

Прим. др сц мед. Сузана Станковић¹,
Др мед. Љиљана Балаш-Секулоски²,
Прим. др мед. Мирјана Мојковић³

¹Здравствени центар Пирот,

²Интернационална школа Београд,

³Дом здравља Вождовац, Београд

Исхрана и артеријска хипертензија

Кључне речи:

артеријска хипертензија,
исхрана,
превенција

Сматра се да највећи утицај на квалитет и дужину живота има здраво понашање и здрав стил живота и многи истраживачи се слажу да постоји реципрочан однос између здравог начина живота, здравог понашања и артеријске хипертензије. Већина препорука за исхрану ради превенције и лечења артеријске хипертензије, засноване су на подацима из рандомизираних контролираних студија у репрезентативним узорцима испитиваних популација; у њима се истиче да исхрана са високим уносом енергије у односу на енергетски расход, велика количина укупних масти, засићених масних киселина и холестерола, анималних протеина, рафинираних угљених хидрата, уз повећану потрошњу кухињске соли и алкохола а недовољан унос комплексних угљених хидрата, биљних дијетних влакана и незасићених масних киселина типа омега-3, доприноси настанку и напредовању артеријске хипертензије.

Стога је и примарна превенција артеријске хипертензије усмерена на препознавање особа под повишеним ризиком, на модификацију или елиминацију штетних навика у исхрани, на промену понашања појединца а тиме и отклањању фактора ризика који доприносе настанку болести. У особа са већ развијеним обољењем ублажавају ток болести и спречавају настанак компликација и оштећења циљних органа.

Увод

Последњих година научници посебну пажњу поклањају испитивању начина исхране популације, јер се начин исхране посматра као фактор ризика (ФР) у настанку кардиоваскуларних болести (КВБ). Савремена епидемиологија је своја истраживања усмерила ка раном откривању предиктора и фактора ризика за артеријску хипертензију, који самостално или удружено нарушавају општу биолошку равнотежу организма, смањују адаптивне способности и стварају услове за настанак болести. Утицајем на неадекватну исхрану и тежња да се она на одговарајући начин мења путем осмишљених активности, значајно доприноси променама оболевања и умирања од ове болести. Поставља се питање који је то начин исхране који може да допринесе очувању здравља? Сматра се да исхрана са високим енергетским уносом у односу на енергетски расход, велика количина укупних масти, засићених масних киселина и холестерола, анималних протеина, рафинираних угљених хидрата, уз повећану потрошњу кухињске соли и алкохола, недовољаним уносом комплексних угљених хидрата, биљних дијетних влакана и незасићених масних киселина типа омега-3, доприноси настанку артеријске хипертензије (АХ).^{1,2}

Унос холестерола, засићених масних киселина и артеријска хипертензија

Пол Хопкинс (*Paul Hopkins*), кардиолог са Универзитета Јута, САД, анализирао је резултате 27 студија по овом питању и закључио да код огромне већине унос хране богате холестеролом не утиче много на ниво холестерола у крви, и да је за здравље појединца значајније *врста* масних киселина која се уноси храном. Медитеранска дијета која позитивно делује на здравље³, а коју карактерише мали унос засићених масти док је укупан унос масти релативно висок⁴, такође указује на значај засићених масти у оштећењу здравља. Истраживања указују на повишен крвни притисак (КП) код особа са високим уносом засићених масних киселина у исхрани⁵, а уочена је и позитивна корелација између нивоа холестерола и уноса засићених масних киселина⁶. Дејвидсон (*Davidson*)⁷ истиче и утицај хране богате β -глюканом на снижење холестерола у крви. На могућност да се променом стила и начина живота одређеним начином исхране може редуковати хиперхолестеролемија и да се на тај начин може утицати на вредности крвног притиска, указали су и Дреон и сар. истичући да је унос засићених масних киселина у позитивној корелацији ($p < 0,01$) с порастом нагомилавања дугих *LDL* (*Low Density Lipoprotein*) партикула, али не и с променама у концентрацији *LDL* холестерола. Показали су да дијета с

високим садржајем масти (46%), и то засићених масних киселина, показује инверзну корелацију ($p < 0,01$) с концентрацијом кратких *LDL* партикула. Мононезасићене и полинезасићене масне киселине не остварују значајну корелацију с концентрацијом липопротеина, и унос високозасићених масних киселина утиче на пораст концентрације дугих, холестеролом богатих *LDL* партикула, што је у вези с падом активности хепатичне липазе. Истраживања су такође показала да су дијете са мање холестерола главно упориште терапије особа са хиперхолестеролемијом. Метаанализом резултата *NCEP*⁸ (*National Cholesterol Education Program - step I and step II*), који је подржало Америчко удружење за срце (*American Heart Association*), забележена је значајна просечна редукција *LDL* од 12% у *step I* и 16% у *step II*.

Данас се сматра да нутријенти утичу на експресију гена, који детерминишу отпорност или пријемчивост за болест, и постојећи лимит гена указује на вероватност да је одговарајућа дијета управо она на коју су гени и програмирани да одговоре. Денке (*Denke*)⁹ и сар. указују на индивидуалне варијације у одговору на дијете с ниским холестеролом, истичући да је то фамилијарна особина, а да је телесна тежина један од значајних променљивих фактора ризика за појаву одговора. Реини-Шарјаз (*Raeini-Sarjaz*) и сар.¹⁰ су проучавали ефекте дијете с рестрикцијом масти и енергије на метаболизам липида и телесну тежину испитиване популације. Значајан пад телесне тежине забележен је после дијете с типичном количином масти и мањим енергетским уносом рестрикцијом угљених хидрата, и дијете с мањом количином масти и енергетским уносом такође рестрикцијом угљених хидрата. Нису забележене значајне разлике у укупној количини холестерола између дијета, док је ниво *LDL* холестерола значајно смањен ($p < 0,05$) после дијете с мањом количином масти и адекватним енергетским уносом и дијете с мањом количином масти и рестрикцијом енергетског уноса на рачун угљених хидрата, у односу на дијету с типичном количином масти и енергетским уносом.

Изводећи експерименте на животињама, Добриан (*Dobrian*) и сар.¹¹ су показали да дијета са 32% *Kcal* из масти доводи до значајаног пораста систолног крвног притиска (СТА) и пораста плазма ренин активности после десете недеље дијете; у липидном статусу доводи до пораста у плазми *VLDL* (*Very Low Density Lipoprotein*) триглицерида после треће недеље дијете, али се значајне разлике у липидном статусу бележе тек после десете недеље. Пораст оксидисаног *LDL* сугерише пораст оксидативног стреса у тих животиња. Резултати показују да је холестерол (*Hol*), али не и триглицериди (*Tgl*) повезан с дијетом, да су АХ и ренин-ангеотензин систем у вези с гојазношћу и да су липидна пероксидација и ренална оштећења резултат оба фактора. Још од 50-тих година

прошлог века се зна да највећу способност подизања холестерола у крви имају засићене масти животињског порекла, које се налазе у меду и млечним производима. Засићене масти имају способност да четири пута више повећају ниво холестерола него сам холестерол унет храном. Студија *Life style Heart Trial*¹², коју је подржао *NHLBI (National Heart, Lung and Blood Institute)*, показује да се: модификацијом исхране, одстрањем штетних навика и променом стила живота може смањити укупни холестерол за 24%, а Блекберн (*Blackburn*)¹³ истиче да се концентрација липопротеина у серуму мења у зависности од начина исхране, што по мишљењу ових истраживача може бити искоришћено у превенцији поремећаја метаболизма липида и развоја атеросклерозе, АХ и КВБ. Проблематиком утицаја лоших навика на гојазност, интолеранцију глукозе и поремећај метаболизма липида а тиме и на КП, бавили су се и Охира (*Ohira*) и сар¹⁴. Њихова намера је била да током 10 месеци, код особа са благом АХ, умерено гојазних (34 жена и 18 мушкараца), који су били укључени у редукцију крвног притиска, прате смањење телесне масе ограниченим уносом масних киселина и хипокалоричне дијете, како би открили улогу губитка телесне тежине и полунезасићених масних киселина у побољшању метаболизма гојазних хипертензивних пацијената. Крвни притисак, инсулинска сензитивност и липидни параметри су одређени на почетку и десет недеља након редукционе дијете. Испитаници су били рандомизирани у једну од три дијеталне групе с различитом конзумацијом масних киселина. Смањење телесне тежине 10% у гојазних хипертензивних, довело је до знатног снижења крвног притиска, инсулинске сензитивности и липида. Нису забележени додатни ефекти редукције притиска у зависности од типа масних киселина унетих током дијете. Пратећи пад телесне тежине, закључено је да су омега-3 масне киселине имале протективно дејство на ослобађање масти и масних наслага у односу на омега-6 масне киселине и засићене масне киселине, а уочена је и тежња да се повећава инсулинска сензитивност и значајно побољшање липидног профила зависно од уношења типа масних киселина. Побољшање крвног притиска је забележено у периоду редукције телесне тежине, док су типови масних киселина имали минималне ефекте само на неке од праћених метаболичких параметара, на основу чега је закључено да типови масних киселина немају као телесна тежина директан утицај на КП, већ индиректан преко других метаболичких параметара; рестриктивним дијетама које укључују ограничен унос масних киселина и калорија може се смањити телесна тежина и утицати на вредности КП. Метаанализа студија које су се бавиле испитивањем ефеката губитка телесне тежине на редукцију крвног притиска у хипертензивних пацијената, указала је на боље ефекте дијете него фар-

маколошке терапије. Тако је, на пример, дијета ради редукције телесне тежине довела до снижења СКП за 6,3 mmHg и ДКП 3,4 mmHg, а лековима (Орлистат) СКП/ДКП су снижени за 2,5/2,0 mmHg, док је коришћење Силбутрамина довело до пораста вредности КП¹⁵.

