

Promjena načina života - ključni čimbenik u liječenju hiperlipidemija

Changing People's Habits-Main Factor in the Treatment of Hyperlipidemias

Željko Reiner

Klinika za unutrašnje bolesti KBC Zagreb

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

10000 Zagreb, Kišpatićeva 12

Sažetak U sklopu strategije primarne i sekundarne prevencije koronarne bolesti srca od ključne je važnosti promjena načina života. Osobito je važno djelovati na hiperkolesterolemiju koja je jedan od najvažnijih čimbenika rizika za koronarnu bolest. Na koronarnu bolest može se utjecati promjenom načina prehrane, prestankom pušenja, poticanjem tjelesne aktivnosti, smanjenjem pretjeranog konzumiranja alkohola i smanjenjem prekomjerne tjelesne težine te liječenjem povišenoga krvnog tlaka i šećerne bolesti. Promjena načina prehrane treba se temeljiti na smanjenju unosa masti, posebno zasićenih masnih kiselina i kolesterola, uz relativno povećanje unosa višestruko i jednostruko nezasićenih masnih kiselina te povećanje unosa prehrambenih vlakana i antioksidanata biljnog ili mineralnog podrijetla. U ovom se preglednom članku detaljno razmatraju učinci dijeta na serumske lipide, a posebna pozornost posvećena je učincima trans-masnih kiselina, omega-3 višestruko nezasićenih masnih kiselina, dijetnim vlaknima, vitaminima E i C, flavonoidima, češnjaku, alkoholu, čaju, kavi i orašastom voću. Daju se i detaljne upute o tjelesnoj aktivnosti kojom se može utjecati na hiperlipidemiju.

Ključne riječi: način života, serumski lipidi, izmjene u prehrani

Summary Intervention strategies for coronary heart disease (CHD) must include attention to life-style factors and changing people's habits. Since hypercholesterolemia is one of the most important risk factors for CHD, the modification of this risk factor including dietary factors, cessation of smoking, improving exercise, sensible drinking, attainment of ideal body weight as well as control of hypertension and diabetes is essential. The dietary changes should include reduction in intake of total fat, saturated fat and cholesterol, relative increase in intake of poly- and monounsaturated fats, and an increase in intake of dietary fibre, vitamin and mineral antioxidants. In this review article the effect of diet on serum lipids is discussed and particular attention is paid on trans fatty acids, omega-3 polyunsaturated fatty acids, dietary fibre, vitamins E and C, flavonoids, garlic, alcohol, tea, coffee and nuts. The recommendations concerning an exercise regime are also presented.

Key words: life-style, serum lipids, dietary changes

Promjena načina života prvi je i osnovni pristup u liječenju hiperlipidemija. Pri tome je najvažnije promijeniti način prehrane, baviti se tjelesnom aktivnošću i/ili športom i prestati pušiti.

Smanjenje prekomjerne tjelesne težine

Ako je bolesnik pretio, treba najprije smanjiti prekomjernu tjelesnu masu redukcijom dijetom tako da indeks tjelesne mase bude manji od 25 kg/m². Međutim, treba naglasiti da mnogi bolesnici s hiperkolesterolemijom, posebno onom prirođenom, nisu pretili. Ipak, zna se da

smanjenje unosa energije smanjuje endogenu sintezu kolesterola (1). Tako smanjenje tjelesne težine za 1 kilogram uzrokuje sniženje ukupnog kolesterola za 0,05 mmol/l, LDL-kolesterola za 0,02 mmol/l, triglicerida za 0,015 mmol/l, a povisuje HDL-kolesterol za 0,009 mmol/l nakon što se tjelesna težina uravnoteži (2).

Promjena načina prehrane

Prehrana i njezini sastojci bitno utječu na serumske lipoproteine poremećaji kojih se smatraju jednim od glavnih čimbenika rizika za nastanak i napredovanje ateroskleroze. U zdravoj prehrani kojoj je cilj ne samo primarna već i sekundarna prevencija ateroskleroze i njezinih

pogibeljnih posljedica: koronarne bolesti srca, akutnog infarkta miokarda i apoplektičkog inzulta, trebalo bi smanjiti unos masti na najviše 30% od ukupnog unosa energije. Pri tome bi zasićene masti smjele činiti najviše 10%, višestruko nezasićene masti 6-10%, a jednostruko nezasićene 10-15% od ukupnog unosa energije.

U tom smislu valjalo bi smanjiti i unos kolesterola na najviše 300 mg na dan. Kolesterola osobito mnogo ima u žumanjku jaja (samo jedan žumanjak sadržava 300-450 mg kolesterola), iznutricama kao što su mozak, jetra i bubrezi, rakovima te govedini i svinjetini. Povećani unos kolesterola hranom, naime, nedvojbeno povisuje koncentraciju kolesterola u krvi, osobito ako u hrani ima mnogo zasićenih, a malo višestruko nezasićenih masnih kiselina. Treba, međutim, reći da se kolesterol iz hrane u crijevu tek djelomično apsorbira (30-60%). 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, povisi. Stoga bi osobe s hiperkolesterolemijom smjele jaja jesti tek izuzetno rijetko, a ako ih već jedu, trebale bi jesti pretežito bjelanjke, a ne žumanjke. Valja misliti na to da se žumanjci jaja nalaze "skriveni" u raznim namirnicama, primjerice tjesteninima, kolačima i sl. Osobito je velika količina kolesterola u majonezi koja ga sadržava čak više nego svinjska mast. Kolesterola ima mnogo, osim u raznim vrstama crvenog mesa i u divljači, primjerice sretini, a valja reći da ga ima mnogo i u mesu pitomih kunića, čak više nego u svinjetini, govedini, teletini i janjetini. Kolesterola i zasićenih masti najmanje ima u ribi i mesu pilećih, odnosno purećih prsa.

Zasićenih masti ima mnogo u maslacu, slatkom i kiselim vrhnju, punomasnim i topljenim sirevima, svinjskoj masti i prerađevinama koje ju sadržavaju (paštete, mesne konzerve, slanina, čvarci, kobasice, salame itd.) te govedem i ovčjem loju. Treba naglasiti da kolesterol i zasićene masti uopće nisu nužni sastojak hrane i da organizam može 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. Glavni razlog zbog kojeg se u bilo kojem obliku prehrane, uključujući i dijetu za hiperlipidemije, ipak nose određene količine kolesterola i zasićenih masti jest taj što bi bez toga hrana bila neukusna.

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.

