



UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET
JAVNO ZDRAVLJE

**UTVRĐIVANJE POVEZANOSTI
MEDITERANSKOG NAČINA ISHRANE I
FAKTORA RIZIKA ZA NASTANAK
AKUTNOG KORONARNOG SINDROMA
UPOTREBOM „*MedDiet*” SKORA**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Mentori: Doc. dr Milka Popović
Prof. dr Milovan Petrović

Kandidat: dr Radmila Velicki

Novi Sad, 2017. godina

Urošu, Uglješi i Lazi

Drago mi je što imam priliku da se zahvalim svima koji su doprineli u izradi ove doktorske disertacije.

Iskreno i veliko poštovanje i zahvalnost dugujem mentorima doc. dr Milki Popović, svom najbližem saradniku i prof. dr Milovanu Petroviću na dragocenim sugestijama i pomoći. Hvala Vam na idejama i iskustvu koje ste nesebično podelili sa mnom, kao i na podršci koju ste mi pružili kada mi je bila najpotrebnija.

Zahvaljujem se dragoj kolegini prof. dr Jeleni Bjelanović na strpljenju, podršci i na savetima koji su mi puno pomogli i u stručnom i u naučnom radu.

Hvala koleginicama sa Katedre za higijenu i koleginicama iz Savetovaništa za pravilnu ishranu, Instituta za javno zdravlje Vojvodine koje su mi praktično ili moralno pružile pomoć i podršku u toku istraživanja i izrade ove doktorske disertacije. Posebno se zahvaljujem Sanji Acimović Obradov na velikoj pomoći u toku sprovođenja istraživanja.

Zahvaljujem se i dr Oliveri Lukić iz Zavoda za zdravstvenu zaštitu radnika Novi Sad, na velikoj stručnoj pomoći prilikom sprovođenja istraživanja.

Posebnu zahvalnost dugujem prof. dr Dragiću Bankoviću koji je svojim velikim iskustvom i savetima doprineo statističkoj obradi podataka u okviru ovog istraživanja.

Neizmernu zahvalnost dugujem svojim roditeljima i bratu koji su svih ovih godina školovanja nesebično bili uz mene. Hvala Vam za ljubav, trud, razumevanje i ohrabrenje koje mi pružate i dalje.

Na kraju, posebno se zahvaljujem svojim divnim dečacima Urošu i Uglješi i supruguz Lazaru na strpljenju i razumevanju. Ponosna sam jer smo na ovom dugom putu zajedno uspeli.

**UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET**

KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Radmila Velicki
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Doc. dr Milka Popović Prof. dr Milovan Petrović
Naslov rada: NR	UTVRĐIVANJE POVEZANOSTI MEDITERANSKOG NAČINA ISHRANE I FAKTORA RIZIKA ZA NASTANAK AKUTNOG KORONARNOG SINDROMA UPOTREBOM „MEDDIET” SKORA
Jezik publikacije: JP	Srpski (latinica)
Jezik izvoda: JI	Srpski/engleski
Zemlja publikovanja: ZP	Republika Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Vojvodina
Godina: GO	2017.
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	21000 Novi Sad, Hajduk Veljkova

Fizički opis rada: FO	(broj poglavlja 8/ stranica 185/ slika 4/ tabela 18/grafikona 30/ referenci 253)
Naučna oblast: NO	Medicina
Naučna disciplina: ND	Higijena, Javno zdravlje, Kardiologija
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	mediteranska ishrana; kardiovaskularne bolesti; akutni koronarni sindrom; faktori rizika; procena ishrane; studije preseka
UDK	616.1-084:613.2 615.874
Čuva se: ČU	U biblioteci Medicinskog fakulteta u Novom Sadu, 21000 Novi Sad, Srbija, Hajduk Veljkova 3
Važna napomena: VN	
Izvod: IZ	<p>Uvod: Kardiovaskularne bolesti predstavljaju vodeći uzrok obolevanja i umiranja savremenog čoveka i vodeći su javno-zdravstveni problem u svetu i kod nas. Brojna istraživanja sugerišu da se mediteranski način ishrane povezuje sa smanjenjem rizika za nastanak i razvoj kardiovaskularnih bolesti i drugih masovnih nezaraznih bolesti kao i smanjenjem stope ukupnog mortaliteta.</p> <p>Cilj istraživanja: Utvrditi stepen pridržavanja mediteranskom načinu ishrane kod obolelih od akutnog koronarnog sindroma i kod osoba sa utvrđenim rizikom za nastanak kardiovaskularnih bolesti, upotrebom validovanog skora mediteranske ishrane – <i>MedDiet</i> skora. Takođe, cilj istraživanja je bio da se utvrdi da li postoji značajna razlika u vrednostima biohemijskih i kliničkih faktora rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti između dve posmatrane grupe ispitanika, kao i da se odredi granična vrednost <i>MedDiet</i> skora između poželjnog i rizičnog načina ishrane za nastanak akutnog koronarnog sindroma.</p> <p>Metod: Istraživanje je sprovedeno kao analitička studija preseka na uzorku od 294 ispitanika (146 žena i 148 muškaraca), starosti od 30 do 82 godine. Istraživanje je sprovedeno u vremenskom periodu od 07.02.2016. godine do 16.03.2017. godine. Prvu grupu činili su ispitanici kod kojih je dijagnostikovao akutni koronarni sindrom, koji su hospitalizovani u Institutu za kardiovaskularne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici, dok su drugu grupu činili ispitanici kod kojih je utvrđeno prisustvo najmanje jednog</p>

faktora rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti, bez klinički manifestne koronarne bolesti, koji su se javili na pregled u Savetovalište za pravilnu ishranu, Instituta za javno zdravlje Vojvodine u Novom Sadu. Kod svih učesnika u studiji izvršena su: antropometrijska merenja, merenje arterijskog krvnog pritiska, odgovarajuće biohemijske analize, EKG i anketiranje upotrebom posebno pripremljenog upitnika, u čijem sastavu se nalazio i *MedDiet* skor – validovan skor sistem za procenu stepena zastupljenosti mediteranskog načina ishrane kod pojedinca.

Rezultati istraživanja: Srednja vrednost *MedDiet* skora ispitanika bez akutnog koronarnog sindroma bila je $27,48 \pm 6,59$, dok je srednja vrednost *MedDiet* skora ispitanika sa akutnim koronarnim sindromom bila $20,53 \pm 4,01$. Razlika srednjih vrednosti *MedDiet* skora između dve grupe ispitanika bila je statistički značajna ($p=0,029$). Ispitivanjem prediktivnih vrednosti pojedinih varijabli utvrđeno je da su *MedDiet* skor i glikemija našte odlični markeri za akutni koronarni sindrom ($AUROC=0,815$, $p<0,0005$ i $AUROC=0,829$, $p<0,0005$, respektivno). Rezultati istraživanja su pokazali da konzumiranje pojedinih namirnica iz kategorija definisanih *MedDiet* skorom (voće, povrće, živinsko meso i maslinovo ulje) može doprineti smanjenju rizika za nastanak akutnog koronarnog sindroma. Konzumiranje crvenog mesa i mesnih prerađevina povećava rizik od pojave akutnog koronarnog sindroma. Utvrđena granična vrednost *MedDiet* skora iznosila je 22,5. Vrednosti *MedDiet* skora $\leq 22,5$ predstavljaju faktor rizika za nastanak akutnog koronarnog sindroma, dok vrednosti *MedDiet* skora $>22,5$ ukazuju na smanjen rizik za nastanak akutnog koronarnog sindroma. Multivarijantnom regresionom analizom pokazano je da na pojavu akutnog koronarnog sindroma utiču sledeći faktori rizika: godine starosti 1,063 (1,270–1,819), muški pol 4,071 (1,901–8,719), pušenje 3,067 (1,322–7,114), indeks telesne mase 0,902 (0,839–0,970), sistolni pritisak 1,020 (1,003–1,037), glikemija našte 1,520 (1,025–1,101) i *MedDiet* skor 0,783 (0,722–0,849).

Zaključak: Akutni koronarni sindrom predstavlja značajan javno-zdravstveni problem odraslog stanovništva u Republici Srbiji na šta ukazuju visoke prevalencije u populaciji. Rezultati sprovedenog istraživanja pokazuju da je i

	diskretnim povećanjem unosa namirnica koje predstavljaju osnovu mediteranskog načina ishrane moguće postići značajne zdravstvene koristi. Ovi rezultati mogu predstavljati okvir za razvoj lokalnog scoring sistema ishrane prikladnog za nemediteransko područje, kao i modela za procenu rizika za nastanak akutnog koronarnog sindroma u našoj populaciji.
Datum prihvatanja teme od strane Senata: DP	02.06.2016.
Datum odbrane: DO	
Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO	predsednik: član: član: član: član:

**UNIVERSITY OF NOVI SAD
FACULTY OF MEDICINE NOVI SAD**

KEY WORD DOCUMENTATION

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	PhD Thesis
Author: AU	Radmila Velicki
Mentor: MN	Milka Popović, MD, PhD, Assistant Professor Milovan Petrović, MD, PhD, Associate Professor
Title: TI	ESTABLISHING ASSOCIATION BETWEEN MEDITERRANEAN DIET AND ACUTE CORONARY SYNDROME RISK FACTORS USING "MEDDIET" SCORE
Language of text: LT	Serbian
Language of abstract: LA	eng. / srb.
Country of publication: CP	Republic of Serbia
Locality of publication: LP	AP Vojvodina
Publication year: PY	2017
Publisher: PU	Author reprint
Publication place: PP	21000 Novi Sad, Serbia, Hajduk Veljkova 3

Physical description: PD	(8 chapters/185 pages/4 pictures/18 tables/30 graphs/253 references)
Scientific field SF	Medicine
Scientific discipline SD	Hygiene, Public Health, Cardiology
Subject, Key words SKW	Diet, Mediterranean; Cardiovascular Diseases; Acute Coronary Syndrome; Risk Factors; Nutrition Assessment; Cross-Sectional Studies
UC	616.1-084:613.2 615.874
Holding data: HD	Library of the Medical faculty in Novi Sad, Hajduk Veljkova 3, Novi Sad
Note: N	
Abstract: AB	<p>Introduction: Cardiovascular diseases are the leading cause of morbidity and mortality of a modern society and are major public health problem in our country and also worldwide. Numerous studies suggest that the Mediterranean diet is associated with a reduction in the risk of developing cardiovascular diseases and other non-communicable diseases, as well as reduction in the overall mortality rate.</p> <p>Aim: To determine the degree of Mediterranean diet compliance in subjects with acute coronary syndrome and subjects with an established risk for developing cardiovascular diseases, using validated Mediterranean diet score - <i>MedDiet</i>. Also, the aim of the study was to determine whether there is a significant difference in the values of the biochemical and clinical risk factors for the development of cardiovascular diseases between the two observed groups of subjects, and to determine the cut-off value of the <i>MedDiet</i> score between the favorable and unfavorable dietary pattern for the development of acute coronary syndrome.</p> <p>Method: The study was conducted as an analytical cross-sectional study with enrollment of 294 subjects (146 women and 148 men), 30 to 82 years of age. The research was conducted during the period from 02/07/2016 until 03/16/2017. The first group of subjects consisted of patients diagnosed with acute coronary syndrome who were hospitalized at the Institute for Cardiovascular Diseases Vojvodina in Sremska Kamenica. The second group was comprised of subjects with established at least one major risk factor for the development of cardiovascular diseases but without clinically manifest coronary artery disease, who came to the</p>

medical examination of the Counseling Center for Proper Nutrition, Institute of Public Health of Vojvodina in Novi Sad. Among all participants in the study the following examinations were conducted: anthropometric measurements, arterial blood pressure measurements, appropriate biochemical analysis, ECG and surveys using a specially prepared questionnaire, which included *MedDiet* score – validated score system for assessing the degree of compliance with Mediterranean dietary pattern among subjects.

Results of the study: The average value of the *MedDiet* score among subjects without acute coronary syndrome was 27.48 ± 6.59 , while the average value of *MedDiet* score among subjects with acute coronary syndrome was 20.53 ± 4.01 . The difference in *MedDiet* average values between the two groups of subjects was statistically significant ($p = 0.029$). By examining the predictive values of individual variables, it was shown that *MedDiet* score and fasting blood sugar were excellent markers for acute coronary syndrome (AUROC = 0.815, $p < 0.0005$ and AUROC = 0.829, $p < 0.0005$, respectively). The results of the study showed that the consumption of certain foods in the categories defined by *MedDiet* score (fruits, vegetables, poultry, and olive oil) can contribute to reduction of the risk for developing acute coronary syndrome. On the other hand, consuming red meat and meat products increased the risk of acute coronary syndrome. The established cut-off value for *MedDiet* score was 22.5. *MedDiet* score ≤ 22.5 practically indicated greater risk for the development of acute coronary syndrome, while *MedDiet* score > 22.5 indicated reduced risk for the development of acute coronary syndrome. Multivariate regression analysis showed that acute coronary syndrome is affected by the following risk factors: age 1,063 (1,270-1,819), male gender 4,071 (1,901-8,719), smoking 3,067 (1,322-7,114), body mass index 0,902 (0.839-0.970), systolic blood pressure 1.020 (1.003-1.037), fasting blood sugar 1.520 (1.025-1.101) and *MedDiet* score 0.783 (0.722-0.849).

Conclusion: Acute coronary syndrome is a major public health problem in the adult population of the Republic of Serbia, as indicated by its high prevalence. The results of the conducted research show that discrete increase in food intakes of foods which represent the basis of the Mediterranean diet, can lead to significant health benefits. These results

	can represent a framework for the development of a local scoring system for a non-mediterranean area, and also for creation of risk assessment model for acute coronary syndrome in our population.
Accepted on Senate on: AS	June 2 nd , 2016
Defended: DE	
Thesis Defend Board: DB	<p>president:</p> <p>member:</p> <p>member:</p> <p>member:</p> <p>member:</p>

SADRŽAJ

1	Uvod.....	5
1.1	Kratak osvrt na temu istraživanja	5
1.2	Masovne nezarazne bolesti	6
1.3	Kardiovaskularne bolesti	7
1.3.1	Epidemiologija kardiovaskularnih bolesti	7
1.3.2	Akutni koronarni sindrom	10
1.3.3	Epidemiologija akutnog koronarnog sindroma	10
1.3.4	Etiopatogeneza akutnog koronarnog sindroma	10
1.3.5	Kliničke manifestacije akutnog koronarnog sindroma.....	13
1.3.6	Faktori rizika za nastanak akutnog koronarnog sindroma.....	14
1.4	Ishrana kao faktor rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti	16
1.4.1	Nutrijenti i kardiovaskularne bolesti	20
1.4.2	Grupe namirnica i kardiovaskularne bolesti	31
1.4.3	Preporuke za unos hranljivih materija i pojedinih nutrijenata.....	34
1.5	Mediteranski način ishrane (MNI).....	36
1.5.1	Istorijat mediteranskog načina ishrane	36
1.5.2	Piramida mediteranske ishrane.....	39
1.5.3	Mediteranski način ishrane i akutni koronarni sindrom	44
1.5.4	Skor sistemi za utvrđivanje pridržavanja principa MNI.....	47
2	Ciljevi istraživanja.....	57
3	Hipoteze istraživanja.....	58
4	Materijal i metode	59
4.1	Dizajn istraživanja i konstrukcija uzorka.....	59
4.2	Kriterijumi za uključivanje, neuključivanje/isključivanje ispitanika iz studije	60
4.2.1	Kriterijumi za uključivanje ispitanika u studiju	60
4.2.2	Kriterijumi za neuključivanje u studiju	60
4.2.3	Kriterijumi za isključivanje iz studije.....	61
4.3	Protokol za prikupljanje podataka:	61
4.4	Način izbora, veličina i konstrukcija uzorka:	62
4.5	Mesto, vreme i postupak eksperimentalnog istraživanja:	62
4.5.1	Mesto istraživanja.....	62
4.5.2	Vreme istraživanja.....	63
4.5.3	Postupak istraživanja	63
4.6	Primenjene metode	64

4.6.1	Antropometrijska ispitivanja	64
4.6.2	Merenje telesne visine	64
4.6.3	Merenje telesne mase.....	64
4.6.4	Izračunavanje indeksa telesne mase (BMI).....	65
4.6.5	Merenje arterijskog krvnog pritiska	65
4.6.6	Biohemijske analize.....	68
4.6.7	Elektrokardiografska ispitivanja.....	68
4.6.8	Anketno istraživanje među ispitanicima	69
4.6.9	Metode statističke obrade i prikazivanja podataka.....	72
4.7	Etička razmatranja	73
5	Rezultati	74
5.1	Demografske karakteristike uzorka	74
5.2	Upoređivanje povezanosti pojave AKS sa posmatranim varijablama.....	78
5.3	Ispitivanje povezanosti konzumiranja namirnica iz kategorija definisanih <i>MedDiet</i> skorom i pojave AKS među ispitanicima	87
5.4	Ispitivanje prediktivnih vrednosti pojedinih varijabli.....	98
5.5	Vrednost graničnog preseka za <i>MedDiet</i> skor	108
5.6	Kvartili <i>MedDiet</i> skora	111
5.7	Kreiranje modela za nastanak AKS – binarna logistička regresija.....	115
6	Diskusija.....	120
6.1	Konstrukcija uzorka.....	125
6.2	Ispitivanje hipoteza	142
6.2.1	I hipoteza	142
6.2.2	II hipoteza.....	145
6.2.3	III hipoteza.....	149
6.2.4	IV hipoteza	151
6.3	Ograničenja i prednosti sprovedenog istraživanja	154
7	Zaključci i preporuke	157
8	Literatura.....	161