Тип масних киселина и артеријска хипертензија

Иако се масне киселине уносе у више облика, истраживачима који су се бавили овом проблематиком најзначајније су две категорије: масне киселине омега-3 и омега-6. Ако се у организам уносе веће количине масних киселина омега-6, долази до стварања већих количина активних простагландина који оштећују здравље, а сматра се да омега 3 масне киселине смањују mRNA (*messenger Ribonucleic Acid*) интерлеукина, који су иначе повећани у артериосклерози. Лендс (*Lands*), који се бави истраживањем рибљих уља, истиче да је за већину Американаца и становника других западних земаља карактеристично да у исхрани имају превише масти омега-6, а сувише мало омега-3 и тврди да Американци уносе 10-15% више масти омега-6 него омега-3. За разлику од њих, Ескимима, који ретко оболевају од хроничних болести хранећи се плодовима мора (рибом), уносе три пута више масти омега-3 него омега-6¹⁶. Доказано је да тип омега-6 чини 80% незасићених масних киселина у ћелијским мембранама Американаца, 65% код Француза, 50% код Јапанаца и 22% код грендландских Ескимима. Известан број истраживача¹⁷ сматра да за здравље није толико значајна количина калорија која се уноси у организам мастима, већ које се масне киселине уносе путем хране. Симопулас (*Simopoulos*) сматра да неравнотежа која постоји у организму између масних киселина омега-3 и омега-6 може да се уклони драстичним смањењем хране богате мастима омега-6 и повећаним коришћењем масти омега-3. Истраживања показују да уношење само 30 g рибе дневно може да смањи срчане нападе 30-50%. У вези с тим, Хиројаши (*Hiroiyasi*)¹⁸ и сар. су показали да унос рибе и омега-3 масних киселина утиче на смањење ризика од тромботичних инфаркта у жена.

LDL холестерол и артеријска хипертензија

Један број аутора се бавио испитивањем штетног LDL и корисног HDL (*High Density Lipoprotein*) холестерола у настанку атеросклерозе и КВБ. Манојловић¹⁹ истиче да се HDL холестерол смањује дијетом сиромашном мастима а повећава престанком пушења, смањењем телесне масе и редовном физичком активношћу. Међутим, није главни проблем количина HDL холестерола, већ колико је

токсичног оксидисаног *LDL* холестерола у организму. На значај оксидације *LDL* холестерола у патофизиологији атеросклерозе указују и Тоика (*Toikka*) и сар²⁰. Да ли се оксидација *LDL* холестерола може спречити? Штајнберг (*Steinberg*)²¹ је показао да маслиново уље драматично спречава токсичну оксидацију *LDL* холестерола. У истраживању које је спроводио, групи добровољаца је давао 40% калорија у облику монозасићених масти (три кашике маслиновог уља), а осталима храну сиромашну монозасићеним мастима и мерио је ниво штетног *LDL* холестерола. У особа које су користиле маслиново уље изгледа да се *LDL* холестерол оксидише били су упола мањи. Поред тога што плодови мора обарају холестерол, рибља уља и шкољке могу оборити и триглицериде у крви. Најновија истраживања указују да се токсична трансформација *LDL* холестерола може спречити узимањем хране која садржи пуно антиоксиданаса и витамина *C* и *E*.

Биљна дијетна влакна и артеријска хипертензија

Поред дијетотерапије са мањим енергетским уносом, рестрикцијом уноса засићених масних киселина, холестерола и брзоресорбујућих угљених хидрата опсервационе епидемиолошке студије су указале на обрнуту везу уноса биљних дијетних влакана и протеина с крвним притиском. Веза је доказана и у студијама случај - контрола и у проспективним кохортним студијама. Интервентне студије сугеришу да унос биљних дијетних влакана доприноси смањењу крвног притиска. Хи (*He*) и сар²² истичу да рандомизирани строго контролисане студије потврђују промену крвног притиска 2–3 *mmHg* у дијетата богатим дијетним биљним влакнима и протеинима. Харвардска испитивања²³ на 31.000 средовечних и старијих мушкараца, показала су да код испитаника који су јели веома мало воћа постоји за 46% већа вероватноћа да ће им се у наредне четири године повећати крвни притисак, у односу на групу која је користила количину биљних влакана која одговара уносу 5 јабука дневно. Сакс (*Sachs*)²⁴ истиче да су супстанције из воћа и поврћа које утичу на снижење крвног притиска биљна влакна и по њему су посебно важна биљна влакна из воћа. Андерсон (*Anderson*)²⁵ и сар. сматрају да су растворљива влакна главни чиниоци који смањују холестерол. Он инсистира на узимању најмање 6 г растворљивих влакана дневно, и истиче да узимање шоље куваних сувих махунарки сваког дана смањује *HDL* холестерол за 10,4%. С друге стране, у воћу и поврћу има и антиоксиданаса, који доводе до повећања простациклина који шире крвне судове а има и већих количина витамина *C*²⁶. Балит (*Bullitt*)²⁷ сматра да витамин *C* из воћа и поврћа има позитивно дејство на снижење крвног притиска. Доказао је да су крвни

притисак и мождана кап чешћи код оних који узимају малу количину витамина *C*.

Кардиопротективни ефекат исхране богате монозасићеним мастима (једна од карактеристика медитеранске дијете), заснива се на промени композиције масних киселина у фосфолипидима плазме и периферним мононуклеарним ћелијама и смањује експресију међућелијских адхезионих молекула-1, смањује се екстраваскуларна акумулација моноцита, адхезивност за фибриноген и ендотелне ћелије, мобилизација и трансмиграција у атеросклеротични плак. Монозасићене киселине у бадему и ораху утичу на смањење холестерола у крви и спречавање оксидације *LDL* холестерола. Дејвидсон (*Davidson*)²⁸ истиче значај овса, овсеног брашна и овсених мекиња за снижење холестерола. Код испитаника који су користили храну сиромашну мастима, 60 г овсених мекиња снизило је *Hol* за 16% а 30 г за 10%. Насупрот Дејвидсону, било је истраживача који употребом овса у исхрани нису успели да докажу значајно смањење холестерола, највероватније због различитих количина бета глукана, растворљивих влакана која одстрањују холестерол из крви а налазе се у различитим количинама у препаратима овса који се налазе на тржишту.

Унос Na, K, Ca и Mg и артеријска хипертензија

Сматра се да претерано узимање соли има удела у етиологији хипертензије код со-сензитивних особа, али има и супротних ставова.

Ејмбер (*Ambar*) и Бенџард (*Benjard*) су 1904. год. запазили улогу соли у генези хипертензије, а касније је потврђено да повећано уношење соли храном може довести до хипертензије²⁹. Последњих година овај податак поново заузима значајно место у патофизиологији хипертензије. Сматра се да унос соли у со-сензитивних особа повећава КП, али није ни лако ни јефтино доказати ко је со-сензитивна особа³⁰.