Na temelju svega navedenoga **bolesnicima s hiperkolesterolemijom** preporučuje se jesti pretežito ribu, meso peradi bez kože te 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, po mogućnosti crnoga) (3). Provođenje dijete zahtijeva velik trud liječnika, brojne razgovore s bolesnikom, poticanje njegove motivacije da ustraje u dijeti i davanje detaljnih uputa o načinu pripremanja hrane (primjerice da treba izbjegavati načine pripreme pri kojima se hrana natopi mastima, kao što je to pri pohanju i prženju, a poticati konzumiranje kuhane hrane ili pripremljene u posudu koje ne zahtijeva masnoće). Dijetu bolesnik mora provoditi najmanje 2 mjeseca. Razlog za to nije samo činjenica da treba nešto vremena kako bi se učinci dijete mogli očitovati na koncentracije lipida u krvi, već više to što zapravo treba promijeniti prehrambene navike, a za to ipak treba dosta vremena. Tek ako se uz doista striktno pridržavanje dijete tijekom tog razdoblja količina lipida ne smanje na zadovoljavajuće, smije se početi liječenje lijekovima. Međutim i tada treba obvezno nastaviti s provođenjem dijete, a bolesnika valja upozoriti da liječenje lijekovima nema puno smisla ni uspjeha ako se ne pridržava dijeta.

Bolesnici s hipertrigliceridemijom moraju u sklopu dijete potpuno izbaciti iz prehrane alkohol, slatkiše i znatno smanjiti unos ugljikohidrata. To je važno istaknuti jer se često događa da liječnici i njima savjetuju samo smanjenje unosa životinjskih masnoća, a zaboravljaju se da im je kudikamo važnije smanjiti unos kruha, tjestenine, krumpira, slatkiša i alkohola. Treba osobito naglasiti da se na hipertrigliceridemiju načelno uspješnije može utjecati samo strogom dijetom nego na hiperkolesterolemiju, pa te bolesnike treba posebno poticati da se pridržavaju dijete jer će ona najčešće biti potpuno dostatna da im se koncentracija triglicerida u krvi normalizira. Ako se koncentracija triglicerida dijetom ne uspije normalizirati, u bolesnika s hipertrigliceridemijom odluka o prijelazu na liječenje lijekovima donijet će se mnogo teže i s više razmišljanja nego odluka o prijelazu na liječenje lijekovima u bolesnika s hiperkolesterolemijom.

Zadnjih je godina sve više spoznaja i objektivnih podataka o nekim namirnicama kojima su se tradicionalno pripisivala bilo svojstva sniženja kolesterola u krvi, bilo njegova povišenja, a vezano uz to i odgovarajući utjecaj na hiperlipidemije i aterogenezu. U nastavku ovog članka prikazat će se suvremene spoznaje o nekim od tih namirnica i njihovi učinci na serumske lipoproteine, ali i na ostale čimbenike rizika za aterosklerozu kao što su hipertenzija, povećana agregabilnost trombocita, oksidacija lipoproteina itd.

Ulja, ovisno o podrijetlu i načinu pripreme, imaju različite učinke na serumske lipoproteine. Naime, neka ulja i biljne masti sadržavaju dosta zasićenih masnih kiselina (tablica 1). Tako primjerice kokosovo ulje, koje kao i maslac sadržava mnogo zasićene miristinske kiseline,

Tablica 1. Učinci pojedinih sastojaka namirnica na lipide i lipoproteine u krvi

Tvar u hrani	Ukupni kolesterol	LDL	HDL	Trigliceridi
zasićene masne kiseline (laurinska, miristinska, palmitinska, stearinska)	↑↑	↑↑	↑	↑↑
omega-3 višestruko nezasićene (eikozapentaenska, dokozaheksaenska)	↓	↓	↑→	↓↓
omega-6 višestruko nezasićene (linolna)	↓↓	↓↓	↓	
jednostruko nezasićene (oleinska, elaidinska)	↓	↓	↑→	↓
kolesterol	↑	↑	↑	
topljiva vlakna	↓	↓		
alkohol			↑	↑↑
višak energije (kalorija)	↑↑	↑↑	↓	↑↑

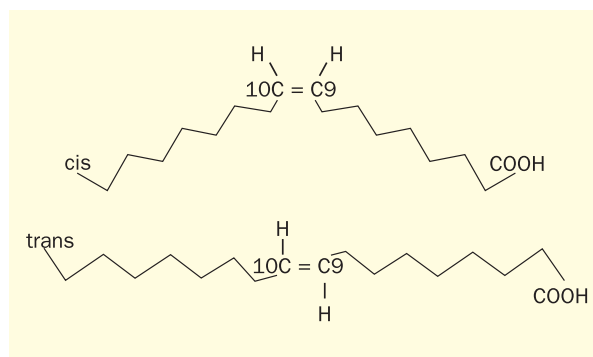
zbog toga uzrokuje povećanje količine LDL-kolesterola u krvi (4). Palmitinska kiselina koje ima u palminu ulju također povisuje ukupni i LDL-kolesterol u krvi. Od zasićenih kiselina i laurinska kiselina, koje također ima u kokosovu ulju i ulju od palminih sjemenki, povisuje kolesterol u krvi. Iako se 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 potrošnja palmina ulja u zadnjih 10 godina povećala s 1% na 15% ukupne potrošnje masnoća, a u istom se razdoblju potrošnja sojina ulja smanjila s 20% na 15%. Konzumiranje suncokretova i maslinova ulja nije se bitno mijenjalo i iznosi 5%, odnosno 1%, što je kudikamo premalo. To posebno vrijedi za Hrvatsku u kojoj je, iako se u nas proizvodi kvalitetno maslinovo ulje, potrošnja tog ulja daleko premalena.

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 (5). Oleinske kiseline ima u maslinovu ulju (56-84%) i nekim suncokretovim uljima. Stoga se maslinovo ulje i smatra možda najzdravijim od svih ulja. Valja reći i to da prema novijim spoznajama sastojci maslinova ulja, poglavito fenoli, odnosno flavonoidi sprječavaju oksidaciju LDL-čestica, pa se možda i antioksidacijskim svojstvima maslinova ulja, a ne samo količini oleinske kiseline može pripisati manja učestalost koronarne bolesti u mediteranskim zemljama gdje se troši mnogo maslinova ulja (6).

Linolna je kiselina glavni sastojak većine ostalih biljnih ulja, primjerice sojina ulja, ulja od suncokretovih sjemenki i ulja od kukuruznih klica. Stoga se ta ulja mogu rabiti u prehrani bez veće pogibli. Ipak, valja reći da rezultati nekih istraživanja pokazuju da linolna kiselina omogućava bržu oksidaciju LDL-čestica nego što to čini oleinska a uzrokuje i manje sniženje HDL-a pa se uporaba svih tih ulja može manje preporučiti nego uporaba maslinova (7). S druge pak strane alfa-linolna kiselina djeluje antitrombogeno, što je nedvojbeno pozitivno (8). Budući da se biljnim uljima unosi mnogo energije, preveliko konzumiranje tih ulja dovest će do pretilosti pa i njih treba tek umjereno rabiti. Čini se također da višestruko nezasićene kiseline ne djeluju antiaterogeno samo snižujući kolesterol u krvi, već da one, a osobito n-3 masne kiseline, štite i od srčanih aritmija. Treba, međutim, reći i to da ponovljeno zagrijavanje ulja s višestruko zasićenim masnim kiselinama (primjerice u fritezi), povećava njihovu hidrogenaciju pa ona postaju štetna.