Skraćenice

AA	Arahidonska kiselina, engl. <i>Arachidonic acid</i>
AIM	Akutni infarkt miokarda
ALA	α -linolenska kiselina, engl. <i>α-linolenic acid</i>
ALARA	Najmanja razumna moguća mera, engl. <i>as low as reasonably achievable</i>
AKS	Akutni koronarni sindrom
BMI	Indeks telesne mase, engl. <i>Body Mass Index</i>
CCS	Kanadsko udruženje kardiologa, engl. <i>Canadian Cardiology Society</i>
CK	Kreatin kinaza, engl. <i>Creatine Kinase</i>
CRP	C-reaktivni protein
CVB	Cerebrovaskularne bolesti
CVI	Cerebrovaskularni inzult
DALY	Godine života korigovane u odnosu na nesposobnost, engl. <i>Disability Adjusted Life Years</i>
DHA	Dokosaheksaenska kiselina, engl. <i>Docosahexaenoic Acid</i>
DKP	Dijastolni krvni pritisak
EBM	Medicina zasnovana na dokazima, engl. <i>Evidence Based Medicine</i>
EFSA	Evropska agencija za bezbednost hrane, engl. <i>European Food Safety Authority</i>
EKG	Elektrokardiogram
EPA	Eikosapentaenska kiselina, engl. <i>Eicosapentaenoic Acid</i>
FFQ	Upitnik o učestalosti konzumiranja hrane, engl. <i>Food Frequency Questionnaire</i>
HB	Hronične bolesti
HDL	Lipoproteini velike gustine, engl. <i>High Density Lipoprotein</i>
HTA	Arterijska hipertenzija, lat. <i>Hypertensio arterialis</i>
IBS	Ishemijska bolest srca
KV	Kardiovaskularni
KVB	Kardiovaskularne bolesti
LA	Linoleinska kiselina, engl. <i>Linoleic Acid</i>
LBBB	Blok leve grane, engl. <i>Left Bundle Branch Block</i>
LDL	Lipoproteini male gustine, engl. <i>Low-Density Lipoprotein</i>
MAI	Mediterranski indeks adekvatnosti, engl. <i>Mediterranean Adequacy Index</i>
MDP	Mediterranski obrazac ishrane, engl. <i>Mediterranean Dietary Pattern</i>
MDS	Mediterranski skor ishrane, engl. <i>Mediterranean Dietary Score</i>
MDQI	Indeks kvaliteta mediteranske ishrane, engl. <i>Mediterranean Diet Quality Index</i>
MedDiet	Skor mediteranske ishrane, engl. <i>Mediterranean Diet Score</i>
MKB10	Međunarodna klasifikacija bolesti, 10. revizija
MNI	Mediterranski način ishrane
MSDPS	Skor obrasca mediteranskog načina ishrane, engl. <i>Mediterranean Style Dietary Pattern Score</i>

MNMK	Mononezasićene masne kiseline
NAP	Nestabilna angina pectoris
NSTEMI	Infarkt miokarda bez elevacije ST segmenta, engl. <i>non ST-elevation myocardial infarction</i>
OA	Oleinska kiselina, engl. <i>Oleic acid</i>
PNKM	Polinezasićene masne kiseline
SAD	Sjedinjene Američke Države
SKP	Sistolni krvni pritisak
STEMI	Infarkt miokarda sa ST elevacijom, engl. <i>ST-elevation myocardial infarction</i>
SZO	Svetska zdravstvena organizacija
TM	Telesna masa
TMK	Trans-masne kiseline
TV	Telesna visina
UH	Ugljeni hidrati
ZMK	Zasićene masne kiseline
WCRF	Svetski fond za istraživanje raka, engl. <i>World Cancer Research Fund</i>

1 Uvod

1.1 Kratak osvrt na temu istraživanja

Mediteranski način ishrane (MNI) predstavlja navike u ishani karakteristične za stanovništvo Grčke, Južne Italije i Španije iz perioda 40-tih i 50-tih godina prošlog veka. Glavni aspekti ovog obrasca ishrane podrazumevaju visoku potrošnju maslinovog ulja, mahunarki, nerafinisanih žitarica, voća i povrća, umerenu do visoku potrošnju ribe, umerenu potrošnju mlečnih proizvoda, prevashodno sira i fermentisanih mlečnih proizvoda, umerenu potrošnju vina i ograničenu potrošnju mesa (1). MNI je predmet interesovanja još od sredine prošlog veka i postaje široko poznat prvi put kroz Studiju sedam zemalja (engl. *The Seven Countries Study*) (1). Od tada, do danas, brojna istraživanja sugerišu da je poštovanje principa MNI povezano sa smanjenjem rizika za nastanak i razvoj kardiovaskularnih bolesti (KVB), smanjenjem stopa obolevanja od karcinoma različitih lokalizacija, čak i ukupnog mortaliteta među populacijom mediteranske regije, poput Grčke i Italije, u poređenju sa populacijom severne Evrope ili Sjedinjenih Američkih Država (SAD) što se najverovatnije može pripisati različitim navikama u ishrani (2,3).

U ovoj disertaciji ispitivali smo povezanost između pridržavanja principa MNI i pojedinih faktora rizika za nastanak akutnog koronarnog sindroma (AKS) kao posebno teške, često fatalne manifestacije KVB. Razlog za odabir ove teme leži u činjenici da podaci nacionalne zdravstvene statistike ukazuju da su KVB (a posebno AKS) vodeći uzročnici obolevanja i umiranja u Republici Srbiji (4), ali i činjenica da rezultati brojnih sprovedenih istraživanja u svetu ukazuju da MNI ima uticaja kako u primarnoj tako i u

sekundarnoj prevenciji KVB što konačno dovodi do snižavanja stopa kardiovaskularnog (KV) morbiditeta i mortaliteta (5).

Kardioprotektivni efekti MNI, posebno na polju primarne prevencije su dobro dokumentovani (6,7). Još uvek, značajno manji broj istraživanja odnosi se na sekundarnu prevenciju KVB i mogućnost ublažavanja toka i posledica bolesti kod populacije koja se hrani u skladu sa principima MNI (8). Upravo tu leži motiv za odabir teme ove doktorske disertacije u kojoj su u fokusu oboleli od AKS i osobe pod povećanim rizikom za nastanak KVB, kako bi se pokušalo doći do odgovora da li MNI može biti ključni zaštitni faktor u nastanku ali i u težini manifestacija AKS kod već obolelih.

1.2 Masovne nezarazne bolesti

Masovne nezarazne bolesti (hronične bolesti, HB) predstavljaju vodeći uzrok umiranja u svetu, u pet od šest regiona Svetske zdravstvene organizacije (SZO) (9). Iako dobrim delom preventabilne, HB danas predstavljaju vodeće uzroke obolevanja, odsustvovanja sa posla i prevremenog umiranja u svim zemljama Evrope (10). U 2012. godini, HB su bile odgovorne za 38 miliona (68 %) smrtnih ishoda, od kojih je više od 16 miliona (40 %) bilo prevremeno, kod osoba mlađih od 65 godina starosti (9). Gotovo tri četvrtine svih smrtnih ishoda u svetu, kao i većina prevremenih smrtnih ishoda (82 %) beleži se u zemljama u razvoju i nerazvijenim zemljama (9).

Prema podacima zdravstvene statistike, vodeći uzroci umiranja u svetu su povišen krvni pritisak (odgovoran za ukupno 13 % svih smrtnih ishoda), pušenje (9 %), povišen nivo glikemije (6 %), fizička neaktivnost (6 %) i prekomerna telesna masa i gojaznost (5 %) (9). Nabrojani faktori rizika uzrokuju i povećanu učestalost javljanja HB kao što su

oboljenja srca i krvnih sudova, dijabetes melitus i maligne bolesti (11). Trend javljanja ovih bolesti u sve ranijem životnom dobu posebno zabrinjava (12).

Zahvaljujući značajnom napretku u prevenciji i lečenju zaraznih bolesti, naročito u razvijenim delovima sveta, životni vek populacije je produžen u poslednjih nekoliko decenija (13). Zbog činjenice da se demografska slika populacije na globalnom nivou menja, faktori rizika za nastanak HB se nalaze u periodu tranzicije (14). Zemlje u razvoju i nerazvijene zemlje suočavaju se sa tzv. dvostrukim opterećenjem bolestima (15). Drugim rečima, u porastu su nezarazne bolesti, najčešće usled nepovoljnih promena životnih stilova u populaciji (fizička neaktivnost, nepravilna ishrana, upotreba alkohola i pušenje) ali i zarazne bolesti koje tradicionalno opterećuju siromašnije slojeve društva (16). Razumevanje značaja uloge faktora rizika u nastanku HB je važno kako bi se razvile jasne i efikasne strategije i pokrenule akcije za unapređenje zdravlja na globalnom nivou (11).

1.3 Kardiovaskularne bolesti

1.3.1 Epidemiologija kardiovaskularnih bolesti

Kardiovaskularne bolesti (KVB) predstavljaju heterogenu grupu oboljenja srca i krvnih sudova koje prema desetoj reviziji međunarodne klasifikacije bolesti (MKB10) uključuju: bolesti sistema krvotoka, akutnu reumatsku groznicu, hronične reumatske bolesti srca, bolesti uzrokovane povišenim krvnim pritiskom, ishemijske bolesti srca, bolesti srca plućnog porekla i bolesti krvnih sudova pluća, druge bolesti srca, bolesti krvnih sudova mozga, bolesti arterija, malih arterija i kapilara, bolesti vena, limfnih sudova i limfnih čvorova, i druge neoznačene bolesti krvotoka (17).

KVB zajedno sa cerebrovaskularnim bolestima (CVB), predstavljaju vodeće uzroke obolevanja i umiranja savremenog čoveka (9). Prema podacima SZO, u 2015. godini od

bolesti srca i krvnih sudova umrlo je oko 17,7 miliona ljudi, što predstavlja 31 % svih smrtnih ishoda u svetu (9). Prema podacima SZO, KVB su odgovorne za 86 % godina života korigovanih u odnosu na nesposobnost (engl., *DALY-disability adjusted life years*) u zemljama u razvoju i nerazvijenim zemljama (9). Procenjuje se da će opterećenje KVB u naredne dve decenije uglavnom snositi zemlje u razvoju (9,10).

Predviđa se da će nakon 2020. godine u svetu od posledica KVB umirati oko 25 miliona ljudi godišnje, od čega oko 11 miliona od ishemijske bolesti srca (IBS) (18). Podaci sprovedenih epidemioloških studija navode da je smrtnost od IBS naročito visoka u zemljama u razvoju i u zemljama koje se nalaze u periodu tranzicije, te da se u narednom periodu u ovim zemljama može očekivati porast smrtnosti za 137 % među muškom i za 120 % među ženskom populacijom (19).

Prema podacima Studije o globalnom opterećenju bolestima (engl. *Global Burden of Disease Study*) očekuje se da će se do 2020. godine ukupan broj DALY-a usled posledica KVB uvećati za 55 % u odnosu na period pre 1990. godine. Ovaj trend je karakterističan za zemlje u razvoju. U istom posmatranom periodu, u razvijenim zemljama se očekuje pad DALY-a za 14,3 % (13).

Pojam „epidemiološke tranzicije“ ne podrazumeva samo promene u strukturi oboljevanja i umiranja, podrazumeva takođe i promene u oboljevanju u okviru iste grupe oboljenja (20). Primer za ovu tvrdnju predstavlja smanjenje učestalosti javljanja reumatske groznice u mlađoj uzrasnoj kategoriji i češća pojava AKS kod radno aktivnog stanovništva (20).

Iako je nakon 1990-tih godina prošlog veka došlo do smanjenja mortaliteta od AKS u Evropi i SAD, pre svega zahvaljujući napretku u oblasti akutnog zbrinjavanja, danas porast incidencije AKS možemo pripisati sveukupnom produženju životnog veka

populacije, prisutnosti brojnih faktora rizika za nastanak AKS, kao i boljem preživljavanju pacijenata nakon određenih akutnih kardiovaskularnih događaja (21).

Prema podacima nacionalnog Instituta za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“ iz 2014. godine više od polovine (53,3 %) svih smrtnih ishoda u Srbiji bili su posledica KVB (4). U strukturi oboljevanja, saglasno podacima u svetu, u našoj zemlji stope oboljevanja dvostruko su više kod osoba muškog pola. Najviše uzrasno-specifične stope oboljevanja zabeležene su kod stanovništva starijeg od 75 godina (4). Smatra se da bi najveći porast očekivanog trajanja života na rođenju u našoj zemlji nastao bi kada bi se eliminisao prevremeni mortalitet usled posledica IBS kod muškaraca (2,4 godine) i prevremeni mortalitet usled posledica CVB kod žena (2,1 godina) (22).

Ekonomski troškovi koji nastaju usled opterećenja društva KVB nisu zanemarljivi (23). Oni opterećuju društvo jer povećavaju troškove zdravstvene zaštite, dok je s druge strane smanjena produktivnost populacije. Ekonomski troškovi koji nastaju usled opterećenja društva KVB mogu biti direktni (troškovi lečenja koji pogađaju obolele i njihove porodice, smanjenje prihoda u porodici koji nastaje usled izostajanja s posla, troškovi koje vlade zemalja izdvajaju za zdravstvenu zaštitu: troškovi hospitalizacije, troškovi za lekove i dr.) i indirektni troškovi koji nastaju usled značajne onesposobljenosti i gubitka produktivnosti populacije i prevremenog mortaliteta, posebno ako se ima u vidu da je prosečan životni vek populacije sve duži (23).

Prema podacima istraživanja koje je sproveda grupa autora beogradskog i ljubljanskog univerziteta, ukupni direktni troškovi usled opterećenja društva KVB u Republici Srbiji u 2009. godini iznosili su 400 miliona evra (24). Zabeležen je gubitak više od pola miliona radnih dana usled onesposobljenosti što je proizvelo dodatne indirektno troškove od 113,9 miliona evra. Većina ukupnih (direktnih i indirektnih) troškova usled opterećenja našeg društva KVB bili su utrošeni na: lekove (29,94 %), hospitalizaciju

(28,97 %) i bolničko lečenje koje je podrazumevalo dijagnostiku i hirurške intervencije (17,84 %) (24).

Prikazani rezultati su značajni sa stanovišta kreiranja zdravstvene politike kako bi se predložile mere za očuvanje zdravlja, pre svega primarnu prevenciju KVB u cilju smanjenja opterećenja društva troškovima koji iznose 1,8 % bruto društvenog proizvoda (24).

1.3.2 Akutni koronarni sindrom

1.3.3 Epidemiologija akutnog koronarnog sindroma

Akutni koronarni sindrom (AKS), predstavlja najteži oblik ishemijske bolesti srca (IBS) i jedan je od najčešćih uzroka hitnog prijema u jedinice intenzivne nege i iznenadne smrti (9). Prema podacima SZO, od AKS u svetu godišnje oboli oko 6 miliona ljudi, pri čemu se letalni ishod javi kod više od 25 % obolelih (9).

Prema podacima Instituta za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“, 54 % svih smrtnih ishoda od IBS u toku 2014. godine u Srbiji nastalo je usled posledica AKS (4). U uzrasnoj kategoriji stanovništva od 20 do 64 godina u Srbiji, smrtnost od akutnog infarkta miokarda (AIM) je bila na drugom mestu, odmah iza smrtnosti od raka pluća, što predstavlja značajan javno-zdravstveni problem (4).

1.3.4 Etiopatogeneza akutnog koronarnog sindroma

AKS predstavlja heterogenu grupu kliničkih stanja. Nastaje usled akutne ishemije i/ili nekroze miokarda najčešće uzrokovane akutnom koronarnom lezijom koja nastaje usled ruptur aterosklerotskog plaka u koronarnoj arteriji sa pratećom trombozom, inflamacijom, vazokonstrikcijom i mikroembolizacijom, što za posledicu ima iznenadno i kritično smanjenje protoka u krvnom sudu (25).

Različite manifestacije AKS u suštini dele zajednički patofiziološki mehanizam. U osnovi ovog mehanizma se nalazi ruptura ili erozija aterosklerotskog plaka sa superponiranim različitim stepenom tromboze i distalne embolizacije, što uzrokuje smenjene perfuzije miokarda (26).