Експерименти на животињама, опсервационе епидемиолошке студије, рандомизирани строго контролисане студије, показале су дозозависну везу између дијете *Na* и крвног притиска код људи. Веза рестрикције уноса *Na* и крвног притиска је модификована годинама, расом, телесном тежином и почетним нивоом крвног притиска. У просеку, пад *Na* у урину од 100 *mmol* повезан је с редукцијом око 3 *mmHg* СТА и 2 *mmHg* ДТА. Хи³¹ и сар. такође сматрају да би у општој популацији редукција крвног притиска довела до значајне редукције развоја кардиоваскуларних и реналних болести, али да је ипак значајнија редукција телесне масе од смањеног уноса соли, што је потврдило и истраживање у Балтимору на 181 испитанику старости 30–54 год. са СТА <160 *mmHg* и ДТА 80–89 *mmHg* на почетку студије. Телесна тежина

и *Na* у урину нису били сигнификантно различити у праћеним групама након 18-месечне промене начина живота. Међутим, после 7 година праћења инциденција АХ је била 18,9% у групи са смањеном телесном тежином и 40,5% у контролној групи, и 22,4% у групи са рестрикцијом *Na* а 32,9% у контролној групи. Логистичком регресионом анализом, пратећи године, пол, расу, физичку активност, коришћење алкохола, телесну тежину, СТА, уринарну екскрецију *Na*, појава АХ је редукована у 77% (*Or* 0,23) у групи са смањеном телесном тежином, и 35% (*Or* 0,65) у групи са редукцијом *Na*. Хи и сар³². су на основу ових резултата показали да промена стила и начина живота са редукцијом телесне тежине има значајније ефекте од рестрикције уноса соли у дуготрајној примарној превенцији артеријске хипертензије. У фази I Студије превенције артеријске хипертензије³³, која је обухватила 2.182 одрасле особе, 35–54 год. са ДТА 80 – 89 mmHg, тестирани су корисни ефекти нефармаколошке терапије на вредности крвног притиска. Испитиван је утицај смањења телесне тежине, рестрикција уноса *Na*, стрес менаџмент, суплементацију *Ca*, *Mg*, *K* и рибљега уља. Након шест и осамнаест месеци смањена телесна маса и рестрикције уноса *Na* дошло је до сигнификантних промена ДТА (-2.9/-2.4 mmHg и -2/-1.2 mmHg). У том периоду ниједна друга интервенција није довела до сигнификантног снижења крвног притиска. На основу ових резултата, Велтон (*Whelton*) и сар³³. су закључили да телесна маса и рестрикција *Na* утичу на средње вредности КП и имају ефекте у превенцији АХ.

Комитет за исхрану у САД-у (*The Scientific Advisory Committee on Nutrition - SACN*) истиче да *Na* у облику хлорида или кухињске соли утиче на ниво крвног притиска и да коришћење соли у малим количинама, започето рано у животу, може до неког степена заштитити особе у ризику од артеријске хипертензије. Малколм Лоу (*Malcolm Law*)³⁴ са Лондонског универзитета сматра да избацивање из исхране једне кашичице соли дневно може снизити СТА за 7 mmHg а ДТА за 3,55 mmHg код хипертоничара. Опсервационе студије³⁵ сугеришу да развој хипертензије захтева одређен праг уноса соли. Редукција уноса соли од 170 на 100 meq/дан снижава просечно крвни притисак у одраслих нормотензивних пацијената 2/1 mmHg а у хипертензивних 5/3 mmHg. После 30. године пад може бити и већи јер је удружен са старашћу³⁶. Позитивне ефекте редукције КП забележили су и Лоренс (*Lawrence*)³⁷ и сар. испитујући хипертензивну групу пацијената старости 60-80 година.

Више компаративних студија у хуманој популацији су показале већи проценат артеријске хипертензије у популацијама са већом конзумацијом соли. Позната *INTERSALT study*³⁸ спроведена у 32 земље на 10.079 испитаника, старости 20-59 година, оба пола, показала је да уношење до 1 g дневно натријума не доводи до

повећања КП са старењем особа, што је уобичајена појава код особа које уносе више од 6 g соли дневно. Такође је доказана и позитивна корелација између систолног крвног притиска и количине натријума у 24h урину³⁸. Испитивање које је обухватило 114 хипертензивних пацијената мушкараца и жена Нигерије, старости 26-80 год., просечне старости мушкараца 52,2 ± 1,8 год. и жена 53,7 ± 1,7 год. (*p*=0,5) показало је постојање статистички значајних разлика средњих вредности СТА и ДТА група са различитим уносом соли (*p*>0,1) код мушкараца, али не и код жена.

Повећан унос натријума повећава волумен екстрацелуларне течности у целини, па и крвне плазме, што је праћено растезањем зида преткомора срца, при чему се посебно истиче значај десне преткоморе. Ово растезање доводи до повећаног лучења атријумског натриуретичког пептида, који се ствара у посебним гранулама ћелија преткомора срца и низом механизма^{39,40,41}, међу којима је и повећање гломеруларне филтрације и смањено лучење антридиуретичког хормона, условљава појачање диурезе а тиме и екскрецију натријума^{42,43}.

У пацијената са акутним гломеруларним болестима (постстрептококни гломерулонефритис и мембранозна нефропатија) долази до ретенције *Na* и задржавања течности⁴⁴. Као последица пораста течности долази до пораста КП, супресије ренин-ангиотензин система и измена у атријалном натриуретичком пептиду⁴⁵ и у пацијената са нормалном серумском концентрацијом креатинина⁴⁶ долази до АХ. Подједнаку важност у настанку ових промена поред задржавања течности, има и фамилијарна предиспозиција за хипертензију.

У неколико студија пацијената са високим КП, сугерисано је да АХ може успешно бити третирана рестрикцијом соли у исхрани^{47,48}. Дијета са ниским уносом соли је значајна за превенцију АХ у особа с повећаним ризиком, као што су гојазни с граничном хипертензијом и старе особе. Сматра се и да дејство појединих лекова зависи од уноса соли. Испитивања су показала да је хипотензивно дејство антагониста *Ca* мање зависно од уноса соли него од других антихипертензива (*ACE* инхибитора и диуретика) у исхрани⁴⁹. Рестрикција уноса соли и уклањање течности из организма диуретикима имају централну улогу у терапији хипертензије у хипертензивчара са акутном и хроничном бубрежном болешћу⁵⁰.

Поред овог, један број истраживача је указао и на значај уноса *Ca* и *K* на вредност крвног притиска и на могућност његове редукције правилном исхраном. Грин (*Green*)⁵¹ и сар. су спровели рандомизирану дупло слепо контролисану студију на 38 здравих особа старих 48 година. После четворонедељног коришћења кајмака богатог *K* и *Ca*, амбулаторни СТА и ДТА су знатно смањени. Метаанализа 33 рандомизираних

контролисане студије (2.609 испитаника) са различитим уносом K између контролне и праћене групе, у једној студији⁵² је указала на екстремне ефекте K на снижење крвног притиска. Унос K је био удружен са значајном редукцијом СТА и ДТА од $-3,11 \text{ mmHg}$ и $-1,97 \text{ mmHg}$. Низак унос K може имати важну улогу у генези високог крвног притиска, па повећан унос K треба препоручити у превенцији и третману хипертензије, посебно у пацијената који не могу да смање унос Na .

Иако се физиолошким механизмима у организму обезбеђује хомеостаза калијума, епидемиолошка испитивања су показала да релативно мали унос калијума у високо развијеним земљама, због уноса велике количине рафинисаних намирница, може бити један од фактора ризика за настанак АХ, али и ту има супротних мишљења. Истраживања у САД су показала да је унос калијума у становника црне расе статистички значајно већи, али и да је преваленција хипертензије становника црне расе статистички знајно већа од становника беле расе⁵³. Повећан унос калијума у организам доводи до увећања нивоа алдостерона, до појачане екскреције натријума који доводи до смањења крвног притиска код хипертензивних особа. Такође се сматра да недовољан унос калијума доводи до нагомилавања натријума и повећања крвног притиска. Експерименти на животињама (пацови, пси и овце) су показали да повећан унос калијума код нормотензивних особа не изазива промене у крвном притиску а код хипертензивних доводи до пада крвног притиска 5-34%⁵⁴. Истраживања на пацовима су показала да повећаним уносом калијума у организам долази до снижења крвног притиска 3-14%⁵⁵. У нормотензивних повећан унос калијума не доводи до пада крвног притиска највероватније због укључења других механизма који то спречавају. Претпоставља се и да повећан унос калијума делује директно натриуретички а и да калијум делује директно вазодилататорно на крвне судове, мада има мишљења да он делује и преко хуморалних супстанција (ренин, каликреин), да делује на депозицију холестерола у интими⁵⁶ или инхибира пролиферацију глатких мишића средњег слоја зида и спречава његово задебљање. Пратећи повољан ефекат дугогодишњег повољног уноса калијума у организам, јапански истраживачи су указали на смањену стопу смртности од можданог удара⁵⁷. Показали су да повећан унос калијума може смањити количину лекова који се користе за регулацију крвног притиска за 50%⁵⁸. Један број истраживача је истакао да недостатак калијума у исхрани доводи до скока крвног притиска за 4,1 јединицу. Скок крвног притиска може бити и виши када је исхрана богата натријумом⁵⁹.