Nedvojbeno je da je bolje rabiti margarin od maslaca, a osobito od svinjske masti, ali margarin sadržava mnogo trans-izomera masnih kiselina (slika 1), koji se nikako ne mogu preporučiti iako konzumiranje margarina ipak uzrokuje niže koncentracije LDL-kolesterola nego konzumiranje maslaca, i to za čak 11-15% (9). Ipak trans-masne kiseline, primjerice elaidinska, značajno povisuju količinu aterogenog LDL-kolesterola, a, čini se, i aterogenog lipoproteina(a) u krvi (10) te ako se konzumiraju u većim



Slika 1. Cis i trans-izomeri C18 jednostruko nezasićene masne kiseline (oleinska i elaidinska). Masne kiseline s dvostrukim svezama u ovakvoj cis-konfiguraciji su presavinute dok su one u trans-obliku ispružene poput zasićenih masnih kiselina

količinama, snizuju zaštitni HDL-kolesterol (11, 12), dok na trigliceride, čini se, ne djeluju. To objašnjava vezu između konzumiranja margarina, odnosno hrane pripremljene uz pomoć margarina i povećane učestalosti koronarne bolesti (13). Prema podacima o europskim zemljama konzumiranje trans-masnih kiselina je različito od zemlje do zemlje pa tako varira za muškarce od 0.5% u Grčkoj i Italiji do 2.1% unosa energije na Islandu (14). Procjenjuje se da je konzumiranje tih masnih kiselina u SAD-u oko 2.6% unosa energije (15), dok za Hrvatsku takvi podaci uopće ne postoje. Smatra se općenito da unos tih kiselina ne bi nikako smio biti veći od 2%. Na temelju svega navedenog ipak se preporučuje konzumirati samo one vrste margarina koje ne sadržavaju trans-masne kiseline. U načelu se radi o vrstama margarina koje i u hladnjaku ostaju mekane (16).

Još je prije tridesetak godina uočeno da Eskimi s Grenlanda koji jedu mnogo ribe bogate omega-3 višestruko nezasićenim masnim kiselinama imaju niže vrijednosti ukupnog, VLDL i LDL-kolesterola, a više zaštitnog HDL-kolesterola te značajno rjeđe boluju od koronarne bolesti. Dvije glavne **omega-3 kiseline** su eikozapentaenska (EPA) i dokozahexaenska (DHA). One nastaju iz fitoplanktona, kojima se hrane ribe hladnih mora, a ovisno o konzumiranju tih riba njihov dnevni unos u različitim populacijama ljudi varira od 0 do 10 grama na dan. U zdravih ljudi ove kiseline smanjuju sintezu VLDL-čestica u jetri te zbog toga snižavaju trigliceride i VLDL-kolesterol. Međutim, u dozi od 1,65 g EPA uz DHA tijekom dvije godine (17), odnosno 0,85 g tijekom 3,5 godine (18) čak malo povise LDL-kolesterol, što nema većeg kliničkog značenja. Činjenica da one smanjuju apo B u LDL-u pridonosi objašnjenju njihova povoljnog učinka na koronarnu bolest (19). Na HDL-kolesterol uglavnom nemaju učinka ili ga tek neznatno povećavaju. U bolesnika s hipertrigliceridemijom ove kiseline u dozama od 3 do 5 grama na dan snižavaju trigliceride za 25-50%, dok se ukupni kolesterol ne mijenja, a LDL-kolesterol se zna nešto i povisi. U bolesnika s hiperlipidemijom tipa V, 5 grama ovih kiselina na dan snizit će trigliceride za čak 60-80%. Izgleda da te kiseline snižavaju i aterogeni Lp(a) u krvi (20).

Međutim, osim učinaka na serumske lipoproteine, omega-3 kiseline smanjuju agregaciju trombocita, što pridonosi njihovoj antiaterogenom djelovanju (11) iako njihovi učinci na hemostazu još nisu potpuno razjašnjeni (21). Antiaterogenom učinku pomaže i to što ove kiseline smanjuju viskoznost krvi, smanjuju količinu leukotriena B4 i povećavaju njegov katabolizam pa time utječu na kemotaksiju i upalnu reakciju, na što utječe i njihovo smanjivanje proliferacije T-limfocita. Smanjenje količine adhezijskih molekula, primjerice E-selektina i VCAM-1, također pridonosi antiaterogenom djelovanju (22). One koče i hiperplaziju intime arterijske stijenke te smanjuju proizvodnju bjelancevine nalik na trombocitni čimbenik rasta u endotelnim stanicama, a povećavaju aktivnost endotelno-relaksirajućeg čimbenika. Umjereno snižavaju i krvni tlak u bolesnika s hipertenzijom, i to za 0,66 mmHg sistolički, a za 0,35 mmHg dijastolički po svakom gramu kiselina (23). Čini se da imaju i antiaritmijske

učinke, što se pokušava objasniti njihovim sprječavanjem ulaska kalcija u srčane stanice (24, 25). Iako su rezultati nekih ispitivanja upućivali na jasnu obrnutu povezanost konzumiranja ribe i smrtnosti od infarkta miokarda (26), u jednom najnovijem istraživanju to nije potvrđeno (24).

Od nepoželjnih nuspojava ovih kiselina valja spomenuti da se smatralo da one mogu pogoršati ravnotežu glukoze u osoba s nepodnošenjem glukoze i bolesnika sa šećernom bolešću tipa II (27), no dokazano je da do 3 g na dan ne utječe negativno na metabolizam glukoze u dijabetičara tipa I i II (28). O mogućim nepovoljnim učincima ovih tvari u smislu poticanja oksidacije LDL-čestica još postoje dvojbe (29).

Ipak valja zaključiti da su omega-3 kiseline u dozama od 2 do 6 grama na dan korisne bolesnicima s hipertrigliceridemijom, no umjesto uzimanja različitih pripravaka može se preporučiti da i oni zdravi i bolesnici s hiperlipoproteinemijama radije jedu što više ribe, osobito plave (skuša, tuna, haringa, losos), po mogućnosti barem 2-3 puta na tjedan.

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 ona topljiva. Iako se ni ta vlakna ne apsorbiraju, topljiva su u tankom crijevu i izgleda imaju učinke na koncentraciju serumskih lipoproteina, poglavito kolesterola, ali i na neke druge čimbenike važne u aterogenezi, primjerice sustav zgrušavanja krvi.

Uzimanjem 2-10 grama vlakana na dan može se prosječno smanjiti koncentracija LDL-kolesterola u krvi za 0.57 mmol/l na gram konzumiranih vlakana (30, 31).

Pektin je vrsta vlakana za koju je još početkom 60-ih godina ustanovljeno da snižava koncentraciju kolesterola u krvi. 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 ispitanici 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 zacijelo zdravije umjesto njega jesti dosta jabuka koje osim pektina sadržavaju i antioksidante flavonoide, a učinci će biti podjednaki.

