremena kako bi se učinci prehrane mogli očitovati na koncentracije lipida u krvi, već više to što bolesnik zapravo treba promijeniti prehrabene navike, a za to svakomu treba dosta vremena. Tek ako se uz doista striktno pridržavanje preporučenog načina prehrane tijekom tog razdoblja količine lipida ne smanje na zadovoljavajuće, valja započeti liječenje lijekovima. Međutim i tada treba obvezno nastaviti s prehranom koja je savjetovana, a bolesnika valja upozoriti da liječenje lijekovima nema puni smisao ako se ne pridržava preporučenog načina prehrane, naravno uz nepušenje, redovitu tjelesnu aktivnost i smanjenje prekomjerne tjelesne težine, ako ono postoji (4).

Bolesnici s hipertrigliceridemijom moraju potpuno izbaciti ih prehrane alkohol, slatkiše i znatno smanjiti unos ugljikohidrata te smršavjeti ako imaju prekomjernu tjelesnu težinu ili su pretili. To je važno istaknuti jer se često događa da liječnici i njima savjetuju samo smanjenje unosa životinjskih masnoća, a zaboravlja se da im je kudikamo važnije smanjiti unos kruha, tjestenine, krumpira, slatkiša i pridržavanje potpune apstinencije od alkohola. Treba osobito naglasiti da se na hipertrigliceridemiju mnogo uspješnije može utjecati samo promjenom načina prehrane nego na hiperkolesterolemiju, pa te bolesnike treba posebno poticati da obrate pozornost na prehranu jer će to najčešće biti potpuno dostatno da se mnogima koncentracija triglicerida u krvi normalizira i bez uzimanja ikakvih lijekova.

Zadnja dva desetljeća sve je više spoznaja o nekim namirnicama i prehrabnim pripravicima kojima su se tradicionalno pripisivala bilo svojstva snižavanja kolesterola u krvi, bilo njegova povišenja, a vezano uz to i odgovarajući utjecaj na dislipidemije, aterogenezu i kardiovaskularne bolesti. U nastavku ovog članka prikazat će se suvremene

spoznaje o nekima od tih namirnica i njihovim učincima na kardiovaskularne bolesti.

Ulja, ovisno o podrijetlu i načinu pripreme, imaju različite učinke na serumske lipoproteine. Naime, neka ulja i biljne masti sadržavaju dosta zasićenih masnih kiselina. Tako, primjerice, kokosovo ulje, koje kao i maslac sadržava mnogo zasićene miristinske kiseline, zbog toga uzrokuje povećanje količine LDL-kolesterola u krvi (7). Palmitinska kiselina koje ima u palminu ulju također povisuje ukupni i LDL-kolesterol u krvi. Od zasićenih kiselina i laurinska kiselina, koje također ima u kokosovu ulju i ulju od palminih sjemenki, povisuje kolesterol u krvi. Iako se u nas ove vrste ulja ne rabe u kućanstvu, valja znati da je sve više industrijske hrane pripremljeno upravo uz pomoć ovih ulja, osobito industrijski načinjenih kolača, sladoleda i nekih gotovih jela. Zabrinjava stoga što se u svijetu u zadnja dva desetljeća potrošnja palminoga ulja povećala, a potrošnja sojinog ulja smanjila.

Laurinska i miristinska masna kiselina potiču reaktivnost trombocita, a njihovo nakupljanje na stijenci arterije važna je faza u razvoju ateroskleroze pa te zasićene masne kiseline i tim putem djeluju aterogeno. Nadomještanjem zasićenih masti životinjskog podrijetla uljima koja sadržavaju jednostruko nezasićenu oleinsku i višestruko nezasićenu linolnu kiselinu snižava se kolesterol u krvi (8). Oleinske kiseline ima u maslinovu ulju (56-84%) i nekim suncokretovim uljima. Stoga se maslinovo ulje i smatra možda najzdravijim od svih ulja koja se u nas rabe u svakodnevnoj prehrani. Valja reći i to da prema novijim spoznajama sastojci maslinova ulja, poglavito fenoli, odnosno flavonoidi sprječavaju oksidaciju LDL-čestica, pa se i antioksidacijskim svojstvima maslinova ulja, a ne samo količini oleinske kiseline može pripisati manja učestalost koronarne bolesti u mediteranskim zemljama gdje se jede mnogo maslinova ulja (9). Mediteranska prehrana, čije je temeljno obilježje uporaba maslinova ulja, danas se smatra najzdravijim načinom prehrane pa zabrinjava što je potrošnja tog ulja u Hrvatskoj neopravdano prevelika za zemlju koja se smatra mediteranskom, primjerice čak 10 puta manja nego u Grčkoj. Mediteranska prehrana dokazano značajno smanjuje kardiovaskularnu smrtnost pa se može preporučiti i u primarnoj i u sekundarnoj prevenciji kardiovaskularnih bolesti osobama bilo koje životne dobi (10-12). Objašnjenje jest da sastojci mediteranske prehrane imaju povoljne učinke na lipoproteine u krvi jer smanjuju ukupni i LDL-kolesterol, a malo povisuje HDL-kolesterol, povoljno djeluju na endotel, djeluju protuoksidacijski i smanjuju rezistenciju na inzulin (13).

Alfa-linolna kiselina, koja se ubraja u n-3 masne kiseline, glavni je sastojak većine ostalih biljnih ulja, primjerice sojinoga ulja, ulja od suncokretovih sjemenki i ulja od kukuruznih klica. Iako se čini da njezini učinci nisu podjednaki onima n-3 masnih kiselina iz riba, ta se ulja mogu rabiti u prehrani. Dapače, uočeno je da linolna kiselina ima povoljne učinke na arterijski tlak te djeluje protutrombogeno pa stoga djeluje povoljno (14). Ipak, ne treba pretjerivati ni s biljnim uljima jer se njima unosi mnogo energije, što može dovesti do pretilosti. Treba, međutim, reći i to da ponovljeno zagrijavanje ulja s višestruko zasićenim masnim kiselima

(primjerice u fritezi), povećava njihovu hidrogenaciju pa ona postaju štetna.

Mnogi **margarini** nisu ništa zdraviji od maslaca ili svinjske masti jer sadržavaju mnogo trans-izomera masnih kiselina, koji se nikako ne mogu preporučiti iako konzumiranje margarina ipak uzrokuje nešto niže koncentracije LDL-kolesterola nego konzumiranje maslaca (15). Ipak **transmasne kiseline**, primjerice elaidinska, značajno povećavaju količinu aterogenog LDL-kolesterola, a izgleda i aterogenog lipoproteina(a) u krvi te ako se konzumiraju u većim količinama, snižavaju zaštitni HDL-kolesterol, dok na trigliceride, čini se, ne djeluju (16). To objašnjava vezu između konzumiranja margarina odnosno hrane pripremljene uz pomoć margarina i povećane učestalosti koronarne bolesti (17). Transmasne kiseline nastaju hidrogenacijom, odnosno postupkom skrućivanja ulja u prehrambenoj industriji radi proizvodnje margarina i različitih namaza, a nastaju i grijanjem odnosno prženjem ulja. Stoga se svima, a osobito bolesnicima s kardiovaskularnim bolestima, preporučuje izbjegavati margarine ili njima slične namaze koji sadržavaju veće količine transmasnih kiselina, odnosno sve one na kojima nije izrijekom navedeno da ih sadržavaju u količini manjoj od 2%, a i te valja uzimati u što manjoj količini. Doduše, u zadnje su vrijeme proizvođači prehrambenih proizvoda potaknuti znanstvenim spoznajama o štetnosti transmasnih kiselina započeli s proizvodnjom margarina, namaza i drugih proizvoda koji sadržavaju značajno manje tih kiselina ili ih uopće ne sadržavaju. Potrebno je naglasiti da transmasnih kiselina ima dosta i u mnogim industrijski proizvedenim kolačima, keksima, krekerima, grickalicama i polugotovim namirnicama.