Уважавајући резултате епидемиолошких истраживања о повољном утицају калијума на висину крвног притиска, препоручује се да дневни унос овог електролита у популационом нивоу не износи мање од 3,5 g/дан. Код

особа с повишеним крвним притиском препоручује се да дневни унос калијума буде такав да уринарна екскреција буде $\geq 100 \text{ mmol/дан}$, односно да уринарна екскреција натријума према калијуму буде 1:1.

На висину систолног крвног притиска не утиче само количина унетог натријума и калијума, већ и њихов однос, као и унос калцијума и магнезијума у исхрани^{60,61}. Јамори (*Jamori*)⁶² је указао да су релативно већи унос натријума и мали унос калијума удружени с високим крвним притиском само код испитаника са статистички значајно вишим уносом калцијума. Проспективна студија спроведена на Хавајима је показала да постоји негативна корелација између уноса калцијума, калијума, беланчевина млека и систолног крвног притиска⁶³. Мек Керон (*Mc Carron*) истиче да код хипертоничара постоји поремећај у метаболизму калцијума, али да ли је он узрок или појава хипертензије није успео да објасни⁶⁴. Други истраживачи сматрају да је редукција уноса калцијума у значајној вези с високим нивоом паратиреоидног хормона у серуму који може допринети порасту крвног притиска⁶⁵, да недостатак магнезијума убрзава транспорт *LDL* кроз ендотелне ћелије, па може да доведе до акумулације *LDL* ћелија и индукује процес атеросклерозе. Оралним уношењем магнезијума инхибира се пораст интрацелуларне концентрације калцијума и може се превенирати пораст крвног притиска у *DOCA* (*deoxycorticosterone acetate*) хипертензивних мишева⁶⁶. Најновија истраживања из те области сугеришу да је проксимална ресорпција натријума независна детерминанта крвног притиска на унос соли код особа са артеријском хипертензијом⁶⁷ и да висок унос натријума значајно и независно доприноси порасту ризика од КВБ и свих узрока смрти у гојазних особа⁶⁸. Међутим, поједини стручњаци у свету сматрају да је крвни притисак пре последица недостатка калцијума него вишка натријума и да довољне количине калцијума могу код неких пацијената поништити ефекте натријума. По Мек Керону⁶⁴, особама које су осетљиве на со, *со-сензитивне особе*, потребно је више калцијума да би одржале крвни притисак нормалним. По тој теорији со-сензитивне особе задржавају воду кад унесу више натријума, па калцијум делује као диуретик који помаже излучивање натријума, или се сматра да калцијум спречава лучење паратиреоидног хормона који може повисити крвни притисак. Истраживачи Центра за медицинске науке Универзитета Тексас, доказали су да 800 mg калцијума снижава крвни притисак код 20% хипертоничара 20-30 јединица.

Смањен унос натријума у комбинацији с повећаним уносом калијума и употребом веће количине поврћа, довео је до смањења инциденције можданог удара особа у Јапану просечне старости $74,8 \pm 7,7$ год. у односу на просечна број можданих инсульта просечне популације Јапана⁶⁹.

Данас већина прихвата мишљење да унос кухињске соли изнад 10-12 g дневно представља снажан фактор ризика за хипертензију а толерантне вредности износе 3-5 g дневно, и да рестрикција уноса соли може да да ефекте код со-сензитивних особа.

Алкохол и артеријска хипертензија

Веза између КВБ и хроничног уношења алкохола је запажена пре више од 100 година. Научни приступ алкохолизму започели су крајем 18. века научници Бенџамин Раш (*Benjamin Rush*) и Томас Тротер (*Thomas Trotter*).

Последњих година посебно је порасло интересовање за испитивање ефеката алкохола на настанак КВБ. У светској литератури појавио се низ контрадикторних извештаја. Доказан је инверзан однос између конзумирања алкохола и исхемијске болести срца међу Јапанцима који живе на Хавајима⁷⁰. У *Kaiser-Permanente Epidemiologic Study*⁷¹ доказана је статистички значајна негативна корелација конзумирања алкохола и инфаркта миокарда. Кенел (*Kannel*)⁷² и сар. наводе малу позитивну корелацију (0,13) СТА и конзумирања алкохола, на шта указују и Козаревић и сар.⁷³. Други аутори налазе значајно ниже вредности артеријског крвног притиска код особа које свакодневно умерено конзумирају алкохол него код оних које никада не пију. Код особа које никада нису пиле, или су бивши конзументи, постоји већа инциденција коронарне болести срца него код умерених конзумента. Код оних који нису пили такође постоји већа инциденција него код умерених конзумента. У Кајзеровој (*Kaiser*) студији код бивших конзумента постојала је већа стопа морталитета због некардиоваскуларних, а не због кардиоваскуларних узрочника⁷⁴. Студија Џексона (*Jackson*) и сар.⁷⁵ је показала да код умерених конзумента алкохола постоји мањи ризик од коронарних срчаних обољења него код оних који не пију. На заштитну улогу алкохола при умереном конзумирању указале су и друге студије са изузетком студије из Аламеде. Студија са Новог Зеланда показала је да код умерених конзумента постоји мања инциденција и морталитет од коронарних срчаних обољења него код бивших конзумента и код оних који никада нису пили⁷⁶. Велика проспективна студија из покрајине Аламеда није успела да докаже да код умерених конзумента алкохола постоји смањен ризик од КВБ. Објавили су да је код жена, бивших конзумента постојао већи ризик од смрти него код оних које никада нису пиле, што није важило и за мушкарце. Међу мушкарцима доживотни апстиненти имали су већи релативни ризик него конзументи алкохола, мада су се границе поузданости преклапале⁷⁷. Већина истраживача сматра да код тешких пијанаца постоји већи ризик од смрти него код оних умерених, али умерени конзументи алкохола имају мањи морталитет

него апстиненти. Зато се и намеће питање да ли је то последица заштитног ефекта алкохола или чињенице да су апстиненти особе које су престале да пију због лошег здравља⁷⁸? Такође наспрам могућег заштитног ефекта умереног конзумирања алкохола против ризика од КБС треба водити рачуна и о његовом директном дејству на крвни притисак и на могући ризик од можданог удара.

Мултиваријантне анализе⁷⁹ указују на повезаност конзумације алкохола и пораста *HDL (High Density Lipoprotein)* холестерола, нарочито у конзумента вина, а пораст триглицерида и КП у конзумента пива и жестоких пића, али не и вина. Сматра се да је ризик за КВБ подједнак у оних који конзумирају средње количине алкохола (1-13 пића/дан) и неконзумента, а да значајно расте тек у оних који конзумирају 21 или више пића; у процени 10-годишњег ризика за КВБ у особа које су конзумирале велике дозе алкохола (35 и више пића недељно), позитиван ефекат *HDL* нестаје због пораста крвног притиска. Као механизам деловања којим се објашњава утицај алкохола на КП сматра се директан пресорни ефекат алкохола на крвне судове, повећање осетљивости крвних судова на пресорне супстанције под дејством алкохола, стимулација симпатичког нервног система и повећана производња адренокортикоидних хормона⁸⁰. Феморалне, пулмоналне, реналне, коронарне и церебралне артерије реагују вазоконстрикторно у присуству алкохола независно од концентрације. На тонус крвних судова алкохол делује индиректно преко неуроендокриних механизма (повећаног тонуса симпатикуса, ретикулоендотелног система - РЕС, ослобађањем адреналина, натриуретског пептида и кортизола)⁸¹. Алкохол делује и на процес атеросклерозе. Могуће објашњење ефеката алкохола на процес атеросклерозе је да алкохол повећава концентрацију липопротеина велике густине (*HDL*)⁸², као и да велике количине алкохола доводе до тромбоцитопеније и смањују агрегацију тромбоцита⁸³. Истраживања указују да акутно уношење алкохола доводи до смањења контрактилности миокарда (који је 100 пута осетљивији на дејство алкохола од крвних судова), али у почетку минутни волумен остаје непромењен јер се компензаторно јавља повећање симпатичке активности која изазива тахикардију. Хронично уношење алкохола доводи до значајних чак и иреверзибилних промена у функцији срца и крвних судова као последица фармаколошких ефеката алкохола на неуроендокрине и метаболичке функције које контролишу кардиоваскуларни систем, као и директног деловања на миокард и крвне судове. Дејство алкохола зависи не само од количине, већ и од врсте пића, начина и учесталости коришћења⁸⁴. У нетоксичним концентрацијама алкохол делује инхибиторно на централни нервни систем смањењем барорефлексне активности, која код алкохоличара може да има значајну улогу у настанку артеријске хипертензије.