Proces ateroskleroze je dugogodišnji proces koji započinje disfunkcionalnim promenama u endotelu krvnog suda. Sledi proces adhezije monocita i T-limfocita na endotel krvnog suda i zatim njihova migracija u subendotelni prostor (27). Diferencijacija monocita u makrofage koji preuzimaju lipide dovodi do formiranja penastih ćelija, koje predstavljaju osnovno obeležje ranih aterosklerotskih lezija i manifestuju se u vidu masnih pruga (27). Nakon toga dolazi do formiranja tzv. fibrozne kape koju čine glatke mišićne ćelije proliferisale u intimu krvnog suda. Sudbina aterosklerotskog plaka u značajnoj meri zavisi od njegove stabilnosti. Do rupture aterosklerotskog plaka dolazi usled inflamatornih procesa koji strukturno vulnerabilan plak prevodi u funkcionalno nestabilan plak što za posledicu može imati arterio-arterijsku tromboemboliju (28). Plak komplikovan trombom koji propagira u lumen krvnog suda u literaturi se označava kao „krivac“ (engl. *culprit*) lezija (28).

AKS se, u kliničkom smislu, može ispoljiti kao: nestabilna angina pectoris (NAP), akutni infarkt miokarda (AIM) sa elevacijom ST segmenta (STEMI) ili bez elevacije ST segmenta (NSTEMI) i iznenadna srčana smrt (25).

1. Nestabilna angina pectoris (NAP): je česta manifestacija AKS, povremeno vrlo ozbiljnog kliničkog toka. Smatra se da u patogenezi NAP ključnu ulogu imaju povećani zahtevi srčanog mišića za kiseonikom uzrokovani smanjenom koronarnom rezervom ili dinamički uzrokovanom koronarnom vazokonstrikcijom (29). NAP se definiše kao angina u mirovanju produženog trajanja (duže od 20 min), novonastala angina težine najmanje klase III prema

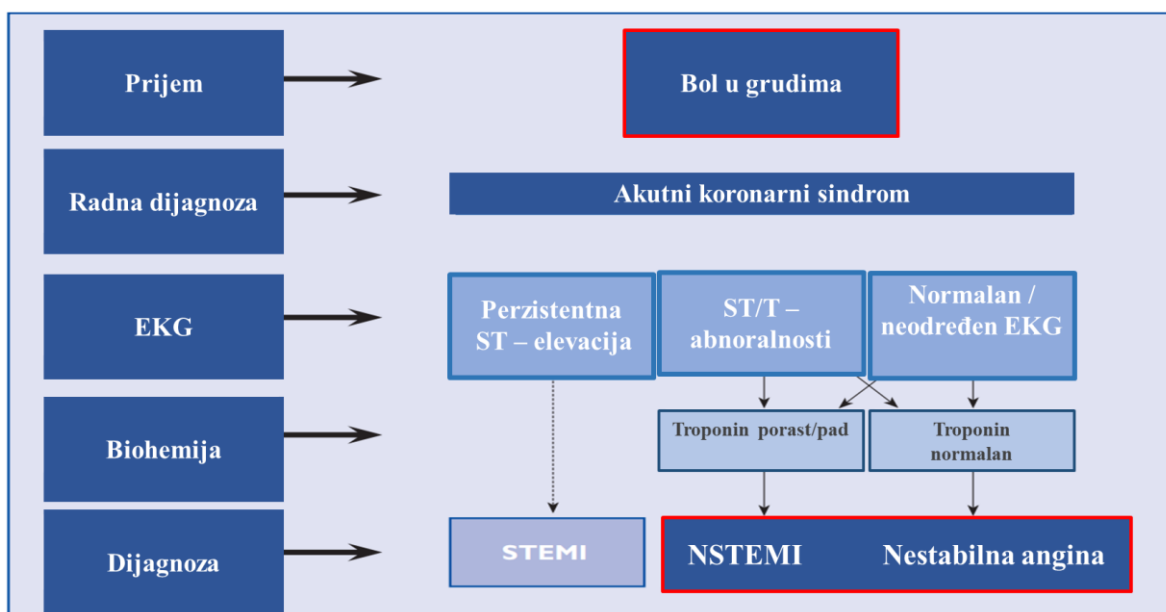
klasifikaciji objavljenoj od strane Kanadskog kardiološkog društva (CCS, engl. *Canadian Cardiology Society*), prethodno dijagnostikovana angina koja se značajno pogoršala prema intenzitetu i učestalosti trajanja (pojačala se za jednu klasu prema CCS ili do najmanje klase III CCS) (29). Pojava promena u elektrokardiogramu (EKG) su moguće, ali su najčešće prolaznog karaktera (elevacije ili denivelacije ST segmenta ili inverzije T talasa). Od biomarkera srčane nekroze kreatin kinaza (CK) nije povišena, mada vrednosti troponina mogu biti povišene. NAP može prethoditi AIM ili pojavi poremećaja u srčanom ritmu, ređe iznenadnoj srčanoj smrti (29).

2. Akutni infarkt miokarda (AIM) sa elevacijom ST segmenta (STEMI, engl. *ST-Elevation Myocardial Infarction*): predstavlja manifestaciju AKS u kojoj je došlo do nekroze miokarda. Manifestuje se EKG promenama u vidu elevacije ST-segmenta, koja se ne povlači na nitroglicerina, ili se javlja novonastali blok leve grane (LBBB, engl. *left bundle branch block*), moguća je pojava Q zubaca (30).

3. Akutni infarkt miokarda (AIM) bez elevacije ST segmenta (NSTEMI, engl. *Non ST-Elevation Myocardial Infarction*): predstavlja manifestaciju AKS kod koje u prilog postojanja nekroze miokarda govore povišene vrednosti biomarkera srčane nekroze. U EKG ne postoji akutna elevacija ST-segmenta ili pojava Q-zubaca. U EKG se javlja depresija ST-segmenta, inverzija T-talasa ili oboje (31).

Tromb koji okludira koronarnu arteriju je kod STEMI manifestacije AKS bogat fibrinom i najčešće potpuno okludira lumen krvnog suda, dok je kod NSTEMI manifestacije sastav tromba drugačiji (pretežno je izgrađen od trombocita) i delimično ili intermitentno okluzivan (25). Tromb tokom vremena raste, povremeno se od njega otkidaju manji

fragmenti, što dovodi do embolizacije koronarne mikrocirkulacije, što za posledicu može imati porast vrednosti biomarkera srčane nekroze (troponina) (25).



Slika 1 Kriterijumi i algoritam za postavljanje dijagnoze AKS

Izvor: Preuzeto i prilagođeno iz: ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) (31).

1.3.5 Kliničke manifestacije akutnog koronarnog sindroma

Kliničke manifestacije AKS razlikuju se u različitim grupama bolesnika (31). Usled rupture aterosklerotskog plaka i superpozicije tromba dolazi do opstrukcije lumena i posledičnog smanjenja protoka u koronarnim arterijama i nedovoljnog dopremanja kiseonika srčanom mišiću (31). Ruptura plaka može proteći bez kliničkih manifestacija, ali nastala ishemija miokarda manifestuje se pojavom anginoznih bolova. Pacijenti bol opisuju najčešće kao tup u predelu iza grudne kosti koji se može širiti prema oba ramena, obema nadlakticama, vratu i vilici što predstavlja tzv. fenomen prenesene boli koji nastaje zbog pristizanja senzornih impulsa u zajednički deo kičmene moždine (31). Ponekad, se bol može širiti u područje epigastrijuma ili interskapularnu regiju što donekle komplikuje

postavljanje dijagnoze, naročito ukoliko retrosternalna bol izostane. Kod klasične manifestacije AKS bol prema definiciji traje duže od 20 minuta, javlja se već i pri najmanjem naporu ili čak u mirovanju i može biti praćen simptomima aktiviranja autonomnog nervnog sistema (preznojavanje, mučnina i povraćanje). Atipična simptomatologija AKS češće je izražena kod žena, osoba starije životne dobi, dijabetičara i kod osoba sa srčanom insuficijencijom (NYHA III, treći stepen srčane insuficijencije prema američkoj klasifikaciji) (29,30,31).

Brojni faktori utiču na razlike u incidenciji, kliničkim manifestacijama, lečenju i ishodu AKS, pre svega su to: razlike u starosnoj dobi bolesnika, pol, etnička pripadnost kao i socioekonomski status (32). Kod žena se AIM prosečno javlja deset godina kasnije u odnosu na muškarce, dok je rana smrtnost u odnosu na muškarce veća (32). Tako je kod žena sa AKS mlađih od 40 godina, rizik od rane kardiovaskularne smrti značajno veći nego kod muškaraca iste starosne dobi. S druge strane, dugoročni mortalitet kao posledica AKS niži je kod žena u odnosu na muškarce (33).

1.3.6 Faktori rizika za nastanak akutnog koronarnog sindroma

Faktori rizika za nastanak AKS se mogu definisati kao oni faktori koji su značajno češće prisutni u populaciji osoba sa AKS nego u kontrolnoj grupi, što je primenom odgovarajućih statističkih metoda i dokazano (34).

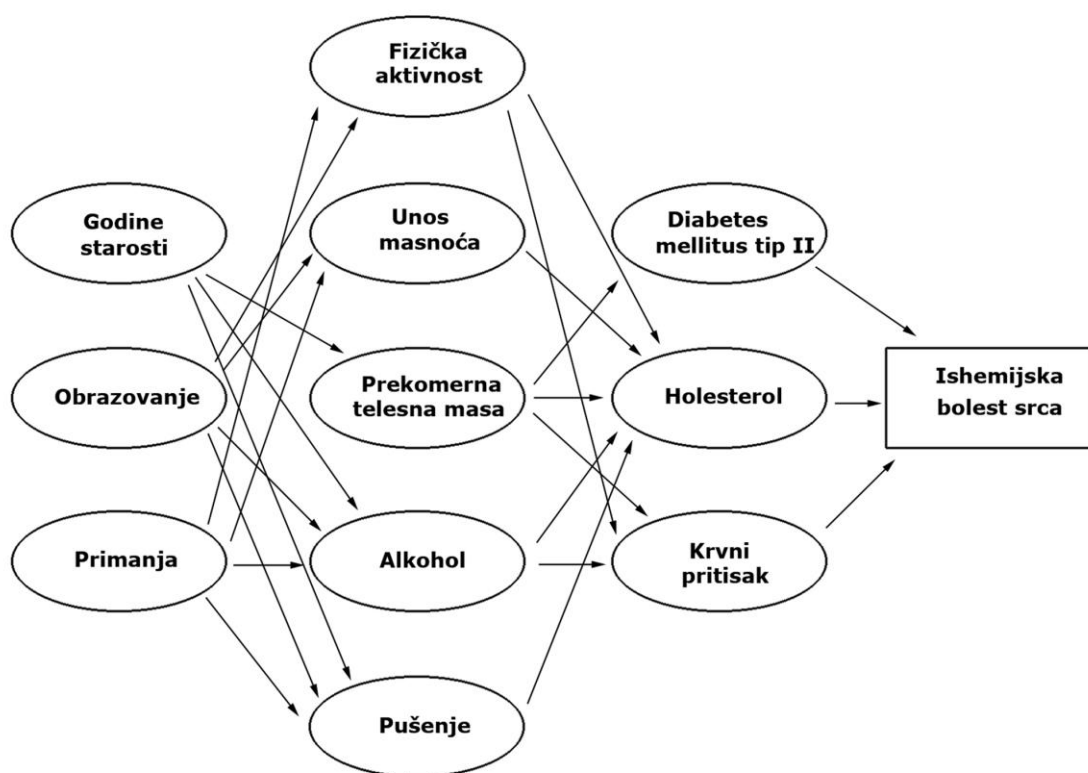
Dostupni podaci brojnih epidemioloških istraživanja ukazuju da je do sada definisane faktore rizika za nastanak AKS moguće svrstati u tri kategorije (35):

- (a) **glavni nezavisni (major) faktori rizika:** pušenje, povišen nivo LDL holesterola (lipoproteini male gustine, engl. *Low-Density Lipoprotein*), snižen nivo HDL holesterola (lipoproteini velike gustine, engl. *High Density Lipoprotein*),

povišena glikemija našte, hipertenzija, ishrana, fizička neaktivnost, muškarci stariji od 55 godina i žene u menopauzi starije od 65 godina (35);

(b) **predisponirajući faktori rizika:** gojaznost (posebno abdominalni tip gojaznosti), nedovoljan nivo fizičke aktivnosti (tzv. sedentaran način života), pozitivna porodična anamneza za IBS u ranijem životnom dobu (<55 godina kod muškaraca i <65 godina kod žena), pojedini psihosocijalni faktori (nizak socio-ekonomski status, depresija, stres i dr.) (35);

(c) **uslovni faktori rizika:** povišeni trigliceridi, povišeni protrombinski faktori (fibrinogen, PAI 1), markeri inflamacije (C-reaktivni protein, CRP), povišen nivo homocisteina, povišen nivo lipoproteina a (35,36).



Slika 2 Faktori rizika u nastanku ishemijske bolesti srca

Izvor: preuzeto i prilagođeno iz: WHO, *Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks, 2009* (11).

1.4 Ishrana kao faktor rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti

Naredno poglavlje pruža kratak osvrt na ishranu kao major faktor rizika za nastanak i razvoj KVB, pozivajući se na dostupne podatke relevantnih naučnih istraživanja. Poseban naglasak biće stavljen na mediteranski način ishrane (MNI) koji je predstavljen u poglavlju 1.5.

Povezanost ishrane i nastanka hroničnih nezaraznih bolesti predmet je brojnih istraživanja u prošlosti i danas. Cilj istraživanja jeste dokazati uzročno-posledičnu vezu između odgovarajućeg faktora rizika i bolesti kako bi se moglo delovati preventivno (37).

Način ishrane, fizička aktivnost, upotreba alkohola i duvana utiču na zdravlje, rast i razvoj svakog pojedinca. Kulturne i socijalne razlike, okruženje i ekonomske prilike širom sveta utiču na stil života ljudi (37). Brojna istraživanja i upoznavanje sa faktorima rizika za nastanak hroničnih bolesti doprinela su da danas možemo aktivno da delujemo na smanjenju izloženosti faktorima rizika tokom čitavog životnog veka. Prevencija nastanka HB počinje delovanjem na pojedinačne faktore rizika, međutim od suštinskog značaja je promocija zdravlja i prevencija bolesti na širem planu socijalnog, političkog i ekonomskog okruženja (9).

Nepravilna ishrana predstavlja major faktor rizika za nastanak različitih HB, posebno KVB. Unos hrane bogate zasićenim masnim kiselinama (ZMK), sa visokim sadržajem miristinske i palmitinske kiseline i trans oblicima nezasićenih masnih kiselina (TMK), prevelik unos soli, prekomeran unos alkohola i gojaznost kao posledica neuravnoteženog unosa i potrošnje energije, doprinose povećanju rizika (11).

Metodologije brojnih istraživanja koja se bave uspostavljanjem uzročno-posledične veze između faktora rizika i poremećaja zdravlja međusobno se razlikuju (37). SZO se u svojim dokumentima vodi kriterijumima postavljenim od strane Svetskog fonda za

istraživanje raka (WCRF - *engl.*, *World Cancer Research Fund*), koji su modifikovani od strane ekspertske konsultantske grupe i uključuju rezultate relevantnih i dostupnih kontrolisanih istraživanja (38). Prilikom uspostavljanja uzročno-posledične veze u obzir se uzimaju i složeni međuodnosi socijalnih i uslova životne sredine, koji prema mišljenju ekspertske grupe predstavljaju faktore koji doprinose u nastanku i razvoju bolesti (39).

Prema definiciji, cilj medicine zasnovane na dokazima (EBM *engl.* *evidence based medicine*) jeste da pronade dokaze i iskoristi ih kako bi se donele korisne kliničke odluke (39). Idealno, uzročno-posledična veza se postavlja nakon sprovedenih brojnih randomiziranih kontrolisanih interventnih studija na populaciji koja predstavlja ciljnu populaciju za postavljanje odgovarajućih preporuka. Međutim, često ovakvi podaci nedostaju (37). Prema jačini uspostavljene veze faktor rizika-nastanak oboljenja, definisani su različiti nivoi dokaza:

Ubedljiv (siguran) nivo dokaza: gde se dokazi baziraju na dovoljnom broju prospektivnih opservacionih, randomiziranih studija odgovarajuće veličine i trajanja i pokazuju snažnu konzistentnu vezu između izloženosti određenom faktoru rizika i nastale bolesti. S druge strane, nema ili postoji vrlo malo dokaza koji tvdore suprotno. U ovom slučaju moguće je uspostaviti uzročno-posledičnu vezu (37);

Verovatan nivo dokaza: gde se dokazi baziraju na epidemiološkim studijama koje pokazuju prilično konzistentnu povezanost između faktora rizika i nastale bolesti. U ovom slučaju međutim, postoje određeni nedostaci u raspoloživim dokazima ili postoje određeni dokazi protiv uzročno-posledične veze. Kao nedostaci ovakvih istraživanja navode se nedovoljna dužina trajanja studija, neadekvatna veličina uzorka ili nedovoljno dug period praćenja. Uzročno posledična veza se verovatno može uspostaviti (37);

Moguć nivo dokaza: gde se dokazi baziraju uglavnom na osnovu sprovedenih studija slučajeva i studija preseka. Nedostatak predstavljaju zaključci izvedeni na osnovu

rezultata nedovoljno randomiziranih kontrolisanih studija, opservacionih studija ili nerandomiziranih studija kao i dokazi za postojanje uzročno-posledične veze koji su zasnovani na podacima neepidemioloških studija (klinička ili laboratorijska istraživanja) (37);

Nedovoljan nivo dokaza: gde se dokazi baziraju na osnovu malog broja sprovedenih studija. Za ovakve dokaze se navodi da sugerišu da uzročno-posledična veza postoji, što svakako nije dovoljno da bi se ona zaista i uspostavila (37).