Još je 1927. godine opisano da Eskimi s Grenlanda koji jedu mnogo ribe imaju vrlo rijetko koronarnu bolest i infarkt miokarda. Početkom 1970-ih godina danski su istraživači Bang i suradnici opazili da ti Eskimi, koji ne samo da jedu velike količine ribe već i mnogo mesa tuljana i morževe, iako te namirnice sadržavaju mnogo masnoća, imaju niske koncentracije kolesterola i triglicerida u krvi (18). To je opažanje bilo važno jer su kardiovaskularne bolesti, posebice ishemijska bolest srca u Eskima bile deset puta rjeđe nego u Danaca usprkos tomu što im je prehrana sadržavala mnogo masti. Opisani su učinci pripisani omega-3 masnim kiselinama iz mesa riba i morskih životinja koje se hrane ribama. Dvije glavne **omega-3 višestruko nezasićene masne kiseline iz riba** su eikozapentaenska (EPA) i dokozaheksaenska (DHA). Dokazano je da u bolesnika s hipertrigliceridemijom ove kiseline u dozama od 2 do 4 grama na dan snižavaju trigliceride za 25-30%, dok se ukupni kolesterol ne mijenja. To je važno istaknuti jer postoji potpuno kriva predodžba, najčešće potaknuta neetičkim reklamiranjem različitih pripravaka koji sadržavaju omega-3 masne kiseline, da one smanjuju ukupni i LDL-kolesterol u krvi. Izgleda, međutim, da te kiseline donekle snižavaju i aterogeni Lp(a) u krvi (19). Posebno je važno bilo opažanje da omega-3 masne kiseline u dozi od 1 g na dan u bolesnika s preboljelim infarktom miokarda značajno smanjuju ukupnu smrtnost i rizik od iznenadne smrti zbog aritmije pa je u posljednje vrijeme upravo mehanizam antiaritmijskog djelovanja omega-3 kiselina kojim se ti korisni učinci do-

brim dijelom objašnjavaju u žarištu zanimanja (20, 21). Naime, one utječu na ionske kanale u membranama stanica srca, povisuju prag za fibrilaciju klijetke i povećavaju varijabilnost ritma srca. Iako podaci o učincima tih kiselina u primarnoj prevenciji nisu tako nedvojbeni kao oni u sekundarnoj, čini se da omega-3 kiseline imaju ulogu i u primarnoj prevenciji jer je uočeno da primjerice dugotrajno konzumiranje masne ribe koja ih sadržava u većoj količini smanjuje rizik od nagle koronarne smrti (22). Mogući mehanizmi kojima omega-3 masne kiseline smanjuju rizik od kardiovaskularnih bolesti uključuju, osim spomenutih, antitrombotičke (smanjuju agregaciju i reaktivnost trombocita, smanjuju viskoznost plazme, potiču fibrinolizu) i protuupalne učinke (snižavaju IL-1-beta, IL-6, MCP-1, TNF-alfa), poboljšanje funkcije endotelinih stanica krvnih žila (primjerice potiču lučenje dušičnog oksida – NO), smanjenje očitovanja adhezijskih molekula na endotelu, kočenje migracije i proliferacije glatkih mišićnih stanica te vrlo blago snižavanje arterijskog tlaka (23). Kombinacija omega-3 masnih kiselina i taurina, kojeg ima mnogo u morskim mekušcima, pokazuje čak jače antiaterosklerotičke učinke od samih omega-3 masnih kiselina (24). Važni su i nedavno objavljeni rezultati istraživanja učinaka tih kiselina u bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca. Naime, nakon što je više ranije objavljenih epidemioloških i eksperimentalnih istraživanja upozorilo na moguće povoljne učinke omega-3 masnih kiselina u zatajivanju srca, velikim dvostruko slijepim, randomiziranim ispitivanjem nazvanim GISSI-HF (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico – Heart Failure) dokazano je da one uistinu mogu donekle smanjiti relativni rizik od smrti i hospitalizacije zbog kardiovaskularnih bolesti bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca (25). Pritom treba naglasiti da omega-3 masne kiseline nemaju nikakvih značajnih interakcija s lijekovima ni nuspojava.

Zbog svega navedenog svakako se preporučuje da i oni zdravi i bolesnici s kardiovaskularnim bolestima jedu što više ribe, osobito plave (skuša, tuna, srdela i sl.) ili one iz hladnih mora (haringa, losos i sl.) koje sadržavaju dosta omega-3 masnih kiselina, po mogućnosti najmanje dva do tri puta na tjedan (26). S time u svezi zabrinjava što je Hrvatska po potrošnji ribe pri dnu ljestvice europskih zemalja. Treba naglasiti da bi bolesnici s preživjelim infarktom miokarda, sukladno i europskim i američkim smjernicama, trebali uzimati 1 gram omega-3 masnih kiselina iz riba na dan u visokopropušćenom obliku, tj. kao pripravak, ponajprije radi sprječavanja rizika od nagle smrti.

Već se oko pola stoljeća zna da **biljni steroli** snižavaju koncentraciju ukupnog i LDL-kolesterola u krvi (27). Biljni steroli ili fitosteroli su spojevi slični kolesterolu koji se nalaze, kao što im i ime kazuje, samo u biljkama pa se u ljudski organizam mogu unijeti samo hranom. Dije se na sterole i zasićene spojeve (nemaju dvostruku vezu u sterolnom prstenu) – stanole (fitostanole). Najvažniji su sitosterol, kojeg u prirodi ima najviše, a u većini biljaka nalaze se kampesterol i stigmasterol (28). Avenasterol ima u žitaricama i biljnim uljima, a brasikasterol u repičinu ulju koje se u nas malo rabi. Malene količine zasićenih biljnih sterola – kampestanola i sitostanola – nalaze se u raži i pše-

nici, a minimalne količine tih sterola postoje i u voću i povrću (28). Prehranom koja je u nas uobičajena unose se tek malene količine tih tvari u organizam, prosječno najviše 150-350 mg na dan (29, 30), i to poglavito biljnim uljima i cjelovitim žitaricama, a još mnogo manje sjemenkama, orasima i grahoricama. Stanola se unosi svega 15-50 mg na dan. Stoga je ukupan unos biljnih sterola i stanola uobičajenom prehranom između 150 i 400 mg na dan. Budući da se normalnom prehranom unose vrlo malo, zadnjih se godina biljni steroli i stanoli sve više u esterificiranom obliku dodaju nekim prehrambenim proizvodima kako bi se omogućio njihov veći unos hranom. Oni snižavaju koncentraciju kolesterola u krvi tako što smanjuju apsorpciju kolesterola iz hrane u tankom crijevu jer zauzmu mjesto u micelama umjesto kolesterola pa se više kolesterol izluči stolicom umjesto da se apsorbira kroz crijevnu stijenku u krv. Također potiču nastanak LDL-receptora na jetrenim stanicama zbog čega se više LDL-kolesterola uklanja iz krvi pa se njegova koncentracija u krvi snizi. U pokusima na životinjama također je pokazano da biljni steroli i stanoli usporavaju razvitak aterosklerotičkih nakupina, no to za sada još nije potvrđeno u ljudi. U svakom slučaju uzimanje estera sterola i stanola namirnicama koje su njima obogaćene u dozi od 2 do 2,5 grama na dan može sniziti ukupni kolesterol do oko 15%, a aterogeni LDL-kolesterol do oko 10% (27). Stoga je to jedan od načina da se donekle snizi previsoka koncentracija kolesterola u krvi bez neželjenih nuspojava i interakcija s lijekovima pa se može preporučiti i u primarnoj i u sekundarnoj prevenciji kardiovaskularnih bolesti.