Zob sadržava mnogo vlakana, poglavito beta-glukana koja za razliku od vlakana iz pšenice značajno smanjuju količinu ukupnog kolesterola u krvi, prema nekima čak za 20% (32). Do danas je načinjeno više ispitivanja o učincima vlakana iz zobi na ukupni kolesterol i u dvije trećine tih ispitivanja je dokazano sniženje ukupnog

kolesterola za više od 3%, dok u ostalih taj učinak nije potvrđen (33). U pravilu se učinci postižu konzumiranjem 50 grama zobnih mekinja na dan, čime se postiže smanjenje ukupnog i LDL-kolesterola za oko 5%, no nema učinaka na HDL-kolesterol. U jednom je najnovijem ispitivanju pokazano da i rižine mekinje, iako se radi o netopljivim vlaknima, u dozi od 84 g/dan smanjuju LDL-kolesterol, i to za 13,7%, dok se zobnim mekinjama uspjelo postići smanjenje od čak 17,1% uz smanjenje apoB (34).

Psilium je zapravo sluz iz sjemena biljke *Plantago ovata*. Do danas su objavljeni rezultati više ispitivanja o učincima ove vlaknate tvari na kolesterol u krvi. U njima su ispitanici dobivali prosječno 10 grama psiliuma na dan (od 5 do 45 grama na dan) uz obroke i u svim je ispitivanjima osim jednog uočeno značajno sniženje ukupnog i LDL-kolesterola, prosječno za više od 8%. Prema tome za svaki gram psiliuma LDL-kolesterol se smanjuje za 0,7 mmol/l (30). Mehanizam kojim do toga dolazi nije razjašnjen, ali je uočeno, kao i za ostala vlakna, da pri uzimanju psiliuma dolazi do povećanog izlučivanja žučnih kiselina stolicom pa zacijelo i ta vlakna ometaju njihovu reapsorpciju u crijevu. Valja naglasiti da psilium nema nikakvih učinaka ako se ne uzima zajedno s obrokom hrane.

Guar je tvar iz sjemena mahunarke *Cyamopsis tetragonobola* koja se najviše rabi u industrijskoj pripremi gotove ili polugotove hrane. U većini ispitivanja u kojima su ispitanici uglavnom dobivali 5 grama guara 3 puta na dan uz obroke (u nekima je dnevna doza bila i 40 grama), dokazani su učinci guara na sniženje ukupnog i LDL-kolesterola u krvi (33), a poznato je da guar snižava i koncentraciju glukoze u krvi. Prosječno se postiglo sniženje ukupnog kolesterola u krvi za oko 12%. Povećana viskoznost sadržaja tankog crijeva koju guar uzrokuje čini se da jače djeluje na apsorpciju i probavu sterola i žučnih kiselina nego na ugljikohidrate. Budući da povećava izlučivanje žučnih kiselina stolicom i potiče metabolizam LDL-čestica, način djelovanja se može usporediti s onim ionskih izmjenjivača, tj. kolestipola i kolestiramina (34).

Ustanovljeno je da i neka druga vlakna, primjerice konjakmanan iz korijena jedne egzotične biljke, lupinke ispagule, beta-glukan iz kvasca i vlakna iz sjemenki lana iz kojih je uklonjeno ulje, snižavaju LDL-kolesterol za 19, odnosno 10,6-13,2, odnosno 8, odnosno 7,6% pri uzimanju 14, odnosno 7 do 10,5, odnosno 15, odnosno 6 g na dan (35, 36, 37, 38).

Rezultati više do danas objavljenih istraživanja pokazuju da konzumiranje **bjelančevina iz soje** umjesto životinjskih bjelančevina smanjuje količinu kolesterola u krvi (39). Meta-analiza svih do sada načinjenih ispitivanja (40) pokazala je da sojine bjelančevine u hrani snižavaju ukupni kolesterol za 9,3%, LDL-kolesterol za 21,9%, VLDL-kolesterol za 2,6% i ukupne trigliceride za 10,5%, dok HDL-kolesterol povisuju za 2,4%. Smanjenje je bilo to jače što su početne vrijednosti kolesterola bile veće, a vrsta i količina sojinih bjelančevina nisu utjecale na to smanjenje. Takvi su se učinci pokušali na temelju pokusa na životinjama objasniti povećanim izlučivanjem

kolesterola putem žuči, odnosno stolice iz organizma pod utjecajem sojinih bjelančevina, čime bi se potaknula sinteza LDL-receptora u jetrenim stanicama a time i uklanjanje LDL-čestica i kolesterola iz krvi (41). To međutim nije potvrđeno u ljudi. S druge je pak strane uočena povećana aktivnost enzima HMG-CoA-reduktaze u hepatocitima pod utjecajem sojinih bjelančevina, što njihove hipolipemičke učinke čini još nejasnijima (42). Neki pretpostavljaju da su takvi učinci uzrokovani izoflavonidima iz soje koji imaju slabe estrogenske učinke i vežu se za estrogenske receptore pa možda utječu na serumske lipoproteine na sličan način na koji na njih utječu estrogeni (43). Zanimljivo je da neki sastojci sojinih bjelančevina, izgleda, imaju i neke drugačije protuaterosklerotičke učinke osim sniženja količine lipida u krvi. Tako primjerice izoflavonid genistein specifično koči tirozin kinaze o kojima ovise stanični odgovori u smislu migracije i proliferacije izazvani čimbenikom rasta iz trombocita i citokinima koji bitno sudjeluju u procesu aterogeneze (44). Genistein također smanjuje aktivaciju i agregaciju trombocita, što je važan dio procesa aterogeneze.

U svakom slučaju može se preporučiti uključivanje soje u prehranu i nadomještanje barem dijelom, mesa poput svinjetine i govedine, sojom. Potrebno je posebno istaknuti da postoji sinergističko djelovanje sojinih bjelančevina s vlaknima pa se preporučuje, osobito bolesnicima s hiperkolesterolemijom, povećati unos obiju tih tvari prehranom (45).

Vitamini E, C i A koji djeluju kao antioksidanti postali su posebno zanimljivi kao mogući čimbenici smanjenja rizika ateroskleroze kada je postalo jasno da je oksidacija LDL-čestica jedan od ključnih trenutaka u razvoju ateroskleroze (46). Uočeno je da se, ako se vitamin E doda hrani, poveća njegov sadržaj u LDL-česticama i istodobno smanji afinitet tih čestica za oksidaciju *in vitro*, a on utječe pozitivno i na disfunkciju endotela (47). Na disfunkciju endotela pozitivno utječe i vitamin C, koji osim toga snažno štiti LDL-čestice od oksidacije *in vitro* (48, 49). U pokusima na životinjama dokazano je da antioksidanti usporavaju napredovanje ateroskleroze za 30-80% bez obzira na koncentraciju kolesterola u krvi (50).