Studije koje se bave istraživanjem u oblasti uticaja ishrane na nastanak i razvoj KVB različito su koncipirane (38,39). Među njima su prisutne brojne ekološke studije (sa različito širokim obuhvatom populacije i poređenjima između različitih populacionih grupa), studije preseka, studije slučaja, kohortne studije, randomizirane kliničke studije i različite interventne studije. Svaki od ovih tipova studija nesumljivo doprinosi u osvetljavanju uzročno-posledične veze koju ispituju, međutim one se razlikuju u zavisnosti od mogućnosti da (a) identifikuju, izbegnu ili se prilagode različitim pristrasnostima, (b) uspostave vremenski odnos uzročno-posledične veze, (c) pruže širok opseg izloženosti faktoru rizika, (d) utvrde kompozitne krajne tačke (engl. *end points*) uključujući i smrtni ishod, (e) procene atributivni rizik u populaciji i (f) pruže uopštene rezultate (40). Pitanja postavljanja dizajna studije postaju relevantna kada tumačimo rezultate studija koji se odnose na uticaj ishrane na nastanak i razvoj KVB a posebno na njihove javno-zdravstvene implikacije (38,39,40).

Postoji ubedljiv nivo dokaza da konzumiranje određenih grupa namirnica (voća, uključujući i bobičasto voće, povrća, ribe, ribljih ulja: eikosapentaenske (EPA) i dokosaheksaenske kiseline (DHA), hrane sa visokim sadržajem linoleinske kiseline (LA, engl. *Linoleic Acid*) i kalijuma, kao i nizak do umeren unos alkohola dovodi do smanjenja rizika za nastanak KVB (41). Verovatan nivo dokaza za smanjenje rizika za nastanak KVB

postoji ukoliko se konzumiraju namirnice sa visokim sadržajem α -linolenske kiseline (ALA, engl. *α -linolenic acid*) i oleinske kiseline, proizvoda od celog zrna žitarica, neslanih orašastih plodova, folata i biljnih sterola (42,43). Postoji verovatan nivo dokaza da se rizik od nastanka KVB povećava ukoliko se ishranom unose namirnice sa visokim sadržajem holesterola (44).

Tabela 1 Faktori rizika za nastanak KVB (svrstani prema jačini dokaza)

Nivo dokaza	Smanjen rizik	Ne postoji povezanost	Povećan rizik
Ubedljiv	Redovna fizička aktivnost linoleinska kiselina Riba i riblja ulja (EPA i DHA) Povrće i voće (uljučujući i bobičasto voće) Kalijum Nizak do umeren unos alkohola (za koronarnu bolest)	Suplementi vitamina E	Miristinska i palmitinska kiselina TMK Visok unos kuhinjske soli Prekomerna telesna masa/gojaznost Visok unos alkohola
Verovatan	α -linolenska kiselina Oleinska kiselina Neskrobni polisaharidi Pahuljice od celog zrna žitarica Orašasti plodovi (neslani) Biljni steroli/stanioli Folati	Stearinska kiselina	Holesterol iz hrane Nefiltrirana prokuvana kafa
Moguć	Flavonoidi Proizvodi od soje		Masti bogate laurinskom kiselinom Neadekvatna fetalna ishrana Suplementi β karotena
Nedovoljan	Kalcijum Magnezijum Vitamin C		Ugljeni hidrati Gvožđe

Izvor: preuzeto i prilagođeno: World Health Organization/Food and Agriculture Organization. Joint Expert consultation. Diet, Nutrition and Prevention of Chronic Diseases, 2003 (37).

Direktan uticaj ishrane na širok spektar faktora rizika za nastanak KVB nije lako dokazati s obzirom na činjenicu da su te varijable takođe pod uticajem i drugih faktora nezavisnih od ishrane (45).

1.4.1 Nutrijenti i kardiovaskularne bolesti

1.4.1.1 Masnoće u ishrani

Konzumiranje masnoća putem ishrane i nastanak KVB, posebno koronarne bolesti, predmet je brojnih istraživanja u svetu (46). Snažna i konzistentna povezanost dokazana je brojnim istraživanjima sprovedenim kako na životinjama tako i dobro postavljenim opservacionim i kliničkim interventnim studijama u različitim populacionim grupama (46).

U osnovi patofizioloških mehanizma nalazi se aterogeni potencijal plazmatskih lipida (ukupnog holesterola, lipoproteina i triglicerida). Skorija istraživanja su rasvetlila vezu između masnoća u ishrani, tromboze i endotelijalne disfunkcije, kao i uticaj plazmatskih lipida i lipida u tkivima na mehanizam inflamacije koji leži u osnovi aterosklerotskog procesa (47). Povezanost masnoća u ishrani i nastanka i težine manifestacija hipertenzije postala je jasnija nakon sprovedenih opservacionih i eksperimentalnih istraživanja (48).

Uticaj povišenih vrednosti ukupnog plazma holesterola i njegove LDL subfrakcije na povećan rizik za nastanak KVB dobro je dokumentovan, počevši još od čuvene Studije sedam zemalja koja je pružila snažne dokaze na populacionom nivou (49). Zaštitna uloga HDL subfrakcije holesterola takođe je pokazana. Kao snažni prediktor u nastanku KVB pokazao se faktor rizika koji predstavlja odnos između ukupnog i HDL holesterola (50). Povišen nivo plazma triglicerida označen je kao doprinosni faktor u nastanku ateroskleroze i trombogeneze (50). Ključna veza između masnoća u ishrani i nastanka

KVB uspostavljena je kada je potvrđena veza između masnoća u ishrani i nivoa serumskih lipida (51).

1.4.1.2 Holesterol

Nivo holesterola u krvi zavisi od dva glavna izvora: holesterola koji se unosi putem hrane, tzv. egzogenog holesterola (nutritivni izvori su: meso i mlečni proizvodi i žumance) i endogeno stvorenog holesterola u organizmu čoveka (50). Holesterol iz hrane podiže nivo plazma holesterola (52). Podaci opservacionih studija o povezanosti unošenja holesterola putem ishrane i nastanka KVB su kontradiktorni (6). Ranije preporuke za ograničavanjem dnevnog unosa holesterola putem ishrane od <300 mg/dan, se danas sve više napuštaju uz preporuku da se unos holesterola putem ishrane ograniči na najmanju razumnu moguću meru (ALARA, engl. *as low as reasonably achievable*) s obzirom na činjenicu da ne postoje potrebe za unosom egzogenog holesterola (53).

1.4.1.3 Masne kiseline

Masne kiseline čine heterogenu grupu jedinjenja, koja je prema sličnostima u strukturi klasifikovana u tri osnovne grupe: zasićene masne kiseline (ZMK), mononezasićene masne kiseline (MNMK) i polinezasićene masne kiseline (PNMK). Ova podela masnih kiselina ponekad nepravedno pojednostavljuje složene funkcije koju svaka od masnih kiselina unutar ove tri grupe ima u ljudskom organizmu, prvenstveno na funkciju lipida, lipoproteina i trombocitnu homeostazu (53). Za razliku od ZMK i MNMK koje nisu esencijalne jer ih je u organizmu moguće sintetisati, PNMK podeljene u dve podgrupe n-3 i n-6 masne kiseline, pripadaju grupi esencijalnih (53,54,55).

Rezultati brojnih istraživanja pokazuju da konzumiranje hrane sa visokim sadržajem ZMK dovodi do povećanja nivoa ukupnog i LDL subfrakcije holesterola (56). Među njima pojedine ZMK ispoljavaju drugačije efekte. Miristinska i palmitinska kiselina

imaju naj snažniji efekat u etiopatogenezi KVB (57). Naročito su zastupljene u ishrani u kojoj dominiraju namirnice životinjskog porekla (meso i mlečni proizvodi). Stearinska kiselina ne dovodi do porasta holesterola u krvi i u *in vivo* uslovima veoma se brzo konvertuje u oleinsku kiselinu (57). Ukoliko ishrana obiluje sadržajem ZMK beleži se porast subfrakcija i HDL i LDL holesterola u plazmi. Zamena ZMK u ishrani PNMK dovodi do smanjenog rizika za nastanak KVB (što je dokazano i nižim vrednostima faktora rizika) dok zamena ZMK sa ugljenim hidratima (UH) nije dovela do sličnih povoljnih ishoda (56,57). Povezanost između ZMK u ishrani, nivoa serumskog holesterola i rizika za KVB potvrdila je Studija sedam zemalja, u kojoj je unos ZMK putem ishrane uslovio čak 73% ukupne varijacije u prevalenciji KVB među 16 uporednih kohortnih grupa ispitanika (56,57). Rezultati studija su pokazali da najbolji efekat na smanjenje rizika za nastanak KVB ima zamena ZMK u ishrani sa PNMK, posebno LA (57).

Konzumiranje trans masnih kiselina (TMK) povećava rizik za nastanak koronarne bolesti (58). Rezultati sprovedenih metaboličkih studija ukazuju da TMK u ishrani još nepovoljnije i aterogenije utiču na lipidski status od ZMK. To čine tako što podižu nivo serumskog LDL holesterola ali dodatno snižavaju i nivo serumskog HDL holesterola, što konačno dovodi do pojave još većeg rizika za nastanak KVB nego u ishrani u kojoj dominiraju ZMK (59,60). Povećan unos TMK rezultat je savremenog načina ishrane, u kojoj su široko u upotrebi zastupljene industrijski prerađene namirnice sa visokim sadržajem hidrogenizovanih biljnih ulja, kao i hrana pripremljena na neadekvatan način (npr. prženje u dubokom ulju) (61). Eliminacija TMK iz ishrane predstavlja značajan javno-zdravstveni cilj kako bi se smanjio rizik od nastanka KVB. S obzirom na činjenicu da je komercijalizacija i masovna industrijska proizvodnja hrane doprinela rasprostranjenosti TMK u ishrani savremenog čoveka, jasno je da mora postojati politika

hrane u oblasti industrijske proizvodnje, kao i udružena edukacija šire društvene zajednice o značaju ograničenja TMK u ishrani (62).

Smatra se da je jedina nutritivno važna MNMK oleinska kiselina (OA), koja je bogato sadržana u maslinovom ulju, ulju repice i orašastim plodovima (62). Podaci epidemioloških studija (prvenstveno studija koje su ispitivale uticaj MNI na različite faktore rizika za nastanak hroničnih bolesti) saglasni su u stavu da MNMK dovode do smanjenja nivoa serumske glukoze i nivoa serumskih triglicerida. Smatra se da MNMK imaju i mogućnost da smanje podložnost LDL subfrakcije holesterola na oksidativnu modifikaciju (63).

Nutritivni izvori PNMK u hrani su linolna i arahidonska kiselina (n-6 PNMK) i α -linolenska kiselina (n-3 PNMK) pretežno iz biljnih ulja, najčešće soje i uljane repice (64). Najznačajniji izvori n-3 PNMK su eikosapentaenska (EPA) i dokosaheksaenska (DHA) kiselina koje su pretežno sadržane u ribi i ribljem ulju. Uravnotežen unos n-3 i n-6 smatra se esencijalnim u održavanju dobrog zdravlja (62,65). Biološki efekti n-3 PNMK su višestruki. Utiču na metabolizam proteina i lipida, regulaciju arterijskog krvnog pritiska, srčanu funkciju, arterijsku komplikaciju, endotelijalnu funkciju, vaskularnu reaktivnost, elektrofiziologiju srca i pokazuju snažnu antitrombotičnu i antiinflamatornu ulogu (65,66). Rezultati skorašnjih istraživanja pokazuju da DHA iz riba i ribljeg ulja u poređenju sa EPA ima značajniju ulogu u metabolizmu lipida i lipoproteina, regulaciji arterijskog krvnog pritiska, regulaciji srčane frekvencije i glikemijskoj kontroli (67). Sinergično delovanje EPA i DHA pokazuje značajnu ulogu u sprečavanju tromboze (67). U studijama koje su proučavale uticaj n-3 PNMK na kardiovaskularno zdravlje zabeleženo je statistički značajno manje smrtnih ishoda u grupama ispitanika koji su u ishrani koristili ribu i riblje ulje u odnosu na kontrolnu (placebo grupu) (6). Finalni izveštaj francuske studije (*The Lyon Heart Study*) pokazao je da inkorporiranje n-3 PNMK u ishranu smanjuje smrtnost od

KVB za čak 70% nakon 5 godišnjeg perioda praćenja (68). Vrednosti LDL holesterola u interventnoj i u kontrolnoj grupi ispitanika bili su približno istih vrednosti, što je sugerisalo da je mehanizam delovanja n-3 PNMK bio najverovatnije u vidu antitrombotskog ili antiaritmogenog delovanja (69). Rezultati skorašnjih istraživanja na primatima su pokazali da ishrana bogata ZMK dovodi do pojave ventrikularne fibrilacije i iznenadne srčane smrti, dok je s druge strane ishrana bogata n-3 PNMK pokazala zaštitna svojstva u nastanku ventrikularne fibrilacije (70).

Da sastav masnoća u ishrani ima presudnu ulogu u nastanku KVB pokazuju i rezultati skorašnjih istraživanja koji su utvrdili da zastupljenost ukupnih masnoća u dnevnom energetske unosu nije povezana sa nastankom KVB (71).

Preporuke za smanjenje unosa ZMK široko su zastupljene, ono što još uvek jeste dilema i predmet je rasprava je način na koji ZMK treba zameniti u ishrani. Smatra se da najpovoljniji uticaj na lipidski profil ima zamena ZMK sa MNMK a posebno sa PNMK (56,72).

Poboljšanje kvaliteta masnoća u ishrani da bi se ostvarile najveće zdravstvene koristi za kardiovaskularno zdravlje može se postići smanjujući u ishrani unos holesterola, smanjenim konzumiranjem namirnica koje su značajni izvori ZMK i eliminacijom namirnica koje obiluju ZMK, a povećanom upotrebom namirnica koje sadrže MNMK i PMNK (72).

1.4.1.4 Ugljeni hidrati

Uticaj ugljenih hidrata (UH) na kardiovaskularno zdravlje najčešće se objašnjava posredno, preko indirektnih mehanizama: doprinosa ukupnom i prevelikom energetske unosu i njegovom uticaju na pojavu gojaznosti, pojavi centralnog tipa gojaznosti, uticajem na lipidski status (posebno na trigliceride) kao i na efekat glikemijske kontrole (73). Rezultati eksperimentalnih istraživanja su pokazali da povećan dnevni energetske unos,

usled povećanog unosa UH, dovodi do umerenog povećanja plazma triglicerida, koji se posle nekoliko nedelja vraća na prethodni nivo (74). Uticaj UH iz ishrane na HDL holesterol i samim tim i poremećen odnos između ukupnog i HDL holesterola (faktor rizika) kao i uticaj na LDL holesterol predmet su interesovanja brojnih studija koje ispituju uticaj UH na kardiovaskularno zdravlje. Rezultati istraživanja su pokazali da ishrana bogata UH dovodi do snižavanja nivoa HDL holesterola i povećanja nivoa LDL holesterola, što dovodi do negativnih posledica na vaskularno zdravlje (povećavanjem aterogenog potencijala) (74,75). Još uvek ne postoji siguran nivo dokaza koji bi potkrepio tvrdnju da UH mogu biti nezavisan faktor rizika u nastanku KVB. Smatra se da hrana visokog glikemijskog indeksa, može nepovoljno uticati na glikemijsku kontrolu sa udruženim promenama na lipidski status što konačno ima uticaj na kardiovaskularno zdravlje (75,76). Preporuke za dnevni unos UH predstavljene su u Tabeli 2.