Biljna vlakna iz hrane dijele se na ona netopljiva u vodi poput celuloze i lignina, koja, izgleda, nemaju nikakvih učinaka na koncentracije lipida u krvi i kardiovaskularne bolesti i ona topljiva. Iako se ni ta vlakna ne apsorbiraju, topljiva su u tankom crijevu i imaju učinke na koncentraciju serumskih lipoproteina, poglavito u smislu sniženja ukupnog i LDL-kolesterola, ali i na neke druge čimbenike važne u aterogenezi, primjerice sustav zgrušavanja krvi (31).

Pektin je vrsta biljnih vlakana za koju je još prije gotovo pola stoljeća ustanovljeno da snižava koncentraciju kolesterola u krvi (31). Pektin čini oko 1% ukupne težine različitog voća i povrća, a najviše se rabi u proizvodnji džemova i sokova od agruma. Mnogo ga ima u kori jabuka. U većini provedenih ispitivanja ispitani su dobivali čisti pektin u dozi od 15 grama na dan podijeljeno u tri doze uz obroke čime se postiglo sniženje ukupnog kolesterola u krvi za oko 10%. LDL-kolesterol se također nešto snizio, dok se HDL-kolesterol i trigliceridi nisu bitnije mijenjali. Smatra se da pektin te učinke postiže tako što ometa reapsorpciju žučnih kiselina u ileumu ili zato što fermentacija pektina u debelom crijevu uzrokuje nastanak hlapljivih masnih kiselina koje portalnim krvotokom stižu u jetru gdje koče sintezu kolesterola. Sadržajem pektina iz jabučne kore mogu se objasniti i određeni učinci narodnog lijeka protiv povećane količine kolesterola u krvi – jabučnog octa. Ipak je cijelo zdravije umjesto njega jesti dosta jabuka koje osim pektina sadržavaju i antioksidante flavonoide, a učinci će biti podjednaki.

Beta-glukan je tvar koje osobito mnogo ima u zobi, a ko-

ja značajno smanjuje količinu ukupnog i LDL-kolesterola u krvi (32). Takvi se učinci postižu konzumiranjem 6 grama beta-glukana na dan ili 50 grama zobnih mekinja na dan pa se konzumiranje zobi i jela sa zobi preporučuje u sklopu prehrane za prevenciju kardiovaskularnih bolesti.

Psilijum su zapravo vlakna iz sjemena biljke *Plantago* ovata. Do danas su objavljeni rezultati više ispitivanja o učincima te tvari na kolesterol u krvi. U njima su ispitanici dobivali prosječno 10 do 15 grama psilijuma na dan uz obroke i u gotovo je svima uočeno značajno sniženje ukupnog i LDL-kolesterola, prosječno za 5 do 8% (33, 34). Međutim, opaženo je da uzimaje psilijuma uzrokuje i sniženje HDL-kolesterola. Mehanizam kojim psilijum djeluje na lipide u krvi nije razjašnjen, ali je uočeno, kao i za ostala vlakna, da pri uzimanju psilijuma dolazi do povećanog izlučivanja žučnih kiselina stolicom pa zacijelo i ta vlakna ometaju njihovu reapsorpciju u crijevu. Valja naglasiti da psilijum nema nikakvih učinaka ako se ne uzima zajedno s obrokom hrane.

Guar je vlaknata tvar iz sjemena mahunarke *Cyamopsis tetragonoloba* koja se najviše rabi u industrijskoj pripremi gotove ili polugotove hrane. Guar snižava ukupni i LDL-kolesterol te trigliceride u krvi (34), a donekle snižava i koncentraciju glukoze u krvi. Čini se da povećana viskoznost sadržaja tankog crijeva koju guar uzrokuje ipak jače djeluje na apsorpciju i probavu sterola i žučnih kiselina nego na ugljikohidrate. Budući da povećava izlučivanje žučnih kiselina stolicom i time smanjuje apsorpciju kolesterola iz hrane u tankom crijevu, potiče uklanjanje LDL-čestica iz krvi, pa se zato snižava koncentracija kolesterola u krvi (35).

Ustanovljeno je da i neka druga biljna vlakna, primjerice konjakmanan iz korijena jedne egzotične biljke, lupinke ispagule, beta-glukan iz kvasca i vlakna iz sjemenki lana iz kojih je uklonjeno ulje, donekle snižavaju LDL-kolesterol (36-39).

Rezultati više do danas objavljenih istraživanja upućuju na to da konzumiranje **soje** umjesto crvenog mesa smanjuje količinu ukupnog i LDL-kolesterola te triglicerida u krvi (40). Smatra se da su takvi i ostali povoljni učinci soje na zdravlje poglavito uzrokovani izoflavonoidima iz soje koji se ubrajaju u fitoestrogene. Zbog strukturne sličnosti s endogenim estrogenima, izoflavonoidi natječući se sa 17-beta-estradiolom u vezanju za estrogenske receptore u stanicama raznih tkiva, ostvaruju slabe estrogenske ili pak protuestrogenske učinke, od kojih se onim estrogenskima pripisuje povoljno djelovanje na kardiovaskularne bolesti. Glavni izoflavonoidi iz soje su genistein, daidzein i glicitein. Za genistein se, primjerice, zna da specifično koči tirozin kinaze o kojima ovise stanični odgovori u smislu migracije i proliferacije izazvani čimbenikom rasta iz trombocita i citokina koji bitno sudjeluju u procesu aterogeneze (41). Genistein također smanjuje aktivaciju i agregaciju trombocita, što je važan dio procesa aterogeneze. Sojine bjelancevine snižavaju malo i arterijski tlak te LDL-kolesterol (42).

U svakom slučaju može se preporučiti uključivanje soje u prehranu i nadomještanje barem dijelom mesa poput svinjetine, govedine i janjetine sojom. Potrebno je posebno istaknuti da postoji sinergističko djelovanje sojinih bjelan-

čevina s vlaknima pa se preporučuje, osobito bolesnicima s hiperkolesterolemijom, povećati unos obiju tih vrsta tvari prehranom (43).

Vitamini E, C i A koji djeluju kao antioksidanti postali su posebno zanimljivi kao mogući čimbenici smanjenja rizika od kardiovaskularnih bolesti početkom 1990-ih godina kada se uvidjelo da je oksidacija LDL-čestica jedan od ključnih trenutaka u razvitku ateroskleroze (44). U pokusima na životinjama pokazano je da antioksidanti uspijevaju usporiti napredovanje ateroskleroze za 30-80% bez obzira na koncentraciju kolesterola u krvi (45). Rezultati više ispitivanja na ljudima potvrdili su da je redovito konzumiranje hrane bogate antioksidacijskim vitaminima povezano s manjom smrtnošću od koronarne bolesti (46). Međutim, samo su rezultati jednoga manjeg ispitivanja koje je kratko trajalo govorili u prilog tomu da vitamin E u obliku pripravka može smanjiti rizik od infarkta miokarda (47). Rezultati nekoliko velikih prospektivnih istraživanja na ljudima u kojima su davani pripravci tih vitamina potpuno su razočarali jer ni jedno takvo ispitivanje sekundarne prevencije kardiovaskularnih ili cerebrovaskularnih bolesti vitaminom E, C ili beta-karotenom nije uspjelo dokazati bilo kakvo značajno smanjenje ukupne ili kardiovaskularne smrtnosti, a ni pojave infarkta miokarda ili apoplektičkog inzulta (20, 48-51). Dapače, bilo je naznaka da veće količine vitamina E možda mogu čak neznatno povećati rizik od ishemijskih poremećaja i zatajenja srca.