Код артеријске хипертензије изазване алкохолом нађена је повећана количина интрацелуларног *Na* и волумена течности, а смањена количина интрацелуларног *Mg*⁸⁵. Зато се и ова врста артеријске хипертензије може кориговати надокнадом *Mg* и престанком конзумирања алкохола. Карактеристика ове АХ је повећање интрацелуларног *Ca*, што изазива вазоконстрикцију глатких мишића крвних судова, а то доводи до повећања периферне васкуларне резистенције и до скока крвног притиска. Код ове артеријске хипертензије, у почетној фази уношења, алкохол доводи до смањења вредности артеријског крвног притиска⁸⁶.

Бројним истраживањима доказана је повезаност конзумације алкохола са артеријском хипертензијом^{87,88,89}. Још 1915. год. Лиан је објавио да је међу француским војницима који су пили 3 или 4 *dl* вина дневно, било више хипертензичара него међу онима који нису пили. Од тада је објављено много радова који су указивали на повезаност конзумације алкохола и крвног притиска. Претерано конзумирање алкохола може да изазове резистенцију на антихипертензивну терапију и да представља значајан ФР за настанак цереброваскуларних инсульта; особе које конзумирају више од 600 *ml* алкохола недељно имају повишене вредности артеријског крвног притиска а они који конзумирају 6 и више пића дневно имају два пута већу шансу да развију артеријску хипертензију трећег степена. Значајне промене у коронарном крвотоку јављају се при концентрацији алкохола од 65 *mg/dl*, а алкохол у концентрацији од 137 *mg/dl* не мења укупни церебрални проток ни потрошњу кисеоника у мозгу. Перницер (*Perneger*)⁹⁰ и сар. су указали да више од два алкохолна пића у просеку доводе до пораста ризика оболевања бубрега у општој популацији.

По неким ауторима, два стандардна пића дневно чак снижавају крвни притисак и код хипертензивних и код нормотензивних особа, па је препорука *Канадске лиге за хипертензију*⁹¹ коришћење максимално до два пића дневно, тј. 14 стандардних пића недељно за мушкарце и 9 за жене. Није доказано да једна врста алкохолних пића даје већу заштиту од других, мада је у једној интернационалној студији⁹² која о томе говори, показано да постоји већа корелација у вези с вином. С препоруком *Канадске лиге за хипертензију* слажу се и други аутори, који истичу да конзумирање алкохола треба ограничити на две боце пива, две чашице вискија или 300 *ml* вина за 24 сата⁹³.

На основу ових и других опсервационих и експерименталних истраживања, дошло се до закључка да престанак или редукција конзумације алкохола позитивно делује на снижавање крвног притиска и представља значајну меру у превенцији и контроли хипертензије.

Кофеин и артеријска хипертензија

Раније студије су налазиле значајан утицај кафе и кофеина на ниво холестерола^{94,95}, међутим, у последње време истиче се да нема већег утицаја кафе и кофеина на холестерол и друге липиде. Поједини аутори налазе пораст липида при конзумирању куване кафе, али не и код филтриране⁹⁶, али су мишљења различита.

Холандски истраживачи су доказали да је липидни фактор из кафе даван добровољцима довео до пораста холестерола за 23%. Како се липидни фактор задржава на филтру, филтрована кафа не повећава значајније холестерол. Насупрот овом мишљењу, истраживачи са Универзитета *Johns Hopkins*, Балтимор, САД, сматрају да је свеједно која се кафа конзумира, јер нефилтована кафа подједнако подиже и корисни и штетни холестерол. Истраживачи за лечење атеросклерозе са Универзитета Беркли, Калифорнија, нашли су да при коришћењу кафе без кофеина вредности холестерола не падају, чак вредности *HDL* холестерола расту, и да ризик од коронарног обољења срца расте за 10%.

Истраживачи *Центра за медицинске науке* Универзитета Тексас сматрају да кафа нема дуготрајније дејство на крвни притисак нити може да скрати живот особа са повишеним притиском. Истраживањем које је спроведено на 10.064 американаца није доказано да хипертоничари који пију више кафе имају и већи ризик смртности од КВБ. Димсдејл (*Dimsdale*) и сар. са Универзитета Калифорнија у Сан Дијегу, доказали су да кафа и код здравих особа под психичким стресом подиже крвни притисак, посебно код особа са већ регистрованом хипертензијом или са генетском предиспозицијом за хипертензију. Вилсон (*Wilson*) и сар. на Универзитету Оклахома утврдили су да код особа под стресом, због претеране стимулације надбубрежне жлезде кофеином, долази до појачаног лучења катехоламина који стимулишу ренин-ангиотензин-алдостерон систем. Иначе, кафа и у нормалним околностима делује стимулативно на нервни и кардиоваскуларни систем. подстиче лучење катехоламина који стимулише ренин-ангиотензин алдостерон систем.

American Heart Association (AHA) сматра да од појединца зависи како ће реаговати на унос кафе, али истичу да већина људи с повишеним притиском не треба да престане да пије кафу јер конзумација кафе код здравих не доводи крвни притисак до *високе зоне* нити га значајније подиже код оних који већ имају повишен притисак.

Исхрана као вид нефармаколошког лечења и артеријска хипертензија

Сва ова испитивања као и друге епидемиолошке студије, указују на чињеницу да се нефармаколошким лечењем⁹⁷, редукцијом присутних ФР, може смањити ризик оболевања од АХ и снизити вредност КП. Истраживања су показала да се у младих дијабетичара тип 1, али не и тип 2, применом *DASH* (*Dietary Approaches to stop Hypertension*) дијете може превенирати или контролисати ова болест⁹⁸. Група истраживача која је пратила утицај здравствене интервенције, која се састојала у примени рестриктивне дијете и физичке активности које су биле индивидуално прилагођене и строго контролисане током 6 месеци, указала је на сигнификантну редукцију систолног и дијастолног притиска⁹⁹. Насупрот томе, давање само савета о хигијенско-дијететским мерама ради смањења вредности СКП и ДКП не даје задовољавајуће резултате¹⁰⁰. Аутори који су објавили ове резултате, истакли су у тим истраживањима непостојање контроле придржавања саветованих дијететских мера.

Иако су ефекти поједине хране или састојака хране на разне болести и њихових ФР биле испитане у многим студијама, мало пажње је посвећено ефектима општих дијета. Постоје две опште дијете - *разборита* и *штетна*¹⁰¹. Разбориту дијету карактерише висок унос воћа, поврћа, житарица и пилећег меса. Штетну дијету карактерише висок унос црвеног меса, масних продуката и рафинираних угљених хидрата. Забележена је сигнификантна позитивна веза између штетне дијете и инсулина, С-пептида, лептина и хомоцистеина, и инверзна веза с фолатима плазме. Корисна дијета је дала позитивну везу с фолатима плазме и инверзну са инсулином и хомоцистеином¹⁰². На основу овог истраживања, Фунг (*Fung*) и сар¹⁰³ сугеришу да ови плазма биомаркери могу бити предиктори кардиоваскуларног ризика у гојазних, а указују и на значај општих дијета у регулацији крвног притиска и смањењу кардиоваскуларног ризика. Међутим још увек, је одушевљење за терапију дијетом слабо, јер су фармацеутске компаније јако интензивирале маркетинг за коришћење фармаколошке терапије, док су дијета и промена стила и начина живота промовисани стидљиво као јефтин и безбедан начин за редукцију ризика оболевања од КВБ. Већина истраживача се слаже, на пример, да је терапија дијетом од давнина основно лечење хиперхолестеролемије због ниског ризика и високе доступности¹⁰⁴. Доказ да дијете са мало *Hol* мало коштају базиран је на минималним трошковима за коришћење мршавих меса, млечних производа са мало масноће и смањењу масноће при кувању¹⁰⁵. Међутим, штетне дијете су често мање скупе од здравих, јер су сиромашне у воћу и поврћу. Дијетотерапија је важна за редукцију КВБ из више разлога - потенцира