1.4.1.5 Dijetna vlakna

Evropska agencija za bezbednost hrane (EFSA, engl. *European Food Safety Authority*) dijetna vlakna definiše kao grupu nesvarljivih ugljenih hidrata uključujući i lignin, i deli ih u nekoliko grupa: neskrobne polisaharide (celuloza, hemiceluloza pektini, gume, β glukani), rezistentne oligosaharide (fruktooligosaharidi, galaktooligosaharidi, drugi rezistentni oligosaharidi), rezistentni skrob (retrogradirana amilaza, hemijski ili fizički modifikovan skrob) i lignin (77). Glavni nutritivni izvori dijetnih vlakana su proizvodi od celog zrna žitarica, voće, povrće i krompir (78). Orašasti plodovi i semenje takođe sadrže dijetna vlakna. Dnevni unos dijetnih vlakana značajno varira među različitim zemljama. Prosečan unos dijetnih vlakana među odraslom populacijom u evropskom regionu iznosi između 15 i 30 g/dan. Međutim ovaj unos značajno varira među različitim populacijama i kreće se u rasponu od 6 do 9 g pa do 39-51 g/dan (79). Nacionalni vodiči koji preporučuju unos određene količine dijetnih vlakana svoje preporuke baziraju

prevashodno na pozitivnom efektu koji dijetna vlakna imaju na funkcionisanje gastrointestinalnog trakta i zaštitnu ulogu u nastanku koronarne bolesti (80). Dovoljan unos dijetnih vlakana sprečava nastanak zatvora, poboljšava crevnu peristaltiku, poboljšava pražnjenje creva i doprinosi zaštiti od karcinoma kolona (79,80). Pojedine studije ukazuju na povezanost između unosa dovoljne količine dijetnih vlakana i poboljšanja glikoregulacije (79,80). Različite vrste dijetnih vlakana mogu doprineti smanjenju nivoa koncentracija ukupnog serumskog holesterola i LDL subfrakcije holesterola, međutim količina dijetnih vlakana koja se unosi putem hrane bitno utiče na ovaj zaštitni efekat (79,80). Povećan unos dijetnih vlakana, kako prirodno unetih putem hrane, tako i dodatih putem dijetetskih suplemenata, doprinosi održavanju telesne mase kod odraslih fiziološki uhranjenih osoba i doprinosi kontinuiranom gubitku telesne mase osoba na redukcionim dijetama (predgojaznih i gojaznih) (37). Prema preporukama SZO iz 2003. godine, dnevni unos dijetnih vlakana treba da iznosi najmanje 25 g (37). Ove preporuke su proistekle iz rezultata studija koje su pokazale negativnu korelaciju između unosa dijetnih vlakana i smanjenja rizika za nastanak bolesti poput gojaznosti (ubedljiv nivo dokaza), dijabetes melitusa tip II (verovatan nivo dokaza) i KVB (verovatan nivo dokaza) (37,81).

1.4.1.6 Antioksidansi

Oksidacija LDL subfrakcije holesterola od strane slobodnih radikala dovodi do nekontrolisanog preuzimanja LDL od strane makrofaga u zidu krvnog suda ubrzavajući na taj način aterosklerotski proces (82).

Među antioksidansima koji imaju sposobnost da umanje dejstvo slobodnih radikala i na taj način uspore ili zaustave proces ateroskleroze navode se α -tokoferol (izomer vitamina E) i askorbinska kiselina (vitamin C). Oni su antioksidativno dejstvo pokazali i u *in vitro* i u *in vivo* uslovima. Takođe, β -karoten (provitamin A karotenoid) pokazuje antioksidativno dejstvo u *in vitro* uslovima (82). Naveden mehanizam delovanja

antioksidanasa sugerise da bi njihovom suplementacijom u ishrani bilo moguće postići korisne zdravstvene efekte, posebno za kardiovaskularni sistem. Ove tvrdnje nisu konzistentne, u literaturi su dostupni podaci brojnih opservacionih istraživanja, koji tvrde da postoji zaštitna uloga karotenoida u ishrani (83). Meta-analiza je pokazala smanjenje relativnog rizika za mortalitet od KVB za 31 % u poređenju sa kontrolnom grupom (sa niskim unosom karotenoida) (84). S druge strane, meta analiza koja je obuhvatila četiri randomizirana istraživanja o suplementaciji β -karotonom ukazuje na suprotno, na umereno povećan rizik za pojavu smrtnog ishoda od KVB za 12 % kod osoba kod kojih je vršena suplementacija (85). Nekoliko velikih studija koje su se bavile ispitivanjem povezanosti suplementacije vitaminom E i rizika od nastanka različitih kardiovaskularnih neželjenih događaja pokazale su značajno smanjenje pojave obolevanja i u muškoj i u ženskoj populaciji (86). Suprotno ovim tvrdnjama nekoliko velikih kliničkih interventnih studija pokazalo je da nema dokaza da suplementacija vitaminom E smanjuje rizik za nastanak AKS, cerebrovaskularnog inzulta (CVI) ili smrtnog ishoda (87,88).

1.4.1.7 Folati

Veza između folata i KVB najviše je proučavana sa stanovišta homocisteina koji se u pojedinim istraživanjima navodi kao nezavisni faktor rizika za nastanak AKS a moguće i CVI (89). Snižen nivo plazma folata snažno je povezan sa povišenim nivoom plazma homocisteina. Suplementacija folatima, s druge strane dovodi do snižavanja nivoa plazma homocisteina (90). Uloga homocisteina kao nezavisnog faktora za nastanak KVB predmet je brojnih istraživanja čiji zaključci su kontradiktorni (90). Dok pojedine studije sugerišu da je homocistein nezavisni faktor rizika za nastanak KVB, druga sprovedena istraživanja sugerišu da je povišen nivo homocisteina posledica (a ne uzrok) aterosklerotskog procesa, odnosno kompromitovane funkcije bubrežnog aparata koji dovodi do povećanja nivoa plazma homocisteina (91). Bez obzira da li homocisteinemija predstavlja posledicu ili

uzrok aterosklerotskog procesa, njena uloga u patogenezi tromba čini suplementaciju folnom kiselinom opravdanom. U prilog ovoj tezi govore i podaci istraživanja koji pokazuju da homocisteinemija koja dovodi do endotelijalne disfunkcije može biti umanjena oralnom suplementacijom folatima (92,93).

1.4.1.8 Flavonoidi i druge fitohemikalije

Flavonoidi predstavljaju polifenolne antioksidativne materije koje se nalaze u velikom broju namirnica, prevashodno biljnog porekla: voću, povrću, zrnastoj hrani, čaju, vinu i drugim biljkama (94). Pripisuju im se antioksidativna, antiinflamatorna, antimutagena i antikancerogena svojstva. Rezultati nekoliko prospektivnih studija sugerišu da postoji negativna korelacija između unošenja ovih materija i rizika za nastanak AKS (95). Mehanizmi ovog zaštitnog delovanja do danas nisu u potpunosti rasvetljeni. Činjenica da hrana biljnog porekla ima u svom sastavu i druge fitohemikalije koje mogu imati zaštitno dejstvo na kardiovaskularni sistem poput izocijanata i indola, sulfida, terpena i fitoestrogena onemogućava pripisivanje uloge nezavisnih zaštitnih faktora flavonoidima (95) i s tim u vezi neophodna su dalja istraživanja u cilju postavljanja jasne uzročno-posledične veze.

1.4.1.9 Minerali: Natrijum, kalijum, kalcijum i magnezijum

Arterijska hipertenzija (HTA, lat. *Hypertensio arterialis*) predstavlja major faktor rizika u nastanku AKS i obe forme CVI (ishemijske i hemoragijske) (37). Od brojnih faktora rizika povezanih sa HTA najviše proučavana jeste dnevna nutritivna izloženost unosu natrijuma (96). Unos natrijuma i kuhinjske soli (natrijum hlorida) direktno je povezana sa vrednostima krvnog pritiska u populaciji i prevalencijom HTA u populaciji (97). Prva studija koja je proučavala povezanost između 24-časovne urinarne ekskrecije elektrolita i vrednosti arterijskog krvnog pritiska bila je INTERSALT studija (96).

Rezultati studije su pokazali da u grupi odraslih ispitanika postoji statistički značajna povezanost između urinarne ekskrecije natrijuma i vrednosti arterijskog krvnog pritiska (96). Usledile su brojne studije koje su ispitivale ovu vezu, kao i interventne studije čiji cilj je bio da se dokaže da je smanjenjem unosa natrijuma i kuhinjske soli putem ishrane moguće uticati na snižavanje arterijskog krvnog pritiska u populaciji. Rezultati DASH interventne studije (engl. *Dietary Approaches to Stop Hypertension*) u kojoj se ispitivao uticaj smanjenog unosa soli putem posebno kreiranog načina ishrane, dodatno je učvrstilo stanovište da je na taj način moguće ostvariti značajne zdravstvene koristi, prevashodno u smislu snižavanja nivoa arterijskog krvnog pritiska (97).

Rezultati brojnih interventnih studija koje su usledile i koje su dovele do istih zaključaka, uticali su na formiranje preporuka za ograničenjem unosa natrijuma i kuhinjske soli na dnevnom nivou na 2 g odnosno 5 g. Ova javno-zdravstvena intervencija označava se kao najisplativija (engl. *best buy*) intervencija, jer dovodi do smanjenja mortaliteta i morbiditeta od KVB, a samim tim na direktan način i smanjenja troškova zdravstvenog sistema (98). Smatra se da smanjenje unosa soli treba da bude sastavni deo prevencije i nefarmakološkog lečenja HTA, jer se sa smanjenjem unosa soli postižu populaciono i individualno značajne redukcije vrednosti sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska (2-8 mmHg) (99,100).

Kardioprotektivni efekti kalijuma iz ishrane bazirani su na epidemiološkim podacima niske prevalencije KVB među populacijama koje su zadržale tradicionalne običaje u ishrani i konzumiraju hranu prirodnog porekla, industrijski neobrađenu kao i među populacijom koja se hrani isključivo hranom biljnog porekla u industrijalizovanim delovima sveta (101). Rezultati spomenute INTERSALT studije pokazali su da postoji negativna korelacija između urinarne ekskrecije kalijuma i vrednosti arterijskog pritiska u različitim populacionim grupama (96). Iako su potkrepljene tvrdnje da unos kalijuma

putem ishrane ima značajnu ulogu u regulaciji nivoa arterijskog krvnog pritiska, još uvek nedostaje dokaza da bi dugotrajna suplementacija kalijumom mogla biti korištena u cilju zaštite kardiovaskularnog sistema. Dnevni unos voća i povrća koji je u skladu sa savremenim preporukama, trebalo bi da obezbedi i dovoljnu količinu kalijuma u toku dana (37).

Meta-analiza studija koje su proučavale uticaj suplementacije preparatima kalcijuma pokazale su skroman efekat na regulaciju visine arterijskog krvnog pritiska (utvrđeno je sniženje sistolnog krvnog pritiska za 2,1 mmHg a dijastolnog za 1,1 mmHg) (102).

Do danas postoje nekonzistentni dokazi o uticaju magnezijumske suplementacije na vrednost arterijskog krvnog pritiska. U velikoj meta-analizi koja je obuhvatila rezultate 141 sprovedenog istraživanja u kojima je proučavan uticaj magnezijuma na visinu arterijskog krvnog pritiska *Houston* zaključuje da postoji mala ali statistički značajna povezanost u snižavanju i sistolnog (3-4 mmHg) i dijastolnog (2-3 mmHg) krvnog pritiska ukoliko se vrši suplementacija magnezijumom na dnevnom nivou u dozi većoj od 370mg. Ovi rezultati svakako ohrabruju na sprovođenje budućih prospektivnih, velikih, randomiziranih istraživanja u ovoj oblasti (103).

1.4.2 Grupe namirnica i kardiovaskularne bolesti

1.4.2.1 Voće i povrće

Zdravstvene koristi od konzumiranja dovoljnih količina voća i povrća dobro su dokumentovane. Brojne dobro dizajnirane i postavljene epidemiološke, prospektivne studije pokazuju snažnu povezanost između unošenja dovoljnih količina voća i povrća i smanjenja rizika za nastanak koronarne bolesti i CVI (104,105,106,107). Unošenje dovoljnih količina voća i povrća povezano je i sa snižavanjem visine arterijskog krvnog pritiska u populaciji (108). Rezultati sistematskog pregleda literature navode da čak devet od deset ekoloških studija, dve od tri studije slučaja i šest od sedam kohortnih studija dolaze do istog zaključka da postoji statistički značajna negativna korelacija između konzumiranja dovoljnih količina voća i povrća i rizika za nastanak AKS (105,109).

Do sličnih zaključaka dolaze i druga istraživanja. Kombinovana analiza podataka dve velike prospektivne studije sprovedene na muškarcima i ženama izveštava da ukupan unos voća i povrća pokazuje negativnu korelaciju sa rizikom za pojavu CVI (110). Povećanje dnevne količine konzumiranja voća za jednu porciju pokazalo je da dovodi do smanjenja relativnog rizika od nastanka CVI za 6 % i u grupi muškaraca i u grupi žena (110). Pojedine vrste voća i povrća pokazuju snažniji efekat na smanjenje rizika za nastanak AKS. Među njima se ističe povrće iz vrste kupusnjača (kupus, prokelj, karfiol, brokoli), zeleno lisnato povrće, citrusno voće kao i drugo voće i povrće sa visokim sadržajem vitamina C (110).

1.4.2.2 Riba

Veliki broj populacionih studija pokazalo je da je konzumiranje ribe povezano sa smanjenjem rizika za nastanak koronarne bolesti (111). U sistematskom pregledu literature

danskih naučnika, navode se značajne koristi po kardiovaskularno zdravlje usled konzumiranja ribe (112). Istraživanje je pokazalo da najveće zdravstvene koristi imaju populacione grupe koje su pod najvećim rizikom za nastanak KVB (112). Procenjuje se da bi populacije koje su pod najvećim rizikom za nastanak KVB imale najviše koristi od optimalnog konzumiranja ribe koje iznosi oko 50 g dnevno i da bi to dovelo do smanjenja mortaliteta od AKS. U studiji koja je proučavala ishranu i pojavu reinfarkta kod već obolelih došlo se do zaključka da su nakon dve godine praćenja, osobe koje su dobile savet i konzumirale ribu najmanje dva puta nedeljno imale 29 % manju smrtnost u odnosu na kontrolnu grupu ispitanika (112). Iako se najveći deo zaštitnih svojstava ribe na kardiovaskularni sistem pripisuje ulozi n-3 PNMK, doprinos drugih zaštitnih konstituenata u ribi se ne može a priori zanemariti (113).

1.4.2.3 Orašasti plodovi

Prema podacima nekoliko velikih epidemioloških studija konzumiranje orašastih plodova pokazuje povezanost sa smanjenjem rizika za nastanak koronarne bolesti (114). Zajednička karakteristika ove grupe namirnica jeste visok sadržaj PNMK i nizak sadržaj ZMK. Smatra se da upravo iz tog razloga doprinose snižavanju nivoa ukupnog serumskog holesterola (115). Orašasti plodovi takođe imaju u svom sastavu značajnu količinu dijetnih vlakana i na taj način imaju dodatne zdravstvene koristi. Međutim, u vidu treba imati izuzetno visoku energetska gustinu ove grupe namirnica, te ih u ishrani treba preporučivati u umerenoj količini kako se ne bi narušio energetski balans (115).

1.4.2.4 Mlečni proizvodi

Ne postoji opšti konsenzus naučne javnosti oko povezanosti konzumiranja mleka i mlečnih proizvoda i kardiovaskularnog zdravlja (116). Osim što značajno doprinose ukupnom dnevnom unosu masnoća, mleko i mlečni proizvodi značajno doprinose

dnevnom unosu ZMK i holesterola (117), ali i obezbeđuju poželjan unos minerala poput kalcijuma, kalijuma i magnezijuma (117). Rezultati nedavno sprovedenog sistematskog pregleda literature ukazuju da ukupan unos mlečnih proizvoda u toku dana negativno korelira sa pojavom KVB dok povezanost sa nastankom AKS nije pokazana (117). Rezultati meta-analize 22 studije koje su ispitivale uticaj konzumiranja mlečnih proizvoda na rizik za pojavu KVB pokazala je negativnu korelaciju između konzumiranja mlečnih proizvoda i ukupnog rizika za nastanak KVB (118). Istraživanja koja su ispitivala konzumiranje fermentisanih mlečnih proizvoda i rizika za nastanak KVB su došla do sličnih zaključaka. Fermentisani mlečni proizvodi kao sastavni deo MNI zajedno sa ostalnim poželjnim navikama u ishrani doprinose zaštiti kardiovaskularnog zdravlja, međutim, nezavisna uloga ove grupe mlečnih proizvoda u očuvanju zdravlja kardiovaskularnih sistema tek treba da se dokaže (119). Bazirajući se na dostupnim rezultatima brojnih istraživanja, naučnici su saglasni u stavu da umeren unos mlečnih proizvoda treba da bude preporučen na populacionom nivou za zaštitu kardiovaskularnog zdravlja (37).