Zbog svega toga danas nema znanstveno utemeljenih razloga da se za prevenciju kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti savjetuje uzimanje pripravaka vitamina E, C, A i alfa ili beta-karotena, ali se preporučuje jesti dosta voća i povrća koja te tvari uz ostale antioksidante i zaštitne tvari sadržavaju u prirodnom obliku. U zdravoj se prehrani stoga, osobito osobama s rizikom od kardiovaskularnih bolesti, ali i svima ostalima, preporučuje jesti 3-5 obroka voća i/ili povrća na dan. Pritom jedan obrok voća znači primjerice jednu jabuku ili krušku ili pak jednu veliku krišku lubenice, dinje ili ananasa ili jednu šalicu bobičastog voća ili 2 dl prirodnoga voćnog soka. Jedan obrok povrća znači dvije velike žlice korjenastog, zelenog ili grahorastog povrća ili jednu zdjelicu salate od bilo koje vrste povrća.

Likopen je zapravo aciklički oblik beta-karotena koji se, za razliku od ostalih karotenoida kojih ima u različitom voću i povrću, uglavnom nalazi u rajčici i proizvodima od rajčice. Antioksidacijski učinci likopena, koji su snažniji nego oni alfa i beta-karotena, ne mijenjaju se pri kuhanju i visokim temperaturama, a bioraspoloživost mu je čak veća u prerađenim rajčicama nego u svježima (52). Mogući korisni učinci likopena u prevenciji kardiovaskularnih bolesti objašnjavaju se njegovim učincima na sniženje LDL-kolesterola i smanjenje oksidacije LDL-čestica, povišenje HDL-kolesterola te protuupalnim učincima vezanim uz aktivaciju adhezijskih molekula na endotelu i adheziju monocita uz endotel iako neki istraživači to nisu mogli potvrditi (53-55). Korisni učinci mediteranske prehrane djelomice se objašnjavaju i konzumiranjem značajnih količina rajčice u toj prehrani.

Što se tiče **selen**a za koji proizvođači pripravaka koji ga sadržavaju najčešće tvrde da zbog protuoksidacijskih svojstava koristi u prevenciji kardiovaskularnih bolesti, nema uvjerljivih dokaza da je to uistinu točno (56). Stoga se ne može preporučiti uzimanje pripravaka selen u tu svrhu.

Češnjak se već odavno smatra korisnim u prevenciji preuranjene ateroskleroze. Glavni djelatni sastojak češnjaka je aliin, spoj iz kojeg *in vivo* nastaju sumporni spojevi koji daju karakterističan miris češnjaka. Jedan od glavnih spojeva koji nastaje iz alina djelovanjem enzima alinaze je alicin. Sadržaj alina razlikuje se u češnjaku i do 10 puta, a i sadržaj spojeva nastalih iz njega u raznim pripravcima uvelike ovisi o načinu ekstrakcije tih tvari. Tako se primjerice pri ekstrakciji na previsokim temperaturama smanjuje enzimska aktivnost alinaze. Stoga različito proizvedeni preparati češnjaka imaju i do 20 puta različit sadržaj alicina, što otežava usporedbu rezultata dobivenih pojedinim istraživanjima učinaka češnjaka na aterogenezu.

Još je u ispitivanju poznatom pod nazivom "Ispitivanje 7 zemalja" ranih 1950-ih godina opaženo da se učestalost smrtnosti od koronarne bolesti u Europi geografski podudara s uzimanjem češnjaka. No uzročna se veza u tom istraživanju nije mogla dokazati. Kasnije je dokazano da ekstrakti češnjaka topljivi u vodi, osim alicina, koče aktivnost enzima HMG-CoA reduktaze, ključnog za biosintezu kolesterola (57). Pokazano je da češnjak uistinu snižava ukupni i LDL-kolesterol te trigliceride, ali i smanjuje oksidaciju LDL-čestica (58).

Poznato je da češnjak povećava fibrinolitičku aktivnost, snižava razinu fibrinogena te agregaciju trombocita, odnosno djeluje antitrombotički. Antiaterogenom djelovanju zacijelo pridonosi i smanjenje viskoznosti plazme koje češnjak uzrokuje. Dokazano je također da pripravci češnjaka snižavaju sistolički arterijski tlak za oko 8 mmHg, a dijastolički za oko 7 mmHg (59). Češnjak malo snižava i koncentraciju glukoze u krvi, a ima i određene antiaritmijske učinke (60). Zbog svega navedenog uzimanje češnjaka, osobito neprerađenog, može se preporučiti osobama s povećanim rizikom od ateroskleroze, ali i zdravima u svrhu prevencije kardiovaskularnih bolesti.

Što se tiče **luka**, njegov glavni flavonoid je kvercetin za koji je ustanovljeno da bi mogao imati određenih protuaterosklerotičkih učinaka, poglavito ako već postoje aterosklerotičke promjene na arterijama, no njegovi točni učinci još se moraju razjasniti (61, 62).

Polikozanol je mješavina alifatskih alkohola dugih lanaca iz šećerne trske, riže ili pšeničnih klica za koju su kubanski istraživači, koji su načinili gotovo sva ranija istraživanja s tim pripravkom, tvrdili da značajno snižava ukupni i LDL-kolesterol, a da donekle i povisuje zaštitni HDL-kolesterol. Dapače, prema nekim istraživanjima spomenutih istraživača antilipemičko djelovanje polikozanola usporedivo je s onim lovastatina ili atorvastatina. Takve su učinke pripisivali kočenju sinteze kolesterola u hepatocitima prije formiranja mevalonata te povećanju katabolizma LDL-čestica. Mi smo prvi pokazali da polikozanol tek vrlo skromno snižava ukupni kolesterol, no bez ikakvog značajnog sniženja LDL-kolesterola ili povišenja zaštitnog HDL-koleste-

rola. Nismo uspjeli dokazati nikakav učinak polikozanola na apoprotein B, Lp(a), oksidaciju LDL-čestica ili čimbenike zgrušavanja (63, 64). Rezultate slične našima objavilo je zatim i nekoliko drugih skupina istraživača iz Europe (65-69). Stoga danas nije utemeljeno preporučivati uzimanje pripravaka polikozanola radi poboljšavanja dislipidemije i prevencije kardiovaskularnih bolesti.

Kava se pije kao kuhani nefiltrirani napitak, ali i filtrirana ili dekofeinizirana. Sadržava oko tisuću različitih kemijskih spojeva od kojih mnogi nastaju procesom prženja zrna kave. Još je prije tridesetak godina uočeno da oni koji piju 4-6 ili više šalica nefiltrirane kave na dan imaju ukupni i LDL-kolesterol u krvi viši nego njihovi vršnjaci koji ju ne piju (70). Ključne tvari koje djeluju u smislu povišenja kolesterola u krvi su dva uljna sastojka kavina zrna iz skupine diterpena nazvana kafestol i kaveol (71). Kava sadržava i polifenole, poglavito klorogensku kiselinu (72). Ispitivanja učinaka kave i njezinih sastojaka dala su različite, gdje da i suprotne rezultate (73, 74). Nekoliko je istraživanja pokazalo da je pijenje kave čimbenik rizika od koronarne bolesti čak jači nego što se to može objasniti samo utjecajem na kolesterol (75). Još je uvijek nejasno ima li kofein kakav učinak na to. Naime, u jednom je ispitivanju opaženo da je i pijenje dekofeinizirane kave povezano s povećanim rizikom od kardiovaskularnih bolesti (76). S druge pak strane, u jednom je ispitivanju s 1.570 starijih ispitanika uočeno da oni koji piju 3 i više šalica kave na dan imaju manji rizik od pojave kalcifikata u koronarnim arterijama, dok u velikom istraživanju GISSI s više od 11.000 ispitanika nije nađena nikakva povezanost između umjerenog pijenja kave i kardiovaskularnih zbivanja u bolesnika koji su preživjeli infarkt miokarda (77, 78). Ni jedno drugo veliko ispitivanje provedeno na više od 41.000 muškaraca i više od 86.000 žena nije dokazalo da redovito pijenje kave uzrokuje povećanu smrtnost (79). Eventualno povoljno djelovanje umjerenog konzumiranja kave moglo bi se, osim sadržaja antioksidanata, barem djelomice objasniti nedavno dokazanim smanjenjem agregacije trombocita do kojeg dolazi mehanizmom nevezanim za kofein (80). Međutim, moguće umjereno korisne učinke kave na kardiovaskularne bolesti i smrtnost tek treba dokazati.