ефекте снижења липида медикаментном терапијом, а код неких особа је ефикасна као и сама медикаментна терапија. Доказано је да поред снижења *LDL* обезбеђује и друге користи кардиоваскуларном систему. У неколико клиничких студија је показано да се дијетотерапијом могу потенцирати ефекти фармаколошке терапије. Запажа се да је терапија лековима делотворнија¹⁰⁶ од дијетотерапије (нпр. дијетом се смањује 6% *LDL* холестерола а ловостатином 24%); ипак, студије су показале да дијетотерапију треба додати терапији лековима, јер се тиме бележи редукција *LDL* холестерола, која је једнака редукцији *LDL* холестерола при дуплој дози лека¹⁰⁷. Дијета сиромашна холестеролом, потенцирајући ефекте снижења холестерола фармакотерапијом, дозвољава коришћење мањих доза лека. Међутим, дијета за снижење *Hol* је индивидуална, тако да 5% пацијената не реагује снижењем *Hol* на дијетну модификацију (у неким студијама тај проценат расте на 10–25%). Терапија лековима даје хомогенији одговор, јер је код већине пацијената забележено значајно снижење *LDL* холестерола и КП. Само савети нутриционисте, без строге контроле уноса нутрицијената, не дају задовољавајуће резултате. У прилог томе говори и *PREMIER*¹⁰⁸ рандомизирана студија, где је група пацијената са саветима нутрициониста управо и коришћена као контролна група у испитивању утицаја различитих промена животног стила на редукцију и контролу КП. Студија није дала очекиване резултате да ефекти комбинације две или више пожељних интервенција буду бољи. Ипак, у 15-25% популације дијетотерапија даје редукцију *LDL* холестерола, која је еквивалентна терапији лековима¹⁰⁹. Од дијетотерапије има и других користи сем снижења *LDL* холестерола. У литератури је често цитирана *DASH* дијета. Ова рандомизирана, мултицентрична, контролисана студија тестирала је две хипотезе: да ли велики унос воћа и поврћа смањује КП и да ли „комбинована *DASH*“ дијета смањује КП. *DASH* дијета је довела до сигнификантне редукције КП и у нормотензивних и хипертензивних особа; богата је воћем, поврћем, орасима, производима од интегралног брашна и обраног млека, рибом, пилећим месом, минералима (*K*, *Ca*, *Mg*) и дијеталним влакнима, умерено богата у протеинима (мршаво месо) и сиромашна у засићеним и укупним мастима и холестеролу; поред сигнификантне редукције КП, у гојазних хипертензивних особа је довела до побољшања профила липида и смањења дисфункције ендотела, настале под утицајем инфламаторних стимуланса болести^{110,111}. Поједини истраживача је истичу да ће напредак у технологији хране унапредити способност снижења холестерола дијетом^{112,113}, као и да ће редукција уноса засићених масних киселина, редукција телесне тежине и редовна физичка активности у програму стила и начина живота, побољшати здравље пацијената¹¹⁴ и одложити настанак

АХ¹¹⁵. Концепт здравља уз елиминацију штетних навика, одавно је већ успостављен у најразвијенијим земљама света и доминира у здравственој политици; резултати таквих активности, мерени здравственим параметрима, јасно показују да се стопе морбидитета и морталитета, коришћење здравствене службе и захтеви за хитним хоспитализацијама или интервенцијама постепено смањују, а тиме и трошкови здравствене заштите.

Закључак

Овакви и слични резултати указали су на утицај лоших навика и тежњу да се оне на одговарајући начин мењају. На основу таквог приступа развила се теорија о факторима ризика за АХ, јер су резултати бројних истраживања јасно показали да су дужина и квалитет живота тесно повезани са здравим стилем живота, односно са елиминацијом или редукцијом фактора ризика како по броју, тако и по врсти. У оквиру теорије

о факторима ризика прецизно је утврђено на које штетне навике је могуће утицати, и на који начин, а који фактори нису подложни модификацији и терапијској интервенцији. Данас се већина истраживача слаже да постоји реципрочан однос између здравог начина живота, здравог понашања и АХ. Стога је примарна превенција АХ усмерена на препознавање особа под повишеним ризиком, модификацију или елиминацију штетних навика, промену понашања појединца, тј. и отклањању ФР који доприносе настанку болести; у особа са већ развијеним обољењем ублажавају ток болести и спречавају настанак компликација и оштећења циљних органа. Имајући у виду значај исхране у настанку али и развоју болести, у многим земљама израђени су *национални водичи болести*⁹⁷ и дате препоруке за исхрану ради превенције и лечења АХ, засноване на подацима из рандомизираних контролираних студија у репрезентативним узорцима испитиваних популација, а све ради очувања здравља и превенције болести^{97,116,117}.

*Prim. dr sc. med. Suzana Stanković¹,
Dr med. Ljiljana Baloš-Sekuloski²,
Prim. dr med. Mirjana Mojkić³*

¹Health Center Pirot,

²International School Belgrade,

³Health Center Voždovac, Belgrade

Nutrition and Arterial Hypertension

Abstract

Key words:

Arterial hypertension,
Nutrition,
Prevention

Nowadays it is believed that healthy, non-affected behavior and healthy life style exert the biggest influence on life quality and it's length. The majority of researchers agree that there is a reciprocity between healthy lifestyle, healthy behavior, and arterial hypertension. Most of the nutrition recommendation in a scope of prevention and treatment of arterial hypertension was based on data from the randomized controlled studies in the representative samples of the researched population, which emphasize that nutrition with high levels of energy in the accordance of the energetic outlay, great quantity of total fat intake, saturated fat acids and cholesterol, animal fat, refined carbohydrates, in addition of increased consumption of the salt and alcohol, and reduced consumption of complex carbohydrates, vegetable diet fibers and non saturated fat acids of the omega-3 type contribute to growth and development of arterial hypertension.

That is the reason that primary prevention of arterial hypertension has been directed to identification of the people who are under great risk, and modification and elimination of the damaging nutrition habits, change in an individual behavior, and therefore disposing off the risk factors which contribute to development of the disease, and in individuals who already have developed the disease to alleviation off the cours of disease and preventing development of complications and damages to the target organs.