1.4.2.5 Alkohol

Postoji siguran nivo dokaza da konzumiranje umerenih količina alkohola, smanjuje rizik za nastanak koronarne bolesti (37). Sistematski pregled literature koji je analizirao podatke različitih ekoloških, studija slučaja i studija praćenja pokazao je da postoji pozitivna korelacija između umerenog konzumiranja različitih vrsta alkoholnih pića (vina, piva i žestokih alkoholnih pića) i smanjenja rizika za nastanak koronarne bolesti (120). Umeren unos alkohola u toku dana, pokazuje negativnu korelaciju sa pojavom ishemijskog moždanog udara i kod muškaraca i kod žena. Dugotrajna, prekomerna konzumacija alkohola (preko 60g etanola na dan) dovodi do povećanja rizika za nastanak svih oblika CVI (121).

Opisano je nekoliko mehanizama zaštitnog delovanja alkohola na kardiovaskularno zdravlje: porast nivoa subfrakcije HDL holesterola, smanjenje trombocitne agregacije, povećane fibrinolize, antioksidativno delovanje polifenolnih komponenti alkoholnih pića (poput resveratrola iz vina) i dr (122). Tvrdnje da crveno vino ima prednost u odnosu na druga alkoholna pića zasniva se na pozitivnom dejstvu flavonoida na lipoproteinsku oksidaciju (123). Međutim, drugi kardiovaskularni i zdravstveni rizici koji su povezani uglavnom sa prekomernim konzumiranjem alkohola (više od tri pića na dan) kao što su pojava arterijske hipertenzije, kardiomiopatije i hemoragijskog inzulta, ne dozvoljavaju donošenje zvaničnih preporuka za unos alkohola na dnevnom nivou (121-123).

1.4.3 Preporuke za unos hranljivih materija i pojedinih nutrijenata

Populacioni nutritivni ciljevi definišu se kao prosečan unos određenih nutrijenata kako bi se unapredilo i održalo zdravlje i postigla niska prevalencija hroničnih bolesti uslovljenih neadekvatnom ishranom u populaciji (41,123,124). Vrlo teško i retko je moguće utvrditi preciznu vrednost kojom se postiže takav efekat. Najčešće se uspostavlja rang vrednosti za koje se smatra da će imati odgovarajuće zdravstvene koristi (125). Ukoliko se zastupljenost hranljivih i zaštitnih materija u odgovarajućoj populaciji kreće izvan ovih preporučenih vrednosti, posebno ako značajno od njih odstupaju, izvesnije je da će doći do poremećaja zdravlja (126).

Ekspertske grupe SZO daju preporuke vladama zemalja za nutritivne populacione ciljeve kako bi ih uvrstile u sopstvene vodiče ili modifikovale u odnosu na izvršena nacionalna istraživanja (37).

Tabela 2 Preporuke za populacione nutritivne ciljeve za hranljive materije i pojedine nutrijente

Hranljiva materija/nutrijent	Nutritivni cilj (% učešće u ukupnom energetske unosu)
Ukupne masnoće	15-30
Zasićene masne kiseline (ZMK)	<10
Polinezasićene masne kiseline (PNMK)	6-10
n-6 polinezasićene masne kiseline	5-8
n-3 polinezasićene masne kiseline	1-2
Trans-masne kiseline (TMK)	<1
Mononezasićene masne kiseline (MNMK)	ostatak*
Holesterol	<300mg na dan
Ukupni ugljeni hidrati	55-75
prosti šećeri	<10
Proteini	10-15
NaCl – kuhinjska so (Na)	<5g na dan (<2g na dan)
Voće i povrće	≥400g na dan

*računa se kao ukupne masnoće-(ZMK+PNMK+TMK)

Izvor: preuzeto i prilagođeno: World Health Organization/Food and Agriculture Organization. Joint Expert consultation. Diet, Nutrition and Prevention of Chronic Diseases (37).

1.5 Mediteranski način ishrane (MNI)

1.5.1 Istorijat mediteranskog načina ishrane

Mediteranski način ishrane (MNI) je kulturno ukorenjen među stanovništvom zemalja mediteranske regije (3,126). Predstavlja rezultat nasleđa nastalog milenijumskim razmenama među ljudima, kulturama i hranom svih zemalja koje se nalaze u mediteranskoj regiji (127,128). Predstavlja bazu navika u ishrani i stilovima života zasnovanih na mediteranskoj poljoprivredi. Međutim, pridržavanje principa MNI progresivno opada među stanovnicima mediteranske regije kako usled upliva tzv. zapadnjačkih ekonomija, urbanog i tehnološki vođenog napretka, tako i posledica globalizacije što sve rezultira homogenizacijom navika u ishrani i stilovima života savremenog doba (129).

MNI karakteriše ishrana sa značajnim unosom namirnica prevashodno biljnog porekla, niskim unosom crvenog mesa i industrijski prerađene hrane (130). Zasniva se na povećanom unosu maslina, voća i povrća, orašastih plodova, žitarica od celog zrna, povećanom unosu mahunarki i kuvanih obroka. Takođe, podrazumeva unos malih količina mlečnih proizvoda, mesa i mesnih prerađevina i umeren unos alkohola, prevashodno vina u toku obroka (1-3,129). Glavni izvor dodatih masnoća u ishrani predstavlja maslinovo ulje (127). Elementi MNI kao što su uravnotežen unos esencijalnih masnih kiselina, visok sadržaj dijetnih vlakana, prisustvo antioksidanasa (posebno polifenola iz maslinovog ulja, selena i glutaciona iz hrane) smatraju se zaštitnim faktorima ne samo za kardiovaskularni sistem, već i na druge sisteme u organizmu čoveka (131,132).

Poznato je nekoliko varijeteta MNI. Grčki tip, koji odlikuje visok ukupan sadržaj masnoća u dnevnom energetsom unosu (>40 %) (130), španski tip odlikuje visok unos ribe dok italijanski tip odlikuje visok unos testenina (131). Ovakav način ishrane odlikuje i smanjen unos ZMK (7-8 %) dok je unos ukupnih masnoća u dnevnom energetsom unosu obično između 25-35 %, sa povoljnim odnosom MNMK prema ZMK (130).

MNI, u različitoj meri, prihvata i stanovništvo zemalja koje ne pripada mediteranskoj regiji (133). Istraživanje koje je proučavalo zastupljenost elemenata MNI na globalnom nivou, u dva perioda, sredinom prošlog i početkom ovog veka, pokazalo je da se stanovništvo mediteranskih zemalja statistički značajno više pridržava principa MNI u odnosu na ostale regije (133). Između dva posmatrana perioda, samo je u zemljama Severne Evrope zabeležen porast zastupljenosti elemenata MNI u ishrani stanovništva (133).

U literaturi je prisutno malo podataka koji bi nam ukazali na to u kojoj meri se stanovništvo Republike Srbije hrani u skladu sa principima MNI. Istraživanje koje je sprovedeno u populaciji zdravih adolescenata nemediteranske regije, ispitivalo je stepen pridržavanja MNI i ovim istraživanjem su bili obuhvaćeni adolescenti iz Litvanije i adolescenti iz Republike Srbije (134). Rezultati istraživanja su pokazali da je veći stepen pridržavanja MNI bio povezan sa boljom samoprocenom zdravlja od strane adolescenata, boljim socioekonomskim statusom, većim nivoom fizičke aktivnosti, dok je s druge strane niži stepen pridržavanja MNI bio povezan sa ženskim polom, većim BMI, psihološkim distresom i sedentarnim načinom života (134).

Istraživanje zdravlja stanovništva Srbije iz 2013. godine, ispitivalo je navike u ishrani našeg stanovništva, između ostalih, i navike koje su sastavni deo MNI, ali bez sagledavanja indeksa koji bi ukazao na stepen pridržavanja stanovništva ovog tipa ishrane (135). Navike u ishrani su definisane kroz: svakodnevni unos voća i povrća, mleka i/ili

mlečnih proizvoda, hleba, vrste masnoće koja se koristi u ishrani ili za pripremu hrane za konzumiranje, zastupljenost doručka, zastupljenost ribe i navika dosoljavanja hrane (135).

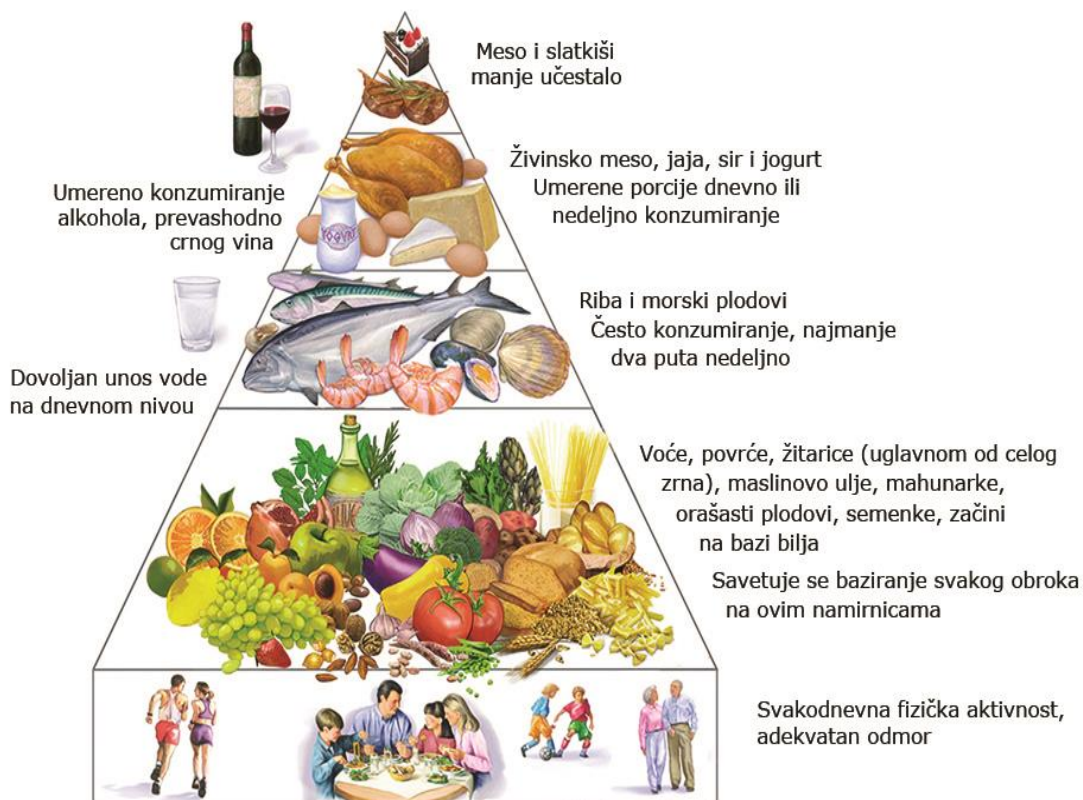
Rezultati istraživanja su pokazali da je bar jednu šolju mleka i/ili mlečnih proizvoda svakodnevno konzumiralo oko polovine našeg stanovništva (51,7 %), što predstavlja značajno povećanje u odnosu na 2006. godinu kada je iznosilo 43,5 % (135). Najređe su mlečne proizvode konzumirali stanovnici koji pripadaju najsiromašnijoj kategoriji, osnovnog ili nižeg stečenog obrazovanja. Rezultati istraživanja su pokazali da se i dalje pretežno konzumira beli hleb (60,1 %), dok je „integralne“ vrste hleba koristilo svega 8,2% stanovništva, što je za oko 6 % manje u odnosu na prethodno sprovedeno istraživanje 2006. godine (135). Upotreba životinjske masti u pripremi obroka je smanjena u poređenju sa prethodno sprovedenim istraživanjem i zaključeno je da zastupljenost ove navike među stanovništvom opada sa porastom stepena obrazovanja i indeksom blagostanja stanovništva (135). Najmanje dva puta nedeljno ribu konzumira svega 12,5 % stanovništva Republike Srbije. Češće su to činili stanovnici gradskih sredina, višeg i visokog stečenog obrazovanja. Uočena je pojava porasta konzumiranja ribe sa porastom indeksa blagostanja (135). Rezultati istraživanja pokazuju da svaki drugi stanovnik nedovoljno ili nikad ne konzumira voće. Uočeno je da voće češće konzumiraju žene kao i starije stanovništvo uzrasta 65-74 godina (135). Žene i stanovništvo višeg ili visokog stečenog obrazovanja, su takođe češće konzumirali povrće svakodnevno (60,2 %).

Iako među naučnom i stručnom javnošću postoji konsenzus da MNI ima značajne zdravstvene koristi, nameće se potreba za osvežavanjem preporuka imajući u vidu različite izazove koje savremeno društvo sa sobom nosi (128). Posebno se ističe potreba za konzumiranjem sveže, minimalno prerađene, lokalno gajene, sezonske hrane. Savetuje se balansiran unos hrane visoke hranljive vrednosti i umerene energetske gustine kao i odgovarajući nivo fizičke aktivnosti kako bi se očuvala energetska ravnoteža. Potrebno je

voditi računa o dostupnosti, održivosti i ceni hrane koja se preporučuje, sve u cilju prihvatanja različitih geografskih, socio-ekonomskih i kulturnih razlika (128).

1.5.2 Piramida mediteranske ishrane

MNI i stil života koji podrazumeva i odgovarajući nivo fizičke aktivnosti među stanovništvom, je popularizovan naročito nakon 1995. godine upotrebom široko poznate i prihvaćene piramide ishrane (136). Piramida mediteranske ishrane predstavlja grafički prikaz, sa posebno istaknutim preporukama za konzumiranje određenih grupa namirnica, kao i preporukama za učestalost konzumiranja (dnevno, nedeljno ili manje učestalo). Mediteranska piramida ishrane rezultat je rada ekspertske grupe koja se bavi proučavanjem i davanjem preporuka vezanim za MNI (*Mediterranean Diet Foundation Expert Group*) koja je osmislila i predložila današnji izgled mediteranske piramide ishrane i dala kratko, sažeto pisano uputstvo namenjeno opštoj populaciji. Jednostavan model piramide mediteranske ishrane koji je predložila ekspertska grupa 2010. godine ima nekoliko varijeteta i namenjen je prvenstveno zemljama mediteranske regije (Španija, Grčka, Italija, Maroko, zemlje bliskog istoka, Francuska) ali i drugim zemljama zbog zdravstvenih koristi koje ovakav način ishrane ima (136). Modifikacije se odnose na specifičnosti u ishrani svake od nabrojanih zemalja i regija (npr. razlike u veličinama porcije, varijeteti u ishrani u kontekstu različitih geografskih položaja, socio-ekonomskih i kulturnih prilika) (136). Upravo poštovanje različitosti koji predlaže nova piramida ishrane, smatra se, može doprineti boljoj komplijansi MNI među opštom populacijom (136). Ciljna populacija kojoj je piramida namenjena je opšta populacija starosti od 18 do 65 godina i uz određena prilagođavanja, potpuno je primenljiva i na dečiji uzrast kao i na trudnice i osobe sa određenim zdravstvenim problemima (136).



Slika 3 Mediteranska piramida ishrane

Izvor: preuzeto i prilagođeno © 2010 Fundacion dieta mediterranea.

Nova mediteranska piramida ishrane pruža ključne informacije za izbor namirnica u kvalitativnom i u kvantitativnom smislu, ukazujući na količinu hrane i učestalost konzumiranja pojedinih grupa namirnica koji su u skladu sa preporukama MNI (136). Populaciji su predstavljene i načini kulinarske obrade hrane kao i značaj raznovrsnosti u ishrani kako bi se sprečili eventualni deficiti pojedinih nutrijenata (136).

U bazi piramide smeštene su namirnice biljnog porekla. One obezbeđuju ključne nutrijente, vlakna i zaštitne materije i smatra se, doprinose opštem dobrom stanju organizma, daju osećaj sitosti i preporučuje se njihova svakodnevna upotreba u više porcija. U bazi piramide se nalaze namirnice koje obezbeđuju najveći energetske unos u toku dana, a idući prema vrhu piramide, predstavljene su grupe namirnica koje je potrebno unositi u manjim količinama, kako bi se izbegao prevelik unos ZMK i prostih šećera. Baza

piramide, predstavlja ključ i srž MNI i smatra se da je odgovorna za prevenciju mnogih HB i kontrolu telesne mase (136).

Posebna pažnja u MNI se poklanja kompoziciji glavnih obroka u toku dana, ukazujući na značaj sinergičnog delovanja brojnih nutrijenata u ishrani. U sadržaju obroka preporučuje se obavezno prisustvo voća, povrća i žitarica uz dodatak i manji doprinos energiji druge hrane biljnog porekla, kao i dodatak manjih količina mlečnih proizvoda i drugih izvora proteina životinjskog porekla.