U svakom slučaju i zdravima, a osobito bolesnicima s hiperkolesterolemijom, valja savjetovati da, ako to baš žele, piju isključivo filtriranu kavu, a ne "tursku kavu".

Učinci **čaja, osobito zelenog čaja i kakaa** na čimbenike rizika od kardiovaskularnih bolesti u žarištu su zanimanja tek nekoliko zadnjih godina. Oni sadržavaju flavonoide (glavni polifenoli u zelenom čaju su, primjerice, katehini) koji su jaki antioksidanti pa se već odavno smatralo da bi mogli imati protuaterogeno djelovanje. Ipak, tek je relativno nedavno dokazano da je konzumiranje zelenog čaja i kakaa obrnuto razmjerno smrtnosti od koronarne bolesti i pojavi infarkta miokarda te da ove tvari uistinu imaju povoljne učinke na kardiovaskularne bolesti (42, 81, 82). Osim antioksidacijskim, to se objašnjava učincima kao što su popravljanje funkcije endotela, njihovim vazodilatacijskim djelovanjem i blažim sniženjem arterijskog tlaka, povećanjem bioraspoloživosti NO u endotelu, protuoksidacijskim i protuupalnim učincima, kočenjem aktivno-

sti trombocita te antiagregacijskim, odnosno protutrombotičkim učincima, smanjivanjem adhezije leukocita i njihova transmigriranja u subendotelni prostor, ali i antiproliferacijskim učincima na glatke mišićne stanice, kao i njihovim kočenjem enzima važnih u biosintezi lipida odnosno smanjenjem apsorpcije lipida u crijevu zbog čega malo snižavaju i koncentraciju lipida u krvi, a malo snižavaju i arterijski tlak (83-85). I **tamna čokolada** koja sadržava velik postotak kakaa ima slične učinke (42, 86). U crnom čaju flavonoidi donekle poništavaju neke neželjene učinke kofeina kojeg taj čaj sadržava pa prema rezultatima više istraživanja i pijenje crnoga čaja u količini od tri i više šalica na dan smanjuje rizik od kardiovaskularnih bolesti (87-89). Zeleni čaj ima i pozitivne inotropne i antihipertrofijske učinke, a povoljno djeluje i na reperfuzijsku ozljedu, što sve pridonosi njegovu korisnom djelovanju na bolesti srca (90). Stoga se, ako ne postoje neki drugi razlozi zbog kojih bi ih valjalo izbjegavati, čaj i kakao mogu preporučiti i u primarnoj i u sekundarnoj prevenciji.

Već je spomenuto da fenoli i polifenoli, među koje se ubrajaju i flavonoidi, djeluju kao antioksidanti. Mnogo ih ima u **crnom vinu** pa se tomu, barem djelomice, pripisuje i tzv. "francuski paradoks". Radi se o činjenici da je svojedobno u Francuskoj uočena iznenađujuće malena smrtnost od koronarne bolesti usprkos prehrani bogatoj zasićenim mastima, a siromašnoj nezasićenima, što se pripisalo konzumiranju crnog vina (6). Naime, fenoli iz crnog vina, navlastito resveratrol kojeg osim u crnom vinu ima mnogo i u kožici boba grožđa (ne i u mesu), smanjuje oksidaciju LDL-čestica, a time i njihovu aterogenost, djeluje protuagregacijski, protuupalno i smanjuje agregaciju trombocita, što sve pridonosi mogućim protuaterosklerotičkim učincima (91). Značajan dio zaštitnih učinaka vina pripisuje se i povišenju zaštitnog HDL-kolesterola (6). Prema nekim istraživanjima čini se da i pivo ima slične učinke (92). Treba, međutim, istaknuti da je u više istraživanja nedvojbeno dokazano da konzumiranje većih količina vina, kao i svih drugih vrsta alkoholnih pića, dovodi do povećane ukupne, ali i kardiovaskularne smrtnosti. Dapače, rezultati nekih istraživanja su pokazali da konzumiranje većih količina alkohola nedvojbeno ima aterogene učinke u mlađih odraslih osoba (93). Iako su neka ranija istraživanja korisne učinke mediteranske prehrane pokušala barem djelomice objasniti redovitim konzumiranjem vina uz hranu, što je jedno od obilježja načina života na Sredozemlju, rezultati novijih istraživanja su to opovrgli (94). Stoga se radije može preporučiti konzumiranje grožđa i groždanog soka, osim onima koji imaju hipertrigliceridemiju, posebice ako postoji opasnost da se u konzumiranju vina premaše dopuštena 2 dl na dan.

U nekoliko je velikih epidemioloških istraživanja uočeno da postoji izrazita obrnuta povezanost između konzumiranja različitih vrsta **orašastog voća** i rizika od koronarne bolesti (95). U drugim je istraživanjima pokazano da konzumiranje badema i oraha dovodi do sniženja ukupnog koleste-

rola u krvi za 9-15%, a LDL-a za 12-16% (96). Slični su rezultati dobiveni i istraživanjima u kojima su davane pistacije (97). Orasi, bademi i slično voće sadržavaju mnogo masti, no ona je većinom nezasićena. Radi se poglavito o jednostruko nezasićenoj oleinskoj kiselini, ali i višestruko nezasićenim linolnoj i alfa-linolnoj kiselini. Ovo voće sadržava i mnogo vlakana, antioksidanata tokoferola i resveratrola, nešto fitosterola te bakra, kalcija i magnezija, tvari koje kao i tokoferoli djeluju protuoksidacijski, što bi sve moglo pridonijeti njihovu protuaterogenom djelovanju (98). Orašasto voće sadržava i mnogo arginina, što se također može smatrati antiaterogenim jer je arginin preteča NO, snažnog endogenog vazodilatatora i tvari koja koči agregaciju trombocita, kemotaksiju i adheriranje monocita te proliferaciju glatkih mišićnih stanica (99).

Što se tiče **zemnog oraščića ili kikirikija** koji je botanički gledano mahunarka, a ne orašasto voće, starija su ispitivanja na pokusnim životinjama upućivala na njegovu aterogenost, a osobito se upozoravalo na štetnost kikirikijeve ulja zbog sastojka masnih kiselina i nepovoljnih učinaka na serumske lipoproteine. Kasnije se, međutim, vidjelo da je u tim ispitivanjima prehrana pokusnih životinja bila izrazito bogata kolesterolom. Kada je to izmijenjeno, dobiveni su suprotni rezultati, a i kasnija su ispitivanja na ljudima pokazala korisne učinke konzumiranja kikirikija. Stoga se danas smatra da on također, kao i orašasto voće, smanjuje rizik od kardiovaskularnih bolesti (98).