Литература

1. Khan NA, Hemmelgarn B, Herman RJ et al. *The 2008 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: part 2 - therapy.* Can J Cardiol. 2008 Jun;24(6):465-75.
2. Khan NA, Hemmelgarn B, Padwal R et al. *The 2007 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: part 2 - therapy.* Can J Cardiol. 2007 May 15;23(7):539-50.
3. Pickering TG. *Lifestyle modification and blood pressure control: is the glass half full or half empty?* JAMA. 2003;289(16):2131-2132.
4. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C et al. *Adherence to a Mediterranean diet and survival in Greek population.* N. Engl. J. Med. 2003;348:2599-2608.
5. Puska P, Jacono JM, Nissinen A et al. *Controlled randomized trial of the effect of dietary fat on blood pressure.* Lancet 1983;1-4.
6. Wynder EL, Berenson GS, Strong S et al. (ed). *American Health Foundation monograph coronary artery disease prevention: cholesterol, a pediatric perspective.* Prev Med 1989; 18:323-409.
7. Davidson MH. *The hypocholesterolemic effects of β -glucan in oatmeal and oatbran.* Journal of the American Medical Association 1991;285(14):1833-39.
8. Denke MA. *Revisiting the effectiveness of the National Cholesterol Education Program's Step I and Step II diets: cholesterol-lowering diets in a pharmaceutically driven world.* American Journal of Clinical Nutrition. 1999;69(4):581-582.
9. Denke MA, Huet BA, Nguyen T. *Individual Cholesterol Variation in Response to a Margarine-or Butter-Based Diet.* JAMA 2000; 284:2740-27.
10. Raeini-Sarjaz M, Vanstone CA, Papamandjaris AA et al. *Comparison of the effect of dietary fat restriction with that of energy restriction on human lipid metabolism.* American Journal of Clinical Nutrition. 2001; 73(2):262-267.
11. Dobrian AD, Michael J et. al. *Development of Hypertension in a Rat Model of Diet-Induced Obesity.* Hypertension 2000; 35:1009.
12. Farnen J, Gotto A. *Dyslipidemia and other risk factors for coronary artery disease in Heart disease.* Braunwald E (ed.), fifth edition. WB Saunders Company, Philadelphia. 1997;1126-53.
13. Glaburn H. *Diet and mass hyperlipidemia: a public health view.* In: Levy R (ed.): Nutrition, lipids and coronary heart disease. New York, Raven Press 1979;309-347.
14. Ohira T, Hiroyasi I, Tanigawa T et al. *The relation of anger expression with blood pressure levels and hypertension in rural and urban Japanese communities.* J of Hypertension 2002;20:21-27.
15. Horvath K, Jeitler K, Siering U et al. *Long-term Effects of Weight-Reducing Interventions in Hypertensive Patients.* Systematic Review and Meta-analysis, 2008 March 24;6:168.
16. Lands WEM. *Fish and Human Health.* Orlando, Fla: Academic Press, 1986.
17. Steinberg D. *Antioxidants in the prevention of human atherosclerosis.* Circulation 1992;85(6):2338-44.
18. Hiroyasi I, Rexrode KM, Stampfer JM et al. *Intake of Fish and Omega-3 Fatty Acids and Risk of Stroke in Women.* JAMA 2001;285(3):304-312.
19. Манојловић Д. Ендокрини и метаболички чиниоци ризика у гојазности. Билтен одбора за липиде. 1993;2:14-16.
20. Toikka JO, Laine H, Ahotupa M. *Increased Arterial Intima-Media Thickness and In Vivo LDL Oxidation in Young Men With Borderline Hypertension.* Hypertension 2000; 36:929.
21. Steinberg D. *Antioxidants in the prevention of human atherosclerosis.* Circulation 1992; 85(6):2338-44.
22. He J, Whelton PK. *Effect of dietary fiber and protein intake on blood pressure: a review of epidemiologic evidence.* Clin Exp Hypertens 1999;21(5-6):785-96.
23. Harvard health helter. *A special report: high blood pressure.* 1990., Harvard Medical School, Health Publications Group.
24. Sachs FM. *Dietary fats and blood pressure: a critical review of the evidence.* Nutrition Reviews 1989;47(10):291-300.
25. Anderson JW, Gustafson NJ, Spenser DB et al. *Serum lipid response of hypercholesterolemic men to single and divided doses of canned beans.* American Journal of clinical Nutrition 1990;51(6):1013-19.
26. 2009 Current Medicine Group: *Grape antioxidant dietary fiber improves lipid profile and hypertension.* Nutrition 2008;24:646-653
27. Bulitt CJ. *Vitamin C and blood pressure.* Journal of hypertension 1990;12:1071-75.
28. Davidson MH. *The hypocholesterolemic effects of β -glucan in oatmeal and oat bran.* JAMA 1991;265(14):1833-39.
29. Grassi G, Cattaneo BM, Seravalle G. *Baroreflex impairment by low sodium diet in mild or moderate essential hypertension.* Hypertension. 1997; 29(3):802-7.
30. Suter PM, Serro C, Vetter W. *Nutritional factors in the control of blood pressure and hypertension.* Nutr Clin Care. 2002 Jan-Feb;5(1):9-19.
31. He J, Whelton PK. *Role of sodium reduction in the treatment and prevention of hypertension.* Curr Opin Cardiol 1997;12(2):202-7.
32. He J, Whelton PK, Appel LJ et al. *Long-Term Effects of Weight Loss and Dietary Sodium Reduction on Incidence of Hypertension.* Hypertension. 2000;35:544.
33. Whelton PK, Kumanyika SK, Cook NR et al. *Efficacy of nonpharmacologic interventions in adults with high-normal blood pressure: results from phase 1 of the Trials of Hypertension Prevention.* Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. Am J Clin Nutr 1997;65(2 Suppl):652S-660S.
34. Law MR. *By how much does dietary salt reduction lower blood pressure?* British Medical Journal 1991.;302:819-924.
35. He J, MacGregor GA. *How far should salt intake be reduced?* Hypertension 2003; 42:1093.
36. Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA et. al. *Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE).* TONE Collaborative Research Group. JAMA 1998 Mar 18;279(11):839-46.
37. Appel LJ, Espeland MA., Easter L et al. *Effects of Reduced Sodium Intake on Hypertension Control in Older Individuals.* Results From the Trial of Nonpharmacologic Interventions in the Elderly (TONE), Arch Intern Med. 2001;161:685-693.
38. Stamler J. *The INTERSALT Study: background, methods, findings, and implications.* Am J of Clin Nutr. 1997;65:626S-642S
39. Wilkins MR, Redondo J, Brown LA. *The natriuretic peptide family.* Lancet 1997; 349:1307.
40. Duda T, Goraczniak RM, Sharma RK. *Site-directed mutational analysis of a membrane guanylate cyclase mRNA reveals the atrial natriuretic factor signaling site.* Proc Natl Acad Sci USA 1991; 88:78/82.
41. Weidmann P, Hasler L, Gnadinger MP et al. *Blood levels and renal effects of atrial natriuretic peptide in normal man.* J Clin Invest 1986;77:734.
42. Jovanović O. *Atrijumski natriuretički peptid i bubreg.* Srpski arhiv, 1993;121(1-2):25-28.
43. Langford HD. *Sodium potassium interaction in hypertension and hypertensive cardiovascular disease.* Hypertension 1991;17(1):J155-J157.
44. Johnston PA, Davison AM. *Hypertension in adults with idiopathic glomerulonephritis and normal serum creatinine. A report from the MRC Glomerulonephritis Registry.* Nephrol Dial Transplant 1993; 8:20.

45. Rodriguez-Iturbé B, Colic D, Parra G, Gutkowska J. Atrial natriuretic factor in the acute nephritic and nephrotic syndromes. *Kidney Int* 1990;38:512.
46. Valentin JP, Qiu C, Muldowney WP et al. Cellular basis for blunted volume expansion natriuresis in experimental nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 1992;90(4):1302-12.
47. Geleijnse JM et al. *Reduction in blood pressure with a low sodium, high potassium, high magnesium salt in older subjects with mild to moderate hypertension*. *BMJ* 1994; 309:436-440.
48. Obarzanek E, Proschan MA, Vollmer WM, Moore TJ. Individual blood pressure responses to changes in salt intake: results from the DASH-Sodium trial. *Hypertension* 2003;42:459.
49. Milan A, Mulatero P, Rabbia F, Veglio F. Salt intake and hypertension therapy. *81 J Nephrol*. 2002 Jan-Feb;15(1):1-6.
50. Campese V. Salt sensitivity in hypertension. Renal and cardiovascular implications. *Hypertension* 1994;23:531.
51. Green JH, Richards JK, Bunning RLV. *Blood pressure responses to high-calcium skim milk and potassium-enriched high-calcium skim milk*. *J Hypertens* 2000;18:1331-1339.
52. Wassertheil-Smoller S, Anderson G, Psaty BM et al. *Hypertension and its Treatment in Postmenopausal Women*. *Hypertension*. 2000;36:780.
53. Food and Nutritional Board. National Research Council: Diet and Health, Electrolytes, National Academy Press, Washington DC, 1990;413-430.
54. Tanner RL. *The influence of potassium on blood pressure*. *Kidney int.*, 1987;32(22) S242- S248.
55. Sugimoto K, Tobain L, Ishimitsu T et al. *High potassium diets greatly increase growth-inhibiting agents in aorta of hypertensive rats*. *Hypertension*, 1992;19(6 pt2):749-52.
56. Zhou B. *The relationship on dietary animal protein and electrolytes to blood pressure: a study on three Chinese population*. *Int. J. Epidemiol.* 1994; 23(4):716-722.
57. Yamori Y, Horei R. *Community prevention of stroke: nutritional improvement in Japan*. *Health Rep* 1994; 6(1):171-173.
58. Strazzullo P, Giacco A, Pacioni D, et al. *Increasing the dietary potassium intake reduces intake need for antihypertensive drugs*. *Ann Intern Med*.1991;115(10):753-759.
59. Жигић Д. *Фактори ризика и хипертензија*. У: Дане Жигић и сар. Артеријска хипертензија и артеријска хипотензија. Секција опште медицине СЈД и Сава Центар, Београд, 1994;138.
60. Suter PM, Sierro C, Vetter W. Nutritional factors in the control of blood pressure and hypertension. *Nutr Clin Care*. 2002 Jan-Feb;5(1):9-19.
61. Weinberger MH. Salt sensitivity of blood pressure in humans. *Hypertension* 1996; 27:481.
62. Jamori J, Horic R. *Community based prevention of stroke: nutrition improvement in Japan*. *Health Rep*. 1994;23(4):716-722.
63. Reed D, Mc Gree D, Sono R et al. *Diet, blood pressure and multilinearity*. *Hypertension*, 1985;7:405-410.
64. Mc Carron DA. *Calcium metabolism and hypertension*. *Kidney int.* 1989;35:717-736.
65. Jorde R, Sundsfjord J, Haug E et al. *Relation Between Low Calcium Intake, Parathyroid Hormone, and Blood Pressure*. *Hypertension* 2000; 35:1154.
66. Khullar R, Khullar M, Kashyap M et al. *Effect of oral magnesium supplementation on blood pressure, platelet aggregation and calcium handling in deoxycorticosterone acetate induced hypertension in rats*. *J Hypertensions* 2000; 18(7):919-926.
67. Chioloro A, Maillard M, Nussberger J et al. *Proximal Sodium Reabsorption*. *Hypertension* 2000; 36:631.
68. He J, Ogden LG, Vupputuri S et al. *Dietary Sodium Intake and Subsequent Risk of Cardiovascular Disease in Overweight Adults*. *JAMA* 1999; 282(21):2027-2034.
69. A Review: *Estrogen and Angiogenesis, Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2001;21:6.
70. Yano K, Rhoads G, Kagan A. *Coffee, alcohol and risk of coronary heart disease among Japanese men living in Hawaii*. *N. Engl. J. Med.* 1977; 297:406-09.
71. Klatsky A, Friedman G, Siegelbaum A et al. *Alcohol consumption before myocardial infarction: results from the Kaiser-Permanente Epidemiologic Study of Myocardial infarction*. *Ann. Intern. Med.* 1974;81:294-301.
72. Kannel WB, Sorlie P. *Hypertension*. In: Framingham. *Epid and Cont. of Hypertension* (ed) O. Paul. M.D. Chicago Heart. Assoc. 1974; p 564, 565, 580, 581, 553-587.
73. Козаревић Ђ, Војводић Н, Вуковић Ж и сар. *Ефекти хипертензије у току петнаестогодишњег праћења*. Југословенска студија хипертензије, Симпозијум о хипертензији, Београд, 1994.
74. Marmot M, Brunner E. *Alcohol and cardiovascular disease: the status of the U-shaped curve*. Department of Epidemiology and Public Health, University College London, London WC1E 6EA, 1991;7:565-568.
75. Jackson R, Scragg R, Beaglehole R. Alcohol consumption and risk of coronary heart disease. *BMJ* 1991;303:211-6.
76. Camacho TC, Kaplan GA, Cohen RD. Alcohol consumption and mortality in Alameda County. *Journal of Chronic Diseases* 1989;40:229-36.
77. Lazarus NB, Kaplan GA, Cohen RD. *Change in alcohol consumption and risk of death from all causes and ischaemic heart disease*. *MBJ* 1991;303: 553-6.
78. *Alcohol and mortality the myth of the U-shaped curve* (editorial) *Lancet* 1988;11:1292-3.
79. Foester M, Marques-Vidal P, Gerhard Gmel G. et al. Alcohol Drinking and Cardiovascular Risk in a Population With High Mean Alcohol, *The American Journal of Cardiology*, 2009. 103(3); 361-368
80. Јаковљевић Ђ, Атанацковић Д, Грујић В: Артеријска хипертензија, Савезни завод за здравствену заштиту, 1995.
81. Altura BM. Cardiovascular effects of alcohol and alcoholism. Symposium published in *Fed. Proc.* 1982; 41:2437-2464.
82. Kozarević Đ i sar. Drinking habits and other characteristics. *American Journal of Epidemiology*, 1982; 116 (2).
83. Saunders JB: Alcohol an important cause of hypertension, *British Medical Journal*, 1987; 294.
84. Kaplant H, Knanna JM. The alcohols. In: *Principles of medical pharmacology*. Sixth edition, Kalant H., Roschlau WHE (eds). 1998. Oxford University Press, Oxford 1998; pp 303-316.
85. Del Vecchio A et al: Cardiovascular manifestations of substance abuse. In: *Cardiovascular pharmacotherapy*, Frishman WH, Sonnenblick EH (eds), MacGraw Hill Health professions division, New York, 1997; pp 1115-1149.
86. Potter JD: Hazards and benefits of alcohol. *New Engl. J. Med.* 1997; 337:1763-1764.
87. Nedeljković S, Kanjuh V, Vukotić M: *Kardiologija*, Београд, 1994.
88. Mousch B, Abi-Mansour P: Alcohol and the heart: The long effects of alcohol on the cardiovascular system. *Arch. Intern. Med.* 1991; 151:36.
89. Molgaard H, Kristensen BO: Importance of abstinence from alcohol in alcoholic heart disease. *Int J Cardiol.* 1990; 26: 373-375.
90. Perneger TV, Whelton PK, Puddey IB et al. Risk of end-stage renal disease associated with alcohol consumption. *Am J Epidemiol.* 1999; 150(12):1275-81.
91. Campbell NR, Ashley MJ, Carruthers SG et al.: Lifestyle modifications to prevent and control hypertension. 3. Recommendations on alcohol consumption. Canadian coalition for high blood pressure prevention and control, laboratory centre for disease, control at health Canada, heart and stroke foundation of Canada: *CMAJ*, 1999; 160 (suppl 9): S13-20.
92. Leger AS, Cochrane AL, Moore F: Factors associated with cardiac mortality in developed countries with particular reference to the consumption of wine, *Lancet* 1979; i:1017-20.