Do danas su objavljeni rezultati više ispitivanja učinaka antioksidanta na nastanak koronarne bolesti koji upućuju na to da je redovito konzumiranje hrane bogate antioksidantima topljivim u mastima, primjerice vitaminom E povezano s manjom smrtnošću od koronarne bolesti (51). Potrebno je naglasiti da je u svima njima smanjenje rizika bilo povezano sa samo umjerenim unosom i povišenjem koncentracije vitamina E u plazmi. Međutim, rezultati prospektivnih istraživanja na ljudima do sada su razočarali. Iako se rezultati prvog randomiziranog dvostruko slijepog i placebom kontroliranog kliničkog ispitivanja učinaka vitamina E i beta-karotena u primarnoj prevenciji, kojim se nije mogao dokazati učinak na smanjenje koronarne i ukupne smrtnosti, možda mogu i zanemariti jer je doza vitamina E koji su ispitanici uzimali bila malena (52), nikako se ne mogu zanemariti rezultati velikog ispitivanja nazvanog CHAOS (53). U tom je ispitivanju sekundarne prevencije uzimanje vitamina E

bilo doduše povezano sa smanjenim rizikom od infarkta miokarda koji nisu smrtno završili ali ne i sa smanjenjem ukupne smrtnosti. Nijedno novije opsežno ispitivanje sekundarne prevencije vitaminom E nije uspjelo dokazati značajno smanjenje ukupne smrtnosti, a ni pojave infarkta miokarda ni apoplektičkog infarkta (18). Razočarao je i rezultat najnovijeg istraživanja skraćeno nazvanog HOPE u kojem davanje vitamina E tijekom prosječno 4 i pol godine bolesnicima s velikim rizikom od koronarne bolesti nije dovelo do smanjenja ukupne smrtnosti, kardiovaskularne smrtnosti niti broja infarkta miokarda i apoplektičkog infarkta (54).

Zbog svega toga te budući da nema dovoljno objektivnih nalaza na temelju kojih bi se za prevenciju ateroskleroze trebalo savjetovati uzimanje pripravaka vitamina E, C, A i beta-karotena, preporučuje se jesti dosta voća i povrća koji te tvari, ali i druge antioksidante i zaštitne tvari sadržavaju u prirodnom obliku. U većini se dijeta stoga preporučuje jesti 3-5 obroka voća i/ili povrća na dan. Međutim, često postoji i nedoumica što zapravo znači jedan obrok. Razjašnjenje toga prikazuje tablica 2.

Češnjak se već odavno smatra korisnim u prevenciji preuranjene ateroskleroze.

Glavni djelatni sastojak češnjaka je alin, 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 50-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. Laboratorijskim je istraživanjem poslije dokazano da ekstrakti češnjaka topivi u vodi, osim alicina, koče aktivnost enzima HMG-CoA reduktaze, ključnog za biosintezu kolesterola u jetrenim stanicama štakora i čovjeka (55). Do danas je objavljen niz ispitivanja učinaka preparata češnjaka na serumske lipoproteine. U jednom je od njih čak dokazano da davanje 900 mg praha sušenog češnjaka na dan bolesnicima s hiperlipoproteinemijom tipa IIA, IIB i IV snižava ukupni kolesterol za oko 25%, a povisuje zaštitni HDL-kolesterol za čak 50%, tj. postiže učinak podjednak davanju 600 mg bezafibrata na dan (56). Nedavno su učinjene i dvije meta-analize do sada provedenih istraživanja. Jedna je pokazala da češnjak snižava ukupni kolesterol u krvi za oko 9%, a druga za čak 12% u usporedbi s placebom (57, 58). Pripravci praha od osušenog češnjaka snižavaju i trigliceride u krvi prosječno za 0,31 mmol/l. Prema drugima, pak, češnjak nema nikakvih ozbiljnijih učinaka na snižavanje lipida u krvi (59). Stoga treba provesti dodatna istraživanja na većem broju ispitanika da bi se pouzdano dokazao pozitivni učinak češnjaka na hiperlipoproteinemije.

Poznato je da češnjak povećava fibrinolitičku aktivnost, a prema nekima snižava i razinu fibrinogena za 10% već nakon 4 tjedna davanja u bolesnika s hiperlipoproteinemijom. Češnjak smanjuje i agregaciju trombocita vjerojatno kočeći sintezu tromboksana ili mijenjajući svojstva membrane trombocita. Ti se učinci pripisuju različitim sastojcima češnjaka, primjerice ajoenu koji nastaje probavom alicina. Budući da je pokazano da ajoen sprječava nastanak tromba na subendotelu i tunici mediji ozlijeđenih žilnih stijenki, i ti bi učinci češnjaka mogli bitno utjecati na sprječavanje aterogeneze. Alicin djeluje antibiotski (60), a kako se u posljednje vrijeme sve više govori o upalnoj etiologiji ateroskleroze, tj. sudjelovanju mikroorganizama poput *Chlamydiae pneumoniae* u aterogenezi, i takvi bi učinci češnjaka mogli pridonositi njegovu protuaterosklerotičkom djelovanju (61). Antiaterogenom djelovanju možda pridonosi i smanjenje viskoznosti plazme koje češnjak uzrokuje. Ovo bi moglo objasniti opažanje da su nakon 2 tjedna davanja pripravaka češnjaka bolesnici s perifernom okluzivnom bolešću mogli hodati dulje nego prije (62). Dokazano je da pripravci češnjaka u prahu u dozi od 600 do 900 mg na dan snižavaju sistolički arterijski tlak za oko 11 mmHg, a dijastolički za oko 6 mmHg (56). Češnjak snižava i koncentraciju glukoze u krvi za 11,6%.

Antiaterogeno djelovanje češnjaka moglo bi se objasniti i činjenicom da on djeluje kao antioksidant, tj. da koči oksidaciju lipida, što je uočeno u pokusima *in vitro* (63). I na ljudima je dokazano da 600 mg češnjakova praha na dan nakon 2 tjedna smanjuje osjetljivost aterogenih lipoproteina koji sadržavaju apoprotein B na oksidaciju za oko čak 34%. To upućuje na još jedno antiaterogeno svojstvo češnjaka.

Zbog svega navedenog uzimanje češnjaka, osobito neprerađenog, može se preporučiti osobama s povećanim rizikom od ateroskleroze, ali i zdravima u svrhu prevencije.