Već se odavno zna da je prevelik unos **kuhinjske soli** povezan s povišenim arterijskim tlakom i povećanim rizikom od kardiovaskularnih bolesti (100). Iako zapravo, za razliku od mnogih razvijenih zemalja, za Hrvatsku nema točnih podataka, smatra se da je prosječno konzumiranje kuhinjske soli u nas izrazito veliko, odnosno da unos soli značajno premašuje onaj preporučeni (101). Mnogim je istraživanjima jasno pokazano da čak i umjereno smanjenje unosa soli dovodi do sniženja arterijskog tlaka (102). Kako je povišeni arterijski tlak jedan od najvažnijih čimbenika rizika od kardiovaskularnih bolesti, smatra se da bi se smanjenjem unosa soli moglo postići značajno smanjenje pojave neželjenih kardiovaskularnih događaja i smrtnosti od tih bolesti (103). Budući da je također uočeno postojanje pozitivne povezanosti između količine natrija u mokraći, koja je najpouzdaniji pokazatelj unosa soli, i hipertrofije lijeve klijetke, čini se da također postoji značajna povezanost između unosa soli hranom i štetnih učinaka na srce nezvanih uz arterijski tlak. Stoga se svakako preporučuje smanjenje unosa soli i u primarnoj i u sekundarnoj prevenciji kardiovaskularnih bolesti (102).

U zaključku se može reći da je prehrana s mnogo voća i povrća, osobito grahorica, ribom i mesom peradi umjesto crvenog mesa te cjelovitim žitaricama uz uporabu maslinova ulja kao glavnog izvora masnoća te manjim unosom soli, ona koja bi se svakako mogla preporučiti za smanjenje rizika od kardiovaskularnih bolesti (104).

Literatura

- MINIERI M, DI NARDO P. Nutrients: the environmental regulation of cardiovascular gene expression. *Genes Nutr.* 2007;2(2):163-8.
- IACOVIELLO L, SANTIMONE I, LATELLA MC, DE GAETANO G, DONATI MB. Nutrigenomics: a case for the common soil between cardiovascular disease and cancer. *Genes Nutr.* 2008;3(1):19-24.
- RETELNY VS, NEUENDORF A, ROTH JL. Nutrition protocols for the prevention of cardiovascular disease. *Nutr Clin Pract* 2008;23(5):468-76.
- REINER Ž. Promjena načina života – ključni čimbenik u liječenju hiperlipidemija. *Medicus* 2000; 9:49-58.
- WOUTERS K, VAN GORP PJ, BIEGHS V i sur. Dietary cholesterol, rather than liver steatosis, leads to hepatic inflammation in hyperlipidemic mouse models of nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2008;48(2):474-86.
- REINER Ž. Utjecaj alkohola na prijevremeni razvitak ateroskleroze, U: Luetić V, Ur. Prevencija ateroskleroze – mladenačka dob, HAZU Zagreb 1998, str. 37-46.
- ZOCK PL, DE VRIES H, KATAN MB. Impact of myristic acid versus palmitic acid on serum lipid and lipoprotein levels in healthy women and men. *Arterioscl Thromb* 1992;14:567-575.
- MENSINK RP, KATAN MB. Effects of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins: A meta-analysis of 27 trials. *Arterioscl Thromb* 1992;19:911-9.
- COVAS MI. Bioactive effects of olive oil phenolic compounds in humans: Reduction of Heart Disease Factors and Oxidative damage. *Inflammopharmacology*. 2008 Sep 26. [Epub ahead of print]
- SANCHEZ MUNIZ FJ, BASTIDA S, VIEJO JM, TERPSTRA AH. Small supplements of n-3 fatty acids change serum low density lipoprotein composition by decreasing phospholipid and apolipoprotein B concentrations in young adult women. *Eur J Nutr* 1999; 38:20-7.
- SOFI F, CESARI F, ABBATE R, GENSINI GF, CASINI A. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ* 2008;337:1344.
- ROMAN B, CARTA L, MARTÍNEZ-GONZÁLEZ MA, SERRA-MAJEM L. Effectiveness of the Mediterranean diet in the elderly. *Clin Interv Aging*. 2008;3(1):97-109.
- SERRA-MAJEM L, ROMAN B, ESTRUCH R. Scientific evidence of interventions using the Mediterranean diet: a systematic review. *Nutr Rev* 2006;64:S27-47.
- MIURA K, STAMLER J, NAKAGAWA H i sur. International Study of Macro-Micronutrients and Blood Pressure Research Group. Relationship of dietary linoleic acid to blood pressure. The International Study of Macro-Micronutrients and Blood Pressure Study Hypertension 2008;52(2):408-14.
- NOAKES M, CLIFTON PM. Oil blends containing partially hydrogenated or interesterified fats: differential effects on plasma lipids. *Am J Clin Nutr* 1998;68:242-7.
- ARO A, JAUHIANEN M, PARTANEN R, SALMINEN I, MUTANEN M. Stearic acid, trans fatty acids, and dairy fat: effects on serum and lipoprotein lipids, apolipoproteins, lipoprotein(a), and lipid transfer proteins in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 1997; 65:1419-26.
- WILLETT WG, STAMPFER MJ, MANSON JE i sur. Intake of trans fatty acids and risk of coronary heart disease among women. *Lancet* 1993; 441:581-6.
- BANG HO, DYEBOERG J. Plasma lipids and lipoproteins in Greenland westcoast Eskimos. *Acta Med Scand* 1972; 192:85-94.
- MARCOVINA SM, KENNEDY H, BITTOLO BON G, CAZZALATO G, GALLI C, CASIGLIA E. Fish intake, independent of apo(a) size, accounts for lower plasma lipoprotein(a) levels in Bantu fishermen of Tanzania: The Lugulawa Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:1250-6.
- Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI) – Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI – Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 354:447-55.
- MARCHIOLI R, BARZI F, BOMBA E i sur. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analyses of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI) – Prevenzione. *Circulation* 2002; 105:1897-903.
- STREPPLE MT, OCKÉ MC, BOSCHUIZEN HC, KOK FJ, KROMHOUT D. Long-term fish consumption and n-3 fatty acid intake in relation to (sudden) coronary heart disease death: the Zutphen study. *Eur Heart J* 2008;29(16):2024-30.
- REINER Ž, TEDESCHI-REINER E, ŠTAJNINGER G. Uloga omega-3 masnih kiselina iz riba u prevenciji kardiovaskularnih bolesti. *Liječ Vjesn* 2007; 129:350-5.
- ELVEVOLL EO, EILERTSEN KE, BROX J i sur. Seafood diets: hypolipidemic and antiatherogenic effects of taurine and n-3 fatty acids. *Atherosclerosis*. 2008;200(2):396-402.
- GISSI-HF investigators. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 29. kolovoza (e-objava prije tiskanja).
- HARRIS WS, KRIS-ETHERTON PM, HARRIS KA. Intakes of long-chain omega-3 fatty acid associated with reduced risk for death from coronary heart disease in healthy adults. *Curr Atheroscler Rep* 2008;10(6):503-9.
- REINER Ž, TEDESCHI-REINER E. Učinci biljnih sterola na hiperkolesterolemiju. *Liječ Vjesn* 2007; 129:276-81.
- PIIRONEN V, TOIVO J, LAMPI A-M. Natural sources of dietary plant sterols. *J Food Comp Anal* 2000; 13:619-24.
- De VRIES JHM, JANSEN A, KROMHOUT D i sur. The fatty acid and sterol content of food composites of middle-aged men in Seven Countries. *J Food Comp Anal* 1997;10:115-41.
- OSTLUND RE. Plant sterols and stanols in human nutrition. *Annu Rev Nutr* 2002; 22:533-49.
- BAZZANO LA. Effects of soluble dietary fiber on low-density lipoprotein cholesterol and coronary heart disease risk. *Curr Atheroscler Rep*. 2008;10(6):473-7.
- QUEENAN KM, STEWART ML, SMITH KN, THOMAS W, FULLER RG, SLAVIN JL. Concentrated oat beta-glucan, a fermentable fiber, lowers serum cholesterol in hypercholesterolemic adults in a randomized controlled trial. *Nutr J*. 2007;6:6.
- OLSEN BH, ANDERSON SM, BECKER MP, ANDERSON JW, HUNNINGHAKE DB, JENKINS DJ. Psyllium-enriched cereals lower blood total cholesterol and LDL cholesterol, but not HDL cholesterol, in hypercholesterolemic adults: results of a meta-analysis. *J Nutr* 1997; 127:1973-80.