93. US Department of Agriculture and US department of Health and Human Services. *Nutrition and Your Health*. Dietary Guidelines for Americans. 4thED. Washington, DC: US Dept of Agriculture; 1995. Home and Garden Bulletin N°232.
94. Superko HR, Williams PT. Caffeinated and decaffeinated coffee effects on plasma lipoprotein cholesterol, apolipoproteins, and **lipse** activity: a controled, randomized trial, *Am J Clin Nutr* 1991; 54:599-604.
95. Beamish KJ. *Coffee, cholesterol, cardiologists and confusion*, *Heart Beat*, Journal of the international society and federation of cardiology, 1990; 3:11.
96. Ruth KJ, Stamler J, Garside D. *Trends in Dietary Fat, Cholesterol and Coronary Heart Disease*. Ecologic Data from 26 Countries, Abstracts of the 33rd Annual Conference on Cardiovascular Disease, Epidemiology and Prevention, *Circulation* 1993; 87: (2)32.
97. Чеперковић З.. Примена и значај нефармаколошке терапије у артеријској хипертензији. *Општа медицина* 2006, 12(3-4):79-83.
98. Günther A L.B.; Liese A D. ; Bell R A. et al: Association Between the Dietary Approaches to Hypertension Diet and Hypertension in Youth With Diabetes Mellitus, Published online before print November 24, 2008, doi: 10.1161/HYPERTENSIONA.108.116665
99. Лапчевић М. Трифуновић Д., Марић В. и сар. *Метод интервенције као фактор смањења телесне масе код болесника са удруженим хроничним поремећајима здравља*. *Општа медицина* 2004;10(3-4):93-106.
100. Стевић Гајић В. *Улога и значај дислипотеинемича као фактора ризика исхемијске болести срца код жена*. *Општа медицина* 2008;14(3-4); 85-100.
101. Fung TT, Willett WC, Stampfer MJ, Manson JE, et al. *Dietary patterns and the risk of coronary heart disease in women*. *Arch Intern Med*. 2001; **a6a**:1857-1862.
102. Johnsen SP, Overvad K, Stipp C, Tjønneland A, et al. *Intake of fruit and vegetables and the risk of ischemic stroke in a cohort of Danish men and women*. *Am J Clin Nutr*. 2003; 78(1):57-64.
103. Fung TT, Rimm EB, Spiegelman D et al. *Association between dietary patterns and plasma biomarkers of obesity and cardiovascular disease risk*. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2001; 73(1):61-67.
104. Scott LW, Foreyt JP, Young J et al. *Are low-cholesterol diets expensive?* *J Am Diet Assoc* 1979;74:558-61.
105. Stender S, Skovby F, Haraldsdottir J et al. *Cholesterol-lowering diets may increase the food costs for Danish children*. A cross-sectional study of food costs for Danish shildren with and without familial hypercholesterolaemia. *Eur J Clin Nutr* 1993;47:776-86.
106. Hunninghake DB, Stein EA, Dujovne CA et al. *The efficacy of intesive dietary therapy alone or combined with lovastatin in outpatients with hypercholesterolemia*. *N Engl J Med* 1993; 328:1213-9.
107. Bradford RH, Shear CL, Chremos AN et al. *Expanded clinical evaluation of lovastatin (EXCEL) study results*. In: Efficacy in modifying plasma lipoproteins and adverse event profile in 8245 patients with moderate hypercholesterolemia. *Arch Intern Med* 1991;151:43-9.
108. Writing Group of the PREMIER Collaborative Research Group. *Effects of comprehensive lifestyle modification on blood pressure control: main resulsits of the PREMIER clinical trial*. *JAMA*. 2003;289;2083-2093.
109. Denke MA. *Review of human studies evaluating individual dietary responsiveness in patients with hypercholesterolemia*. *Am J Clin Nutr* 1995;62:471S-7S.
110. Akita S, Sacks FM, Svetkey LP, Conlin PR, et al. *Effects of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Diet on the pressure natriuresis relationship*. *Hypertension*. 2003; 42:8.
111. Ard JD, Svetkey LP, La Chanse PA, Bray GA. *Lowering blood pressure using a dietary patern: a review of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Trial*. *J Clin Hypertens*. 2000; 2(6):287-391.
112. Budziszewski GJ, Croft KPC, Hildebrand DF. *Uses of biotechnology in modifying plant lipids*. *Lipids* 1996;31:557-69.
113. Knauf VC, Facciotti D. *Genetic engineering of foods to reduce the risk of heart disease and cancer*. *Adv Exp Med Biol* 1995;369:221-8.
114. Denke MA. *Cholesterol-lowering diets: a review of the evidence*. *Arch Intern Med* 1995;155:17-26.
115. Israili ZH, Hernández-Hernández R, Valasco M. The future of antihypertensive treatment. *Am J Ther*. 2007 Mar-Apr;14(2):121-34.
116. WHO. *Diet, nutrition and the prevention on chronic disease*. Report of a Joint WHO/FAO Expert Consultation on Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases, World Health Organ Tech Rep.2002;916:1-160.
117. Report of a Joint WHO/FAO/UNU expert consultation. *Protein and amino acid requirements in human nutrition*. Geneva 2003.