Osamdesetih je godina uočeno da oni koji piju 4-6 ili više šalica **kave** na dan imaju ukupni kolesterol u krvi

Tablica 2. Što znači "obrok" u djetnim preporukama slijedom kojih treba jesti 3-5 obroka voća i/ili povrća na dan

Vrsta namirnice	Primjer	Obrok
VOĆE		
veliko	dinja, lubenica, ananas	1 velika kriška
srednje	jabuka, kruška, banana	1 plod
malo	višnja, trešnja, kiwi	2 ploda
bobičasto	maline, borovnice, grožđe	1 šalica
konzervirano	marelice, breskve	3 velike žlice
sušeno	sušene marelice	polu velike žlice
voćni sok	"juice" od naranče	čaša od 2 dcl
POVRĆE		
zeleno	kupus, špinat, brokoli	2 velike žlice
korjenasto	mrkva, celer, repa	2 velike žlice
malo	grašak, kukuruz u zrnu	3 velike žlice
salata	zeleno, rajčica, krastavac	1 zdjelica
grahorasto	grah, grašak	2 velike žlice

prosječno za 0,3 mmol/l viši nego njihovi vršnjaci koji ju ne piju. Uočeno je da u kavi koja nije filtrirana postoji lipidni sastojak koji povisuje LDL-kolesterol u krvi za 0,85 mmol/l ako se popije količina koja odgovara 6-7 šalica (64). Ključne tvari koje djeluju u smislu povišenja kolesterola u krvi su dva uljna sastojka kavina zrna iz skupine diterpena nazvani kafestol i kaveol (65). Još nije poznato kojim mehanizmom dolazi do toga, no čini se da kava mijenja neke od jetrenih funkcija, što može utjecati na metabolizam kolesterola. Nekoliko je istraživanja pokazalo da je pijenje kave čimbenik rizika za koronarnu bolest čak jači nego što se to može objasniti samo utjecajem na kolesterol (66). Još je nejasno ima li kofein kakav učinak na to. Naime, u jednom je ispitivanju opaženo da je uživanje dekofeinizirane kave začudo povezano s povećanim rizikom od kardiovaskularnih bolesti (67).

U svakom slučaju i zdravima, a osobito bolesnicima s hiperkolesterolemijom valja savjetovati da, ako to baš jako žele, piju isključivo filtriranu kavu, a ne "tursku kavu", no i nju ne više od dvije šalice na dan.

Nema mnogo podataka o učincima **čaja** na nastanak ateroskleroze. Zna se, međutim, da čaj sadržava flavonoide koji su jaki antioksidanti pa bi stoga mogao imati antiaterogeno djelovanje. Doista, nedavno je i dokazano da je unos flavonoida čajem obrnuto razmjerni smrtnosti od koronarne bolesti i pojavi infarkta miokarda (68). Tako je rizik smrtnosti od koronarne bolesti u ispitivanoj grupi Nizozemaca bio čak 58% manji od onih koji su čajem konzumirali izrazito mnogo flavonoida. Slično pokazuju i rezultati norveškog istraživanja na 20.000 ispitanika koji su također pokazali da oni koji piju više od jedne šalice čaja na dan imaju manji rizik od koronarne smrtnosti nego ostali. Sve bi to moglo upućivati na to da čaj ima čak zaštitne učinke, tj. da smanjuje rizik od koronarne bolesti, što, međutim, još mora biti potvrđeno.

Fenoli i polifenoli kojih općenito u biljkama ima oko 8000, među koje su ubrajaju i flavonoidi, djeluju kao antioksidanti. Posebno ih mnogo ima u **crnom vinu** pa se tomu, barem djelomice, pripisuje i tzv. francuski paradoks. Radi se o činjenici da je u Francuskoj uočena iznenađujuće niska smrtnost od koronarne bolesti usprkos prehrani bogatoj zasićenim mastima a siromašnoj nezasićenima (3), što se pripisuje konzumiranju većih količina crnog vina. Smatra se, naime, da fenoli iz crnog vina smanjuju oksidaciju LDL-čestica, a time i njihovu aterogenost (69). No fenoli, izgleda, djeluju antiaterogeno i zato što smanjuju agregaciju trombocita i djeluju na relaksaciju krvnih žila ovisnu o endotelu, posredovanu NO-cikličkim gvanozin-5-monofosfatnim sustavom (70). Značajan dio zaštitnih učinaka vina se, osim njegovu glavnom fenolu - resveratrolu (71), pripisuje povišenju zaštitnog HDL-kolesterola te sniženju LDL-kolesterola uzrokovanog alkoholom (3). Treba, međutim, istaknuti da je u više istraživanja nedvojbeno dokazano da konzumiranje većih količina alkohola dovodi do povećane ukupne ali i kardiovaskularne smrtnosti.

Prije nekoliko je godina u velikom epidemiološkom ispitivanju provedenom na 31.000 ispitanika ustanovljeno da postoji izrazita obrnuta povezanost između konzumiranja

različitih vrsta **orašastog voća** i rizika od koronarne bolesti (72). Zaštitni učinci konzumiranja oraha i sličnog voća potvrđeni su u još jednom velikom ispitivanju provedenom na 34.000 žena (73). To je istraživanje pokazalo da žene koje jedu mnogo oraha i sličnog voća imaju za 60% manji rizik od koronarne bolesti nego one koje ga nikad ne jedu, a i smrtnost od koronarne bolesti bila je nakon 5 godina ispitivanja obrnuto povezana s količinama orašastog voća, koje su konzumirale. U drugim je istraživanjima pokazano da 100 grama badema, odnosno 85 grama oraha na dan dovodi do sniženja ukupnog kolesterola u krvi za 9-15%, a LDL-a za 12-16% (74). 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 koja čine 4-11% težine, a i mnogo antioksidanta tokoferola. Bademi i lješnjaci imaju mnogo alfa-tokoferola, a orasi gama-tokoferola. Ovo voće sadržava i mnogo bakra i magnezija, tvari koje kao i tokoferol djeluju protuoksidacijski, što bi moglo pridonijeti njihovu protuaterogenom djelovanju. Orasi i slično voće sadržavaju i mnogo bjelančevina, a od aminokiselina mnogo arginina i malo lizina, što se također može smatrati antiaterogenim jer je arginin preteča dušičnog monoksida, snažnog endogenog vazodilatatora i tvari koja koči agregaciju trombocita, kemotaksiju i adheriranje monocita te proliferaciju glatkih mišićnih stanica (75).

Što se tiče **zemnog oraščića ili kikirikija** koji je botanički gledano mahunarka, a ne orašasto voće, starija su ispitivanja upućivala na njegovu aterogenost, a osobito se upozoravalo na štetnost kikirikijeva ulja zbog sastojka masnih kiselina i nepovoljnih učinaka na serumske lipoproteine. Poslije se, međutim, vidjelo da je u tim ispitivanjima prehrana pokusnih životinja bila izrazito bogata kolesterolom. Kada je to izmijenjeno, dobiveni su suprotni rezultati (76). Stoga moguća korist ili štetnost kikirikija tek treba biti dokazana.