34. GANJI V, KUO J. Serum lipid responses to psyllium fiber: differences between pre- and post-menopausal, hypercholesterolemic women. *Nutr J* 2008;7:22.
35. GERHARDT AL, GALLO NB. Full-fat rice bran and oat bran similarly reduce hypercholesterolemia in humans. *J Nutr* 1998; 128:865-9.
36. VUKSAN V, JENKINS DJ, SPADAFORA P, SIEVENPIPER JL, OWEN R, VIDGEN E. Konjacmannan (glucomannan) improved glycaemia and other associated risk factors for coronary heart disease in type 2 diabetes. A randomized controlled metabolic trial. *Diabetes Care* 1999; 22:913-9.
37. MACMAHON M, CARLESS J. Ispaghula husk in the treatment of hypercholesterolaemia: a double-blind controlled study. *J Cardiovasc Risk* 1998; 5:167-72.
38. NICOLOSI R, BELL SJ, BISTRIAN BR, GREENBERG I, FORSE RA, BLACKBURN GL. Plasma lipid changes after supplementation with beta-glucan fiber from yeast. *Am J Clin Nutr* 1999; 70:208-12.
39. JENKINS DJ, KENDALL CW, VIDGEN E, AGARWAL S, RAO AF, ROSENBERG RS. Health aspects of partially defatted flaxseed, including effects on serum lipids, oxidative measures and ex vivo androgen and progestin activity: a controlled crossover trial. *Am J Clin Nutr* 1999; 69:395-402.
40. ANDERSON JW, JOHNSTONE BM, COOK-NEUWELL ME. Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. *N Engl J Med* 1995; 333:276-82.
41. RAINES EW, ROSS R. Biology of atherosclerotic plaque formation: possible role of growth factors in lesion development and the potential impact of soy. *J Nutr* 1995; 125(suppl):624-30.
42. HOOPER L, KROON PA, RIMM EB i sur. Flavonoids, flavonoid-rich foods, and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2008;88(1):38-50.
43. JENKINS DJ, KENDALL CW, MEHLING CC, PARKER T, RAO AV, AGARWAL S. Combined effect of vegetable protein (soy) and soluble fiber added to a standard cholesterol-lowering diet. *Metabolism* 1999; 48:809-16.
44. REINER Ž. Oksidacija lipoproteina – ključno zbivanje u razvoju ateroskleroze. *Lipidi* 1995; 5:13-7.
45. STEINBERG D. Antioxidant vitamins and coronary heart disease. *N Engl J Med* 1993; 328:1587-9.
46. GAZIANO JM. Antioxidants in cardiovascular disease: randomized trials. *Nutrition* 1996; 12:583-8.
47. BOAZ M, SMETANA S, WEINSTEIN T i sur. Secondary Prevention with Antioxidants of Cardiovascular disease in End-stage renal failure (SPACE): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2000;356:1213-8.
48. STEPHENS NG, PARSONS A, SCHOFIELD PM, KELLY F, CHEESEMAN K, MITCHINSON MJ. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). *Lancet* 1996; 347:781-6.
49. The heart outcomes prevention evaluation study investigators. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342:154-60.
50. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
51. The HOPE and HOPE-TOO Trial Investigators. Effects of long-term vitamin E supplementation on cardiovascular events and cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293:1338-47.
52. RICCIONI G, MANCINI B, DI ILIO E, BUCCIARELLI T, D'ORAZIO N. Protective effect of lycopene in cardiovascular disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2008;12(3):183-90.
53. BLUM A, MEREI M, KAREM A i sur. Effects of tomatoes on the lipid profile. *Clin Invest Med*. 2006;29(5):298-300.
54. SILASTE ML, ALFTHAN G, ARO A, KESÄNIEMI YA, HÖRKKÖ S. Tomato juice decreases LDL cholesterol levels and increases LDL resistance to oxidation. *Br J Nutr* 2007;98(6):1251-8.
55. HUNG CF, HUANG TF, CHEN BH, SHIEH JM, WU PH, WU WB. Lycopene inhibits TNF-alpha-induced endothelial ICAM-1 expression and monocyte-endothelial adhesion. *Eur J Pharmacol* 2008;586(1-3):275-82.
56. NAVARRO-ALARCON M, CABRERA-VIQUE C. Selenium in food and the human body: A review. *Sci Total Environ* 2008;400(1-3):115-41.
57. GEBHARDT R. Multiple inhibitory effects of garlic extracts on cholesterol biosynthesis in hepatocytes. *Lipids* 1993; 28:613-9.
58. GORINSTEIN S, JASTRZEBSKI Z, NAMIESNIK J. The atherosclerotic heart disease and protecting properties of garlic: contemporary data. *Mol Nutr Food Res*. 2007;51(11):1365-81.
59. RIED K, FRANK OR, STOCKS NP. Effect of garlic on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2008;8:13.
60. SUNGNOON R, KANLOP N, CHATTIPAKORN SC, TAWAN R, CHATTIPAKORN N. Effects of garlic on the induction of ventricular fibrillation. *Nutrition*. 2008;24(7-8):711-6.
61. TERAJO J, KAWAI Y, MUROTA K. Vegetable flavonoids and cardiovascular disease. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2008;17 Suppl 1:291-3.
62. KAWAI Y, NISHIKAWA T, SHIBA Y i sur. Macrophage as a target of quercetin glucuronides in human atherosclerotic arteries: implication in the anti-atherosclerotic mechanism of dietary flavonoids. *J Biol Chem* 2008;283(14):9424-34.
63. REINER Ž, TEDESCHI-REINER E, ROMIĆ Ž. Effects of rice policosanols on serum lipoproteins, homocysteine, fibrinogen and C-reactive protein in hypercholesterolaemic patients. *Clin Drug Invest* 2005; 25:701-7.
64. REINER Ž, TEDESCHI-REINER E. Rice policosanols does not have any effects on blood coagulation factors in hypercholesterolemic patients. *Coll Antropol* 2007; 31:315-9.
65. LIN Y, RUDRUM M, VAN DER WIELEN RP i sur. Wheat germ policosanols failed to lower plasma cholesterol in subjects with normal to mildly elevated cholesterol concentrations. *Metabolism* 2004;53(10):1309-14.
66. BERTHOLD HK, UNVERDORFEN S, DEGENHARDT R, BULITTA M, GOUNI-BERTHOLD I. Effect of policosanols on lipid levels among patients with hypercholesterolemia or combined hyperlipidemia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006 May 17;295(19):2262-9.
67. DULIN MF, HATCHER LF, SASSER HC, BARRINGER TA. Policosanol is ineffective in the treatment of hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2006 Dec;84(6):1543-8.
68. KASSIS AN, JONES PJ. Lack of cholesterol-lowering efficacy of Cuban sugar cane policosanols in hypercholesterolemic persons. *Am J Clin Nutr* 2006 Nov;84(5):1003-8.
69. GREYLING A, DE WITT C, OOSTHUIZEN W, JERLING JC. Effects of a policosanols supplement on serum lipid con-