Prema preporukama mediteranske piramide ishrane *svakodnevno*, u glavnim obrocima treba konzumirati sledeće grupe namirnica:

- Žitarice: jedna do dve porcije u toku obroka u obliku hleba, testenina ili pirinča. Poželjnim se smatraju proizvodi od celog zrna žitarica (industrijski što manje prerađenih žitarica, jer im se na taj način uklanjaju vlakna i pojedini značajni mikronutrijenti poput magnezijuma, gvožđa i pojedinih vitamina) (136);
- Povrće: savetuje se unos dve ili više porcija povrća u toku obroka. Preporučuje se bar jedna porcija sirovog povrća u toku dana kako bi se obezbedio dovoljan dnevni unos vitamina i minerala (137);
- Voće: savetuje se jedna do dve porcije u toku obroka, (što treba da predstavlja desert). Koncept raznolikosti u izboru voća i povrća i boja na tanjiru je posebno naglašen i predstavlja svojevrсно osiguranje u unosu dovoljnih količina antioksidanasa i drugih zaštitnih materija (136);
- Dnevni unos vode je značajna komponenta MNI. Preporučuje se minimalan unos od 1,5 do 2 l vode u toku dana. Adekvatan unos vode je od suštinskog značaja za održavanje homeostaze u organizmu. Preporuke za dnevni unos vode značajno

variraju u odnosu na uzrasnu kategoriju stanovništva, nivo fizičke aktivnosti, kao i u odnosu na geografske karakteristike područja (136);

- Mlečni proizvodi u piramidi mediteranske ishrane preporučeni su u umerenim količinama (dve porcije u toku dana). Preporučuje se unos mlečnih proizvoda sa smanjenim sadržajem mlečne masti, tradicionalno u formi fermentisanih mlečnih proizvoda (jogurt i sir). Umeren unos ove grupe proizvoda savetuje se zbog ograničenja unosa ZMK (138);
- Maslinovo ulje: zauzima centralno mesto u piramidi ishrane. Preporučuje se kao glavni izvor dodatih masnoća u ishrani stanovništva zbog svog dobrog prirodnog sastava (naročito ekstra devičansko maslinovo ulje) (127). Njegov jedinstveni sastav omogućava da se koristi i prilikom termičke obrade i prilikom prelivanja (139). Njegova svakodnevna upotreba u ishrani je pokazala negativnu korelaciju sa nastankom pojedinih hroničnih bolesti (naročito kardiovaskularnih i pojedinih malignih bolesti) (140,141,142). Visok sadržaj MNMK (oleinske) i antioksidanasa smatra se glavnim razlogom pozitivnih ishoda na zdravlje;
- Masline, orašasti plodovi i semenje predstavljaju bogate izvore dobrih masnoća, proteina, vitamina, minerala i vlakana (143).
- Preporuke koje se odnose na začine na bazi bilja, belog i crnog luka uvedene su kako bi se ohrabrilu konzumiranje različitih ukusa u populaciji, smanjujući na taj način upotrebu soli koja je značajan doprinosni faktor u nastanku i razvoju hipertenzije naročito među predisponiranom populacijom (144);
- Alkohol: poštujući kulturna i verska ubeđenja i ograničenja, preporučuje se umeren unos prevashodno crvenog vina ali i drugih fermentisanih alkoholnih napitaka u

toku obroka (jedno piće u toku dana za osobe ženskog pola i do dva alkoholna pića u toku dana za muškarce) (145,146,147).

Preporuke na *nedeljnom nivou* odnose se na raznovrsne namirnice kako biljnog tako i životinjskog porekla, prevashodno kao dobre izvore proteina. Tradicionalna mediteranska ishrana ne preporučuje konzumiranje namirnica životinjskog porekla kao dominantnih izvora proteina, već ih prevashodno uvodi u umerenim količinama zbog raznolikosti ukusa.

- Ribe i školjkaši: (dve ili više porcija nedeljno), bela živinska mesa (do dve porcije) i jaja (dve do četiri porcije nedeljno) smatraju se dobrim izvorima proteina. Obezbeđuju značajne količine proteina visoke biološke iskoristljivosti. Ribe i školjkaši predstavljaju izvore dobrih masnoća, njihovo konzumiranje smanjuje rizik za nastanak KVB, a takođe, imaju izražena antiinflamatorna svojstva zahvaljujući sadržaju masnih kiselina dugih lanaca n-3 PNMK (148);
- Crvena mesa: preporuke ograničavaju unos ove grupe namirnica na najviše dve porcije na nedeljnom nivou i to prevashodno mesa bez prisutnih vidljivih masnoća (tzv. mršava mesa). Mesne prerađevine se prema preporukama piramide mediteranske ishrane ograničavaju na najviše jednu porciju na nedeljnom nivou (149);
- Mahunarke (leguminoze): i njihova kombinacija sa žitaricama predstavljaju dobar izvor proteina biljnog porekla i preporučuje se njihov unos više od dva puta nedeljno. S obzirom na činjenicu da predstavljaju dobre izvore proteina i imaju povoljan sastav masnoća, preporučuju se kao zamena mesu;
- Krompir: kao namirnica koja se tradicionalno konzumira, često i u velikim količinama, preporučuje se da se konzumira najviše tri puta nedeljno. Ograničenje

unosa krompira, u vezi je sa visokim glikemijskim indeksom koji poseduje (upravo iz tog razloga značajan je i način pripreme ove namirnice) (150).

Tradicionalno, u vrhu svake piramide ishrane, pa i piramide mediteranske ishrane nalaze se namirnice čije je konzumiranje poželjno maksimalno ograničiti u ishrani (136). Prema preporukama piramide mediteranske ishrane *povremeno* se preporučuje unos namirnica koje sadrže značajne količine prostih šećera i vidljivih masnoća. Drugim rečima, slatkiše, zaslađene bezalkoholne napitke i različite vidljive masnoće potrebno je ograničiti i retko konzumirati jer predstavljaju hranu izuzetno visoke energetske gustine a niske hranljive vrednosti (37).

Poštovanje principa MNI i kreiranje preporuka zbog evidentnih zdravstvenih koristi koje takav način ishrane i stil života ima nesumnjivo je globalni cilj. Implementacija ovih preporuka u različitim kulturnim i socio-ekonomskim okruženjima od suštinskog je značaja za prihvatanje i održivost, uz izuzetno važno očuvanje kulturnog nasleđa zajednice.

Svrha ovih preporuka, jeste da se podstakne na dijalog svih zainteresovanih strana (naučnika, eksperata u oblasti hrane i ishrane, poljoprivrede i zaštite životne sredine, antropologa, sociologa, specijalista u javnom zdravlju) kako bi se dale prihvatljive preporuke MNI namenjene za neprofitnu, široku upotrebu i promociju bez ograničenja (151).

1.5.3 Mediteranski način ishrane i akutni koronarni sindrom

Prema dostupnim literaturnim podacima, MNI ima ulogu u očuvanju zdravlja ljudi, što se ispoljava u vidu smanjenja rizika za nastanak i razvoj velikog broja hroničnih bolesti (152). Podatak da prevalencija kardiovaskularnih oboljenja varira od 2-10 % u južnim delovima do 10-18 % u severnim delovima Evrope, navela je naučnike da tragaju za

razlogom i zaštitnim uticajima kojima su izloženi stanovnici Mediterana (153). Nakon velikog broja sprovedenih istraživanja, izvedeni su zaključci da se ove razlike mogu objasniti razlikama u nutritivnim navikama posmatranih populacionih grupa, posebno razlikama u unosu ZMK i flavonoida (153). Sve je više rezultata dobro postavljenih randomiziranih studija koje sugerišu da je MNI značajan u smanjenju rizika za nastanak bolesti povezanih sa hroničnom zapaljenjem (uključujući metabolički sindrom i aterosklerozu), malignih bolesti različitih lokalizacija, dijabetesa, gojaznosti, bolesti pluća i poremećaja u kognitivnom funkcionisanju (153). Zastupljenost elemenata MNI u ishrani povezuje se sa sekrecijom antiinflamatornih citokina, antioksidativnih ćelijskih i cirkulišućih biomarkera, kao i sa regulisanjem polimorfizama gena uključenih u proces ateroskleroze (153).

Jedna od metoda za utvrđivanje povezanosti MNI i HB jeste određivanje i praćenje pridržavanja MNI u populaciji. Zbog relativno jednostavnog sprovođenja ovih studija (u kojima se stepen pridržavanja principima MNI procenjuje upotrebom jednostavnih scoring sistema) broj naučnih publikacija koje ispituju povezanost pridržavanja principa MNI i nastanka i razvoja različitih hroničnih bolesti od sredine 80-tih godina do danas porastao sa desetak na nekoliko stotina na godišnjem nivou (154). Ono što je takođe značajno jeste da se ovakva istraživanja mogu koristiti kako u studijama primarne, tako i studijama sekundarne prevencije bolesti kardiovaskularnog sistema (154).

Naučna javnost je prepoznala značaj i potrebu za sprovođenjem kliničkih i longitudinalnih epidemioloških istraživanja na ovu temu kako bi se pružile čvrste, na nauci zasnovane preporuke, u svrhu očuvanja zdravlja i prevencije bolesti koje najviše opterećuju zdravstveni sistem savremenog društva (154).

Sveobuhvatni MNI, kao i pojedinačni elementi MNI pokazuju snažan uticaj na major faktore rizika za nastanak AKS (155). Rezultati brojnih istraživanja pokazali su da je

konzumiranje maslinovog ulja, kao i proteina biljnog porekla u negativnoj korelaciji sa incidencijom hipertenzije u posmatranoj populaciji (156). Pridržavanje MNI pokazalo je statistički značajnu negativnu korelaciju sa porastom telesne mase u populaciji (157). Negativnu korelaciju sa porastom telesne mase u populaciji pokazalo je i svakodnevno konzumiranje orašastih plodova (158).

Istraživanja sprovedena među populacijom pod povećanim rizikom za nastanak AKS pokazala su veću korist na poboljšanje major faktora rizika za nastanak AKS u populaciji koja se hranila poštujući principe MNI u odnosu na kontrolnu populacionu grupu koja je bila na režimu ishrane sa smanjenim sadržajem masnoća. (159,160).

Bolja komplijansa MNI u vezi je sa smanjenjem ukupnog mortaliteta u populaciji (161). Rezultati istraživanja grčkih naučnika su pokazali da postoji snažna, negativna korelacija između pridržavanja principa MNI i specifičnog mortaliteta od AKS i od malignih bolesti (162).

Skorija istraživanja baziraju se na ispitivanju zaštitnog potencijala MNI u sekundarnoj prevenciji KVB. Prema rezultatima nekoliko do sada sprovedenih velikih randomiziranih longitudinalnih studija rizik za ponovljen AIM može biti smanjen za čak 50-70 % u populaciji ispitanika koja se hrani po principima MNI (6,163).

Patofiziološki mehanizmi korisnog delovanja MNI na kardiovaskularno zdravlje mogu se objasniti činjenicom da se MNI obezbeđuje značajan unos MNMK, prevashodno iz maslinovog ulja, nizak unos ZMK, visok unos složenih UH prevashodno iz leguminoza i visok unos dijetnih vlakana, uglavnom iz voća i povrća (128). Ukupan unos masnoća može biti visok (oko 40 % od ukupnog dnevnog energetskeg unosa) ali odnos MNMK prema ZMK smatra se mora biti bar 2:1 (128). Visok unos povrća i voća, pahuljica i maslinovog ulja garantuje dovoljan unos β -karotena, vitamina C i E, polifenola i drugih važnih

zaštitnih elemenata, koji se smatraju odgovornim za korisne efekte na zdravlje čoveka (128).

1.5.4 Skor sistemi za utvrđivanje pridržavanja principa MNI

U prošlosti su se brojna istraživanja bavila procenom uticaja pojedinačnih nutrijenata na zdravlje. S obzirom na to da ljudi u ishrani koriste hranu kao kombinaciju različitih vrsta namirnica, pažnja skorijih istraživanja je više usmerena ka ispitivanju uticaja celokupnog načina ili obrasca ishrane u prevenciji bolesti (164).

Formiranje nutritivnih stavova i preporuka nije moguće bez sprovođenja nutritivnih istraživanja. Ispitivanjem unosa pojedinih vrsta i grupa namirnica u populaciji stiče se uvid u način ishrane što je važno s aspekta sagledavanja veze između načina ishrane i zdravlja ili pojave bolesti (165). U literaturi su opisane brojne metode za procenu kvaliteta ishrane. Podaci dobijeni nutritivnim ispitivanjima omogućavaju uvid u navike u ishrani pojedinaca, pojedinih populacionih grupa ili cele populacije (165). Ovakvim istraživanjima moguće je proceniti kvalitet ishrane na osnovu podataka o vrsti namirnica koje se konzumiraju, obliku u kom se konzumiraju, količini i veličini porcije i učestalosti njihovog konzumiranja. Ova istraživanja takođe uzimaju u obzir i odlike populacije koju ispituju (deca, trudnice, odrasla populacija, stare osobe), kao i uticaj geografskih i socio-demografskih prilika (165). U našoj zemlji nedostaju ovi podaci, jer je detaljno sprovođenje ispitivanja ishrane u populaciji (engl *dietary survey*) putem prospektivnih i retrospektivnih metoda skupo ukoliko se radi na reprezentativnom uzorku populacije, i zahteva brojne resurse.

Procena pridržavanja principa MNI vrši se na osnovu nekoliko do sada predloženih skor sistema. Do danas su predstavljeni skor sistemi sa različitim rasponom skale. Veći skor (broj bodova) znači veću zastupljenost elemenata MNI u ishrani pojedinca (166,167).

Prvi predstavljeni skor sistemi imali su mali raspon skale (0-9 ili 0-14) što može dovesti u pitanje osetljivost metode za procenu stepena zastupljenosti elemenata MNI, jer se smatra da ovakvi skorovi imaju manju mogućnost da registruju varijabilnost u stepenu zastupljenosti elemenata MNI (168). Takođe, smatra se da ovakvi skorovi imaju manju sposobnost predviđanja krajnjeg ishoda jer se radi o binarnim, a ne o kontinualnim vrednostima. Iz tog razloga su od strane naučnika predloženi skor sistemi sa većim rasponom skale (0-55 ili 0-100) (167,168).

Dva u literaturi najčešće korištena skor sistema su Mediteranski skor ishrane (engl. *Mediterranean dietary score* - MDS) i Skor mediteranske ishrane (*MedDiet* skor).

Mediteranski skor ishrane (MDS) je prvi skor predstavljen od strane grčkih naučnika *Trichopoulou* i saradnika 1995. godine (169) Originalno je sadržao 6 pozitivnih (komponenti iz ishrane koje unapređuju zdravlje) i dve negativne komponente ishrane. Ovaj skor je bio široko u upotrebi od strane brojnih istraživača, posebno nakon što je posle određenog vremena pretrpeo manje izmene (dodatkom još jedne pozitivne komponente u ishrani, ribe). MDS sadrži skalu raspona od 0 do 9. Pridržavanje principa MNI procenjuje se praćenjem navika u ishrani tokom poslednjih godinu dana primenom MDS. Prati se učestalost konzumiranja ukupno devet kategorija namirnica i poredi sa utvrđenom vrednosti medijane u populaciji koja se ispituje. Ukoliko je unos grupa namirnica čije je konzumiranje poželjno (u skladu sa principima MNI) iznad medijane, dodeljuje se vrednost 1, odnosno, ukoliko je unos manji od medijane u populaciji, dodeljuje se vrednost 0. Za one namirnice čiji se unos smatra nepoželjnim, vrednost 0 se dodeljuje ukoliko je unos iznad medijane u populaciji, a vrednost 1 ukoliko je unos ispod medijane (170). Dalje prilagođavanje skora je izvršeno od strane njegovih autora kako bi on bio prikladan za upotrebu i u populacijama koje ne pripadaju mediteranskoj regiji i tradicionalno imaju zastupljene drugačije navike i namirnice u ishrani. Glavna razlika u odnosu na prethodno

predložen skor bila je uključivanje komponente PNMK u skor. MNMK u mediteranskom regionu dominantno potiču iz maslinovog ulja, dok u ishrani stanovništva nemediteranskog područja potiču iz manje poželjnih nutritivnih izvora (170).

Skor mediteranske ishrane (*MedDiet* skor), takođe je predložen od strane grčkih naučnika, *Panagiotakos* i saradnika (171). Ovaj skor predlaže veliki raspon skale 0-55 u kojoj su sadržane sve bitne karakteristike MNI. *MedDiet* skor procenjuje učestalost konzumiranja ukupno 11 karakterističnih grupa namirnica, tradicionalno zastupljenih u MNI: nerafinisanih žitarica (tamnog hleba, tamnih testenina, nerafinisanog pirinča i drugih žitarica), voća, povrća, leguminoza, krompira, ribe, mesa i mesnih prerađevina, živine, punomasnih mlečnih proizvoda (sira, jogurta, mleka), maslinovog ulja i unos alkohola. Sa izuzetkom alkohola i namirnica koje nisu karakteristične za MNI za koje se koristi opadajuća skala vrednosti od 5 do 0, za sve ostale namirnice koristi se rastuća skala, vrednosti od 0 do 5. Dobijeni skor može biti u rasponu od 0-55. Više vrednosti skora ukazuju na veću zastupljenost elemenata MNI, odnosno da se pojedinac u većoj meri pridržava principa MNI (166,168).