Tjelesna aktivnost

Bolesnici s rizikom moraju dosta pozornosti posvetiti tjelesnoj aktivnosti. Ona mora biti aerobička i svakodnevna (izometričke vježbe mogu izazvati značajan porast krvnog tlaka) te trajati najmanje 30 minuta, čemu moramo pribrojiti još 10-20 minuta za zagrijavanje i jednako toliko za hlađenje. Najrjeđe se tjelovježba smije provoditi svaki drugi dan a tada treba trajati 45-60 minuta. Poželjno je ipak da traje jedan sat. Intenzitet mora biti takav da bolesnik bude umjereno zadihan, ali ne i pretjerano umoran. To može biti lagano trčanje, plivanje, vožnja bicikla, trčanje na skijama i sl., ali i samo brzo hodanje, osobito ako se radi o starijim osobama. Takva tjelesna aktivnost sama po sebi povećava količinu zaštitnog HDL-kolesterola a posebno HDL2-kolesterola u krvi i snižava koncentraciju triglicerida (77). Osim toga tjelesna aktivnost snižava krvni tlak, povećava osjetljivost na inzulin i povoljno djeluje na sustav zgrušavanja. Ljudi koji se bave tjelovježbom i športom rjeđe puše, što također pridonosi suzbijanju ateroskleroze. Ipak, prije započinjanja s bilo

kakvim programom aerobne tjelesne aktivnosti bolesnici s dokazanom koronarnom bolešću i oni s izrazito velikim stupnjem rizika trebaju napraviti test opterećenja na

biciklu ili pokretnoj traci radi određivanja stupnja aktivnosti koji je još siguran i koji neće izazvati više štete nego koristi.

Literatura

1. Di BUONO M, HANNAH JS, KATZEL LI, JONES PJ. Weight loss due to energy restriction suppresses cholesterol biosynthesis in overweight, mildly hipercholesterolemic men. *J Nutr* 1999; 129:1545-8.
2. DATILO AM, KRIS-ETHERTON PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1992; 56:320-8.
3. REINER Ž. Utjecaj alkohola na prijevremeni razvitak ateroskleroze u: *Prevenција ateroskleroze - Mladenačka dob* (ur. V. Luetić), HAZU 1998; str. 37-46.
4. 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; 14:567-75.
5. 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.
6. VISIOLI F, GALLI C. Natural antioxidants and prevention of coronary heart disease: the potential role of olive oil and its minor constituents. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1995; 5:306-14.
7. THOMAS MJ, THORNBURG T, MANNING J, HOOPER K, RUDEL LL. Fatty acid composition of low-density lipoprotein influences its susceptibility to autoxidation. *Biochemistry* 1994; 33:1828-34.
8. De LORGEIR M, RENAUD S, MAMELLE N, SALEN P, MARTIN JL, MONJAUD I, GUIDOLLET J, TOUBOUL P, DELAYE J. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1995, 343:1454-9.
9. 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.
10. JUDD JT, CLEVIDENCE A, MUESING RA, WITTES J, SUNKIN ME, PODOCZASY JJ. Dietary trans-fatty acids: effects on plasma lipids and lipoproteins of healthy men and women. *Am J Clin Nutr* 1994, 59:861-8.
11. ALEMENDINGEN K, JORDAL O, KIERFULF P, SANDSTAD B, PEDERSEN JI. Effects of partially hydrogenated fish oil, partially hydrogenated soybean oil and buter on serum lipoproteins and Lp(a) in men. *J Lipid Res* 1995; 36:1370-84.
12. ARO A, JAUHIANIEN M, PARTANEN R, SALMINEN I, Mutanen. 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.
13. WILLETT WG, STAMPFER MJ, MANSON JE, COLDITZ GA, SPEIZER FE, ROSNER BY, SAMPSON LA, HENNEKENS CH. Intake of trans fatty acids and risk of coronary heart disease among women. *Lancet* 1993, 441:581-6.
14. HULSHOF K, Van ERP-BEERT M-A, ANTTOLAINEN M, BECKER W, CHURCH SM, COUET C. Intake of fatty acids in Western Europe with emphasis on trans fatty acids: the TRANSFAIR study. *Eur J Clin Nutr* 1998; 53:143-57.
15. ALLISON DB, EGAN K, BARRAJ LM, CAUGHMAN C, INFANTE M, HEIMBACH JT. Estimated intakes for trans fatty acids in the US population. *J Am Diet Assoc* 1999; 99:166-74.
16. LICHTENSTEIN AH, AUSMAN LA, JALBERT S, SCHAEFER EJ. Comparison of different forms of hydrogenated fats on serum lipid levels in moderately hypercholesterolemic female and male subjects. *N Engl J Med* 1999; 340:1933-40.
17. Von SCHACKY C, ANGERER P, KOTHNY W, THEISEN K, MUDRA H. The effect of dietary omega-3 fatty acids on coronary atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 130:554-62.
18. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravivenza nell'Infarto miocardico (GISSI) - Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 poly-unsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI - Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 354:447-55.
19. 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.
20. MARCOVINA SM, KENNEDY H, BITTOLO BON G, CAZZATO 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 Lugalawa Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:1250-6.
21. ARCHER SL, GREEN D, CHAMBERLAIN M, DYER AR, LIU K. Association of dietary fish and n-3 fatty acid intake with hemostatic factors in the coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18:1119-23.
22. JOHANSEN O, SELJEFLOT I, HOSTMARK AT, ARNESEN H. The effect of supplementation with omega-3 fatty acids on soluble markers of endothelial function in patients with coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:1681-6.
23. MORRIS MC; SACKS F, ROSNER B. Does fish oil lower blood pressure; A meta-analysis of controlled trials. *Circulation* 1993; 88-523-33.
24. ALBERT CM, HENNEKENS CH, O'DONNELL CJ, AJANI UA, CAREY VJ, WILLETT WC. Fish consumption and risk of sudden cardiac death. *JAMA* 1998; 279-23-8.
25. LEAF A, KANG JX, XIAO Y-F, BILLMANN GE, VOSKUYL RA. Experimental studies on antiarrhythmic and antiseizure