- centrations in hypercholesterolaemic and heterozygous familial hypercholesterolaemic subjects. *Br J Nutr* 2006 May;95(5):968-75.
70. ZOOCK PI, KATAN ME, MERKUS P, VAN DUSSELDORP M, HARRYVAN JL. Effect of lipid-rich fraction from boiled coffee on serum cholesterol. *Lancet* 1990; 335:1235-7.
71. WEUSTEN-VAN DER WOUW MPME, KATAN MB, VIANI R i sur. Identity of the cholesterol raising factor from boiled coffee and its effects on liver function enzymes. *J Lipid Res* 1994; 35: 721-33.
72. BONITA JS, MANDARANO M, SHUTA D, VINSON J. Coffee and cardiovascular disease: in vitro, cellular, animal, and human studies. *Pharmacol Res.* 2007;55(3):187-98. Epub 2007 Jan 26.
73. RODRIGUES IM, KLEIN LC. Boiled or filtered coffee? Effects of coffee and caffeine on cholesterol, fibrinogen and C-reactive protein. *Toxicol Rev* 2006;25(1):55-69.
74. CORNELIS MC, EL-SOHEMY A. Coffee, caffeine, and coronary heart disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007;10(6):745-51.
75. TVERDAL A, STENSVOLD I, SOLVOLL K, FOSS OP, LUND-LARSEN PG, BJARTVEIT K. Coffee consumption and death from coronary heart disease in middle-aged Norwegian men and women. *BMJ* 1990; 300: 566-9.
76. GROBBEE D, RIMM EB, GIOVANNUCCI E, COLDITZ G, STAMPFER M, WILETT W. Coffee, caffeine, and cardiovascular disease in men. *N Engl J Med* 1990; 323: 1026-32.
77. SILLETTA MG, MARFISI R, LEVANTESI G i sur. GISSI-Prevenzione Investigators. Coffee consumption and risk of cardiovascular events after acute myocardial infarction: results from the GISSI (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico) – Prevenzione trial. *Circulation* 2007;116(25):2944-51.
78. VAN WOUDEBERGH GJ, Vliegenthart R i sur. Coffee consumption and coronary calcification: the Rotterdam Coronary Calcification Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28(5):1018-23.
79. LOPEZ-GARCIA E, VAN DAM RM, LI TY, RODRIGUEZ-ARTALEJO F, HU FB. The relationship of coffee consumption with mortality. *Ann Intern Med* 2008;148(12):904-14.
80. NATELLA F, NARDINI M, BELELLI F i sur. Effect of coffee drinking on platelets: inhibition of aggregation and phenols incorporation. *Br J Nutr* 2008; 28:1-7.
81. HERTOGE MG, FESKENS EJ, HOLLMAN PC, KATAN MB, KROMHOUT D. Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study. *Lancet* 1993; 342: 1007-11.
82. JOCHMANN N, LORENZ M, KROSIGK A i sur. The efficacy of black tea in ameliorating endothelial function is equivalent to that of green tea. *Br J Nutr* 2008;99(4):863-8.
83. HEISS C, LAUER T, DEJAM A i sur. Plasma nitroso compounds are decreased in patients with endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(3):573-9.
84. FARIDI Z, NJIKE VY, DUTTA S, ALI A, KATZ DL. Acute dark chocolate and cocoa ingestion and endothelial function: a randomized controlled crossover trial. *Am J Clin Nutr* 2008;88(1):58-63.
85. BABU PV, LIU D. Green tea catechins and cardiovascular health: an update. *Curr Med Chem* 2008;15(18):1840-50.
86. VLACHOPOULOS C, ALEXOPOULOS N, STEFANADIS C. Effect of dark chocolate on arterial function in healthy individuals: cocoa instead of ambrosia? *Curr Hypertens Rep* 2006;8(3):205-11.
87. VLACHOPOULOS C, ALEXOPOULOS N, DIMA I, AZNAOURIDIS K, ANDREADOU I, STEFANADIS C. Acute effect of black and green tea on aortic stiffness and wave reflections. *J Am Coll Nutr* 2006; 25:216-23.
88. STEPTOE A, GIBSON EL, VUONONVIRTA R i sur. The effects of chronic tea intake on platelet activation and inflammation: a double-blind placebo controlled trial. *Atherosclerosis* 2007;193(2):277-82.
89. GARDNER EJ, RUXTON CH, LEEDS AR. Black tea – helpful or harmful? A review of the evidence. *Eur J Clin Nutr.* 2007;61(1):3-18. Epub 2006 Jul 19.
90. JOCHMANN N, BAUMANN G, STANGL V. Green tea and cardiovascular disease: from molecular targets towards human health. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2008 Nov;11(6):758-65.
91. ORALLO F. Trans-resveratrol: a magical elixir of eternal youth? *Curr Med Chem.* 2008;15(19):1887-98.
92. GORINSTEIN S, CASPI A, LIBMAN I i sur. Bioactivity of beer and its influence on human metabolism. *Int J Food Sci Nutr* 2007;58(2):94-107.
93. PLETCHER MJ, VAROSY P, KIEFE CI, LEWIS CE, SIDNEY S, HULLEY SB. Alcohol consumption, binge drinking, and early coronary calcification: findings from the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Am J Epidemiol.* 2005;161(5):423-33.
94. CARMONA-TORRE FDE A, GARCIA-ARELLANO A, MARQUES-LOPES I i sur. Relationship of alcoholic beverage consumption to food habits in a Mediterranean population. *Am J Health Promot* 2008;23(1):27-30.
95. FRASER GE, SABATE J, BEESON WL, STRAHAN M. A possible protective effect of nut consumption on risk of coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1992;152:1416-24.
96. SPILLER GA, JENKINS DJA, CRAGEN LN i sur. Effects of a diet high in monounsaturated fat from almonds on plasma cholesterol and lipoproteins. *J Am Coll Nutr* 1992;11:126-30.
97. GEBAUER SK, WEST SG, KAY CD, ALAUPOVIC P, BAGSHAW D, KRIS-ETHERTON PM. Effects of pistachios on cardiovascular disease risk factors and potential mechanisms of action: a dose-response study. *Am J Clin Nutr* 2008;88(3):651-9.
98. KRIS-ETHERTON PM, HU FB, ROS E, SABATÉ J. The role of tree nuts and peanuts in the prevention of coronary heart disease: multiple potential mechanisms. *J Nutr* 2008; 38(9):1746S-1751S.
99. COOKE, JP, TSAO P, SINGER A, WANG B, KOSEK J, DREXLER H. Anti-atherogenic effect of nuts: Is the answer NO? *Arch Intern Med* 1993, 153:896-9.
100. UMESAWA M, ISO H, DATE C i sur. JACC Study Group. 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(1):195-202.
101. REINER Ž. National programme for the reduction of salt intake in Croatia. U: *Kardiovaskularno zdravlje*, AMZH, Zagreb 2008.
102. HOOPER L, BARTLETT C, DAVEY SG, EBRAHIM S. Advice to reduce dietary salt for prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(1):CD003656

103. PENZ ED, JOFFRES MR, CAMPBELL NR. Reducing dietary sodium and decreases in cardiovascular disease in Canada. *Can J Cardiol* 2008;24(6):497-1.
104. HEIDEMANN C, SCHULZE MB, FRANCO OH, VAN DAM RM, MANTZOROS CS, HU FB. Dietary patterns and risk of mortality from cardiovascular disease, cancer, and all causes in a prospective cohort of women. *Circulation* 2008;118(3):230-7.

Adresa za dopisivanje / Corresponding Address

Akademik prof. dr. sc. Željko Reiner, dr. med.

Zavod za bolesti metabolizma

Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta

Sveučilišta u Zagrebu

KBC Zagreb

10000 Zagreb, Kišpatićeva 12

e-mail: zreiner@kbc-zagreb.hr

Primljeno / Received

15. 11. 2008.

November 15, 2008

Prihvaćeno / Accepted

28. 11. 2008.

November 28, 2008

Reodon[®]
repaglinid

***Roziglitazon* PLIVA**

Betaglid[®]
glimepirid

DIGLICAL[®]
gliklazid

Gluformin[®]
metformin



 **PLIVA**

03-09-DBS-01-NO/12-09/03-10

PLIVA



DIABETES