- effects of polyunsaturated fatty acids in excitable tissues. *J Nutr Biochem* 1999; 10:440-8.
26. DAVIGLUS ML, STAMLER J, ORENCIA AJ, DYERAR, LIU K, GREENLAND P. Fish consumption and the 30-year risk of fatal myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 336:1046-53.
 27. TOFL I, BONAA KH, INGEBRETSEN OC, NORDOY A, JENSSEN T. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on glucose homeostasis and blood pressure in essential hypertension. *Ann Intern Med* 1995; 123:911-8.
 28. FRIEDBERG CE, JANSSEN MJ, HEINE RJ, GROBBEE DE. Fish oil and glycemic control in diabetes. A meta-analysis. *Diabetes Care* 1998; 21:949-500.
 29. SUZUKAWA M, ABBEY M, HOWE PRC, NESTEL PJ. Effects of fish oil fatty acids on low density lipoprotein size, oxidizability, and uptake by macrophages. *J Lipid Res* 1995; 36:473-84.
 30. 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; 127:1973-1980.
 31. BROWN L, ROSNER B, WILETT WW, SACKS FM. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999; 69:30-42.
 32. TRUSWELL AS, BEYNEN AC. Dietary fibre and plasma lipids: potential for prevention and treatment of hyperlipidaemias. U: Dietary fibre: a component of food. Ur. Schweizer TF, Edwards CA. London: Springer-Verlag 1992; 295-332.
 33. WOLEVER TMS, JENKINS DJA, MUELLER S, BOCTOR DL, RANSOM TPP, PATTEN R, CHAO ESM, McMILLAN K, FULGONI V. Method of administration influences the serum cholesterol-lowering effect of psyllium. *Am J Clin Nutr* 1994; 59: 1055-9.
 34. GERHARDT AL, GALLO NB. Full-fat rice bran and oat bran similarly reduce hypercholesterolemia in humans. *J Nutr* 1998; 128:865-9.
 35. 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.
 36. MacMAHON M, CARLESS J. Ispaghula husk in the treatment of hypercholesterolaemia: a double-blind controlled study. *J Cardiovasc Risk* 1998; 5:167-72.
 37. 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.
 38. 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.
 39. CARROLL KK. Review of clinical studies on cholesterol-lowering response to soy protein. *J Am Dietetic Assoc* 1991, 91:820:827.
 40. ANDERSON JW, JOHNSTONE BM, COOK-NEWWELL ME. Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. *N Engl J Med* 1995; 333:276-82.
 41. BEYNEN AC. Comparison of the mechanisms proposed to explain the hypocholesterolemic effect of soy protein versus casein in experimental animals. *J Nutr Sci Vitaminol* 1990; 36:S87-S93.
 42. POTTER SM. Overview of proposed mechanisms for the hypocholesterolemic effects of soy. *J Nutr* 1995; 125(Suppl): 606-11.
 43. VERDEAL K, RYAN KB. Naturally-occurring estrogens in plant foodstuffs: a review. *J Food Prot* 1979, 42:557-83.
 44. 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.
 45. 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; 48:809-816.
 46. REINER Ž. Oksidacija lipoproteina - ključno zbivanje u razvoju ateroskleroze. *Lipidi* 1995; 5:13-7.
 47. MOTOYAMA T, KAWANO H, KUGIYAMA K, HIRASHIMA O, OHGUSHI M, TSUNODA R. Vitamin E improved impairment of endothelium-dependent vasodilatation in patients with coronary spastic angina. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:1672-9.
 48. RETSKY KL, FREEMAN MW, FREI B. Ascorbic acid oxidation product(s) protect low density lipoprotein against atherogenic modification. Anti rather than pro-oxidant activity of vitamin C in the presence of transition metal ions. *J Biol Chem* 1993; 268:1304-9.
 49. GOKCE N, KEANEY JF Jr, FREI B, HOLBROOK M, OLESIAK M, ZACHARIAH BJ. Long-term ascorbic acid administration reverses endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1999; 99:3234-40.
 50. STEINBERG D. Antioxidant vitamins and coronary heart disease. *N Engl J Med* 1993; 328:1587-9.
 51. GAZIANO JM. Antioxidants in cardiovascular disease: randomized trials. *Nutrition* 1996; 12:583-8.
 52. The alpha-tocopherol, beta carotene cancer prevention study group. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* 1994; 330:1029-35.
 53. 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.
 54. 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.
 55. GEBHARDT R. Multiple inhibitory effects of garlic extracts on cholesterol biosynthesis in hepatocytes. *Lipids* 1993, 28:613-9.
 56. HOLZGARTNER H, SCHMIDT U, KUHN U. Comparison of the efficacy and tolerance of a garlic preparation versus bezafibrate. *Arzneimittelforschung/Drug Res* 1992, 42:1473-77.
 57. WARSHAPSKY S, KAMER RS, SIVAK SL. Effect of garlic on total cholesterol. *Ann Intern Med* 1993, 119:599-605.
 58. SILAGY C, NEIL A. Garlic as a lipid-lowering agent - A meta-analysis of randomised controlled trials. *J R Coll Phys* 1994, 28:39-45.
 59. NEIL H. Garlic in the treatment of modern hyperlipidaemia: a controlled trial and a meta-analysis. *J R Coll Phys* 1996; 30:329-34.

60. ABDU IA. Antimicrobial activities of *Allium sativum*, *Allium cepa*, *Raphanus sativus*, *Capsicum fontescens*, *Eruca sativa*, *Allium kurrat* on bacteria. *Qual Plant Mater Veg* 22:29 1972; CA 78:80226.
61. REINER Ž, ZRNIĆ T. Chlamydia pneumoniae - mogući čimbenik u patogenezi ateroskleroze. *Medicus* 1997; 6 (Suppl):51-6.
62. KIESEWETTER H, JUNG F, JUNG EM, BLUME J, MROWIETZ C, BIRK A, KASCIENY J, WENZEL E. Effects of garlic coated tablets in peripheral arterial occlusive disease. *Clin Investig* 1993, 71:383-6.
63. PHELPS'S, HARRIS, WS. Garlic supplementation and lipoprotein oxidation susceptibility, *Lipids* 1993, 28:475-7.
64. 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.
65. WEUSTEN-VAN DER WOUW MPME, KATAN MB, VIANI R, HUGGET AC, LIARDON R, LUND-LARSEN PG, THELLE DS, AHOLA I, ARO A, MEYBOOM S, BEYNEN AC. Identity of the cholesterol raising factor from boiled coffee and its effects on liver function enzymes. *J Lipid Res* 1994; 35: 721-33.
66. 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.
67. 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.
68. HERTOOG 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.
69. PUDDLEY IB, CROFT KD. Alcohol, stroke and coronary heart disease. Are there antioxidants and pro-oxidants in alcoholic beverages that might influence the development of atherosclerotic cardiovascular disease; *Neuro-epidemiol* 1999; 18:292-302.
70. Di CARLO G, MASCOLO N, IZZO AA, CAPASSO F. Flavonoids: old and new aspects of a class of natural therapeutic drugs. *Life Sci* 1999; 65:337-53.
71. PENDURTHI UR, WILLIAMS JT, RAO LVM. Resveratrol, a polyphenolic compound found in wine, inhibits tissue factor expression in vascular cells. A possible mechanism for the cardiovascular benefits associated with moderated consumption of wine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:419-26.
72. 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.
73. PRINEAS RF, KUSHI LH, FOLSOM AR, BOSTICK RM, WU Y. Walnuts and serum lipids /Letter/. *N Engl Med* 1993, 329-59.
74. SPILLER GA, JENKINS DJA, CRAGEN LN, GATES JE, BESELLO O, BERRA K, RUDD C, STEVENSON M, SUPERKO R. Effects of a diet high in monounsaturated fat from almonds on plasma cholesterol and lipoproteins. *J Am Coll Nutr* 1992, 11:126-30.
75. COOKE, JP, TSAO P, SINGER A, WANG B, KOSEK J, DREXLER H. Anti-atherogenic effect of nuts: Is the answer NO? /Letter/. *Arch Intern Med* 1993, 153:896-9.
76. ALDERSON LJ, HAYES KC, NICOLASI RJ. Peanut oil reduces diet-induced atherosclerosis in cynomolgus monkeys. *Arteriosclerosis* 1986, 6:465-74.
77. HALBERT JA, SILAGY CA, FINUCANE P, WITHERS RT, HAMMDORF PA. Exercise training and blood lipids in hyperlipidemic and normolipidemic adults: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Eur J Clin Nutr* 1999; 53:514-22.