Vremenom su se pored izmena skor sistema koje su načinili sami autori pojavile i izmene od strane drugih istraživača, koji su na taj način prilagođavali skor sisteme u odnosu na specifičnosti populacije i geografskog područja u kojima su sprovodili istraživanja. Takođe, brojni istraživači predložili su u svojim istraživanjima i sopstvene modele. Uporedan prikaz nekoliko najčešće korištenih skor sistema prikazan je u Tabeli 3 (172).

Tabela 3 Indeksi koji procenjuju stepen pridržavanja MNI – uporedni prikaz

	Populacija istraživanja	Poželjan unos	Nepoželjan unos	Formula za izračunavanje ukupnog skora	Raspon skale	Razmatranje ukupnog energetskeg unosa	Broj studija koji je model prilagodio/modifikovao
MDS (Trichopoulou)*	Stanovnici 3 sela u Grčkoj (1995.)	1. Odnos MNMK/ZMK 2. Umeren unos alkohola 3. Leguminoze (g/dan) 4. Žitarice, hleb i krompir (g/dan) 5. Voće i orašasti plodovi (g/d) 6. Povrće (g/dan)		Sabiranje svih pozitivnih vrednosti (ukoliko je unos veći od medijane za pol specifične za namirnice iz grupe „poželjan unos“ dodeljuje se vrednost 1, ili vrednost 0 ukoliko je unos manji. Namirnicama iz grupa „nepoželjan unos“ dodeljuje se vrednost 0, ukoliko je unos veći od medijane specifične za pol ili vrednost 1 ukoliko je unos manji).	0-8	Unos prilagođen na 2000kcal (žene) i 2500kcal (muškarce)	6
	Revidiran EPIC studija u Grčkoj (2003.)	1. Riba 2. Definisan umeren unos alkohola (g/dan) (10-50g alkohola/dan za muškarce i 5-25g alkohola/dan za žene)	1. Crvena mesa i piletina (g/dan) 2. Mlečni proizvodi		0-9	Prilagođeno u odnosu na indeks energetske potrošnje	70
	Modifikovan EPIC studija starije populacije u 10 zemalja (2005.)	1. (PNMK+MNMK)/ZMK 2. Voće nije uključivalo orašaste plodove			0-9	Prilagođen energetskeg unosu	10

*MDS – Trichopoulou, *Mediterranean dietary score* (Mediterranski skor ishrane) predstavljen od strane Trichopoulou et al. (173)

	Populacija istraživanja	Poželjan unos	Nepoželjan unos	Formula za izračunavanje ukupnog skora	Raspon skale	Razmatranje ukupnog energetskeg unosa	Broj studija koji je model prilagodio/modificirao
MedDiet skor (Panagiotakos)**	ATTICA, Grčka	1. Maslinovo ulje 2. Umeren unos alkohola 3. Leguminoze 4. Nerafinisane žitarice 5. Voće 6. Povrće 7. Riba 8. Krompir	1. Crvena mesa i mesne prerađevine 2. Piletina 3. Punomasni mlečni proizvodi	Skala raspona za svaku kategoriju namirnica iznosi od 0 do 5 za unos poželjnih namirnica i reverzna skala od 5 do 0 za unos nepoželjnih namirnica) vrednosti od 0 do 5 su dodeljeni namirnicama u odnosu na njihov položaj u piramidi mediteranske ishrane i u odnosu na poželjan unos u smislu količine i učestalosti.	0-55	Ne	11

**MedDiet skor – Panagiotakos, *diet score* (Skor mediteranske ishrane) predstavljen od strane Panagiotakos et al. (172)

	Populacija istraživanja	Poželjan unos	Nepoželjan unos	Formula za izračunavanje ukupnog skora	Raspon skale	Razmatranje ukupnog energetskeg unosa	Broj studija koji je model prilagodio/modifikovao	
	MAI (Alberti Fidanza)***	Različita područja Italije	<ol style="list-style-type: none"> 1. Biljna ulja 2. Crveno vino 3. Leguminoze 4. Pahuljice 5. Voće 6. Povrće 7. Riba 8. Hleb 9. Krompir 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mleko 2. Sir 3. Jaja 4. Životinjske masnoće 5. Margarin 6. Slatki bezalkoholni napici 7. Torte 8. Pite i kolači 9. Konzumni šećer 	Količnik zbira procenata od ukupnog energetskeg unosa hrane tipične za mediteransku ishranu i zbira procenata od ukupnog energetskeg unosa hrane netipične za mediteransku ishranu	Nije predložen konačna skala, veće vrednosti ukazuju na bolju komplijansu (normalna: 4-8)	Unos iskazan kao % od ukupnog energetskeg unosa	6

*** MAI – Alberti Fidanza, *Mediterranean adequacy index* (Mediteranski indeks adekvatnosti), predstavljen od strane Alberti Fidanza et al. (174)

	Populacija istraživanja	Poželjan unos	Nepoželjan unos	Formula za izračunavanje ukupnog skora	Raspon skale	Razmatranje ukupnog energetskeg unosa	Broj studija koji je model prilagodio/modifikovao
MDQI (Scali)****	Nasumično odabrana populacija južne Francuske	1. Maslinovo ulje 2. Nerafinisane žitarice 3. Voće i povrće 4. Riba	1. Meso 2. Holesterol 3. %ZMK	Svaka stavka je kategorizovana u tercilima i bodovana od 1 do 3. Veća potrošnja poželjnih namirnica se boduje sa 1, umerena potrošnja sa 2 a najniža potrošnja sa 3, najveća potrošnja nepoželjnih namirnica se boduje sa 3, umerena potrošnja sa 2 i najniža potrošnja sa 1. Sedam dodeljenih bodova se sabira. Što je niža MDQI – Scali vrednost pridržavanje MNI je veće	0-14 (niže vrednosti ukazuju na bolje pridržavanje MNI)	Upotrebljen samo %ZMK u ukupnom energetskeg unosu	1

****MDQI – Scali, *Mediterranean diet quality index* (Indeks kvaliteta mediteranske ishrane), predstavljen od strane Scali et al. (175)

	Populacija istraživanja	Poželjan unos	Nepoželjan unos	Formula za izračunavanje ukupnog skora	Raspon skale	Razmatranje ukupnog energetskeg unosa	Broj studija koji je model prilagodio/modifikovao
		1. MNMK/ZMK 2. Umeren unos alkohola u toku dana (muškarci 30g, žene 20g) 3. Leguminoze 4. Žitarice (uljučujući hleb i krompir) 5. Voće 6. Povrće	1. Meso i mesne prerađevine 2. Mleko i mlečni proizvodi 3. TMK	Za umeren u nos alkohola preračun je upotrebljen kako bi se najpoželjnijim vrednostima smatrao unos od 30g za muškarce i 20g za žene, a nižim vrednostima iskazao unos ukoliko je dnevni unos značajno manji od navedenog ili veći od navedenog. Sve komponente su standardizovane z – skorom i zatim sabrane (oduzimenjem negativnih vrednosti za nepoželjne namirnice) i pretvorene u procenat pridržavanja MNI.	0-100	Energetski prilagođen unos za svaku komponentu izuzev alkohola.	1

*****MDP – Sanchez – Villegas, *Mediterranean dietary pattern* (Obrazac mediteranske ishrane), predstavljen od strane Sanchez – Villegas et al. (176)

	Populacija istraživanja	Poželjan unos	Nepoželjan unos	Formula za izračunavanje ukupnog skora	Raspon skale	Razmatranje ukupnog energetskeg unosa	Broj studija koji je model prilagodio/modifikovao
		1. Maslinovo ulje (isključivo)	1. Slatkiši: 3 porcije/nedeljno	Dalje prilagođavanje se vrši na osnovu udela u ukupnom energetskeg unosu namirnica tipičnih za MNI.	0-100	Bodovanje za svaku stavku je izvršeno ocenama 0 do 10, u odnosu na poželjan unos i preporuke mediteranske piramide ishrane.	5
		2. Umeren unos alkohola (3 čaše vina/dan za muškarce, 1,5 čaša vina za žene)	2. Meso 1 porcija/nedeljno				
		3. Povrće 6 porcija/dan,	3. Krompir i ostalo skrobno korenje 3 porcije/nedeljno				
		4. Voće: 3 porcije/dan					
		5. Leguminoze, masline i orašasti plodovi: 4 porcije/nedeljno					
		6. Celo zrno žitarica: 8 porcija/dan	4. Jaja: 3 porcije/nedeljno				
		7. Mlečni proizvodi 2 porcije/dan					
		8. Riba: 6 porcija/nedeljno					
		9. Živinsko meso 4 porcije/nedeljno					
	MSDPS (Rumawas)***** *	Framngamska studija potomaka (2009.)					

*****MSDPS – Rumawas, *Mediterranean-style dietary pattern score* (Skor mediteranskog obrasca ishrane) predstavljen od strane Rumawas et al. (173)

Kao što je ranije napomenuto, nedovoljno je istraživanja sprovedenih u populaciji stanovništva Republike Srbije koji bi nam pružili informacije o zastupljenosti elemenata MNI u ishrani našeg stanovništva. Procena MNI bila je predmet istraživanja malog broja studija (uglavnom multicentričnih) koje su obuhvatile i našu populaciju. U nekima od njih su za procenu stepena pridržavanja MNI istraživači koristili različite skor sisteme. U studiji na adolescentima korišten je Indeks kvaliteta mediteranske ishrane za decu (engl. *Mediterranean Diet Quality Index for children*) (134), dok je u studiji koja se bavila uspostavljanjem veze između pojave gestacijskog dijabetesa i mediteranskog načina ishrane kao instrument istraživanja korišten Indeks mediteranske ishrane (engl. *Mediterranean Diet Index*) (177). U našoj zemlji nedostaju podaci istraživanja koji su sprovedeni u opštoj populaciji, u populaciji osoba sa određenim zdravstvenim problemima u kojima bismo mogli uspostaviti uzročno-posledičnu vezu između MNI i očuvanja zdravlja i težine manifestacija određenih bolesti.

Nedostatak sličnih istraživanja u našoj zemlji bio je motiv za odabir teme ove doktorske disertacije. Podaci zdravstvene statistike u našoj zemlji opredelili su nas da fokus istraživanja stavimo na populaciju ispitanika obolelih od AKS i populaciju koja je pod povećanim rizikom za nastanak KVB, tj onih kod kojih je utvrđeno prisustvo bar jednog major faktora rizika. Konačno, pozivajući se na dostupne podatke brojnih istraživanja koji svedoče zaštitnoj ulozi MNI u nastanku brojnih hroničnih bolesti, ovim istraživanjem pokušali smo doći do odgovora da li MNI može biti ključni zaštitni faktor u nastanku AKS, ali i ključni zaštitni faktor u težini manifestacija AKS kod već obolelih.

2 Ciljevi istraživanja

1. Utvrditi vrednost *MedDiet* skora u grupi ispitanika sa akutnim koronarnim sindromom i ispitanika koji su pod povećanim rizikom za razvoj kardiovaskularnih bolesti (bez klinički manifestne koronarne bolesti).
2. Utvrditi da li postoji statistički značajna razlika u vrednostima biohemijskih faktora rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti između dve grupe ispitanika (ispitanici sa akutnim koronarnim sindromom i ispitanici sa povećanim rizikom za razvoj kardiovaskularnih bolesti bez klinički manifestne koronarne bolesti) u odnosu na utvrđenu vrednost *MedDiet* skora.
3. Utvrditi da li postoji statistički značajna razlika u vrednostima kliničkih faktora rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti između dve grupe ispitanika (ispitanici sa akutnim koronarnim sindromom i ispitanici sa povećanim rizikom za razvoj kardiovaskularnih bolesti bez klinički manifestne koronarne bolesti) u odnosu na utvrđenu vrednost *MedDiet* skora.
4. Utvrditi graničnu vrednost (*cut-off*) *MedDiet* skora između poželjnog i rizičnog načina ishrane za nastanak akutnog koronarnog sindroma.

3 Hipoteze istraživanja

1. Ispitanici sa akutnim koronarnim sindromom imaju niže vrednosti *MedDiet* skora u odnosu na ispitanike koji su pod povećanim rizikom za razvoj kardiovaskularnih bolesti (bez klinički manifestne koronarne bolesti).
2. Postoji statistički značajna razlika u vrednostima biohemijskih faktora rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti između dve grupe ispitanika (ispitanici sa akutnim koronarnim sindromom i ispitanici sa povećanim rizikom za razvoj kardiovaskularnih bolesti bez klinički manifestne koronarne bolesti) u odnosu na utvrđenu vrednost *MedDiet* skora.
3. Postoji statistički značajna razlika u vrednostima kliničkih faktora rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti između dve grupe ispitanika (ispitanici sa akutnim koronarnim sindromom i ispitanici sa povećanim rizikom za razvoj kardiovaskularnih bolesti bez klinički manifestne koronarne bolesti) u odnosu na utvrđenu vrednost *MedDiet* skora.
4. Određena vrednost *MedDiet* skora predstavlja graničnu vrednost (*cut-off*) između zaštitnog i rizičnog načina ishrane za nastanak akutne koronarne bolesti.

4 Materijal i metode

4.1 Dizajn istraživanja i konstrukcija uzorka

Istraživanje je sprovedeno kao analitička studija preseka u kojoj su se podaci prikupljali konsektivno za posebno odabrane dve grupe ispitanika. U istraživanje je ukupno uključeno $n=294$ odraslih ispitanika (146 žena i 148 muškaraca), starosti od 30 do 82 godina. Istraživanje je sprovedeno u vremenskom periodu od 07.02.2016. godine do 16.03.2017. godine.

Grupa I ispitanika (u daljem tekstu grupa AKS): obuhvatila je ispitanike sa dijagnostikovanim AKS (akutni infarkt miokarda sa ili bez elevacije ST segmenta i nestabilnom anginom pektoris) koji su hospitalizovani u Institutu za kardiovaskularne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici na Klinici za kardiologiju.

Grupa II ispitanika (u daljem tekstu grupa bez AKS): obuhvatila je ispitanike sa prisutnim najmanje jednim faktorom rizika za razvoj KVB, bez klinički manifestne koronarne bolesti koji su se javili u Savetovalište za pravilnu ishranu, Instituta za javno zdravlje Vojvodine u Novom Sadu. Kod ispitanika bez AKS je utvrđeno prisustvo bar jednog od sledećih faktora rizika za razvoj KVB: gojaznost, hipertenzija, povišena glikemija našte ili dijabetes melitus, hiperlipoproteinemija, pušački staž, pozitivna porodična anamneza za KVB.

4.2 Kriterijumi za uključivanje, neuključivanje/isključivanje ispitanika iz studije

4.2.1 Kriterijumi za uključivanje ispitanika u studiju

1. Osobe starije od 18 godina;
2. Osobe sa AKS (hospitalizovani u Institutu za kardiovaskularne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici, Klinika za kardiologiju);
3. Osobe koje su se javile u Savetovalište za pravilnu ishranu Instituta za javno zdravlje Vojvodine u Novom Sadu, kod kojih je utvrđeno prisustvo najmanje jednog faktora rizika za razvoj KVB, bez klinički manifestne koronarne bolesti;
4. Osobe koje nisu menjale način ishrane i stil života u poslednjih 6 meseci, (samoinicijativno ili prema savetu zdravstvenih profesionalaca usled posledica drugih oboljenja) koje nisu izgubile na telesnoj masi (više od 2kg)).

4.2.2 Kriterijumi za neuključivanje u studiju

1. Osobe mlađe od 18 godina;
2. Osobe koje su promenile način ishrane i stil života u poslednjih 6 meseci (samoinicijativno ili prema savetu zdravstvenih profesionalaca usled posledica drugih oboljenja);
3. Osobe koje su bile na programu redukcije telesne mase (toleriše se gubitak od 2kg) u poslednjih 6 meseci;
4. Trudnice, dojilje;
5. U grupi ispitanika bez AKS prisustvo sledećih karakteristika na EKG-u kao posledica ranije neme ishemije srčanog mišića: prisustvo patološkog Q zupca u EKG-u,

značajna elevacija ili denivelacija ST segmenta, inverzan T talas i prisustvo ventrikularnih ekstrasistola.

4.2.3 Kriterijumi za isključivanje iz studije

1. Bilo koji razlog medicinske ili nemedicinske prirode koji bi, po oceni istraživača mogao imati uticaja na relevantnost istraživanja.

4.3 Protokol za prikupljanje podataka:

Prikupljanje podataka za obe grupe ispitanika:

- Antropometrijska merenja: merenje telesne visine, telesne mase, sa izračunavanjem indeksa telesne mase prema utvrđenoj metodologiji (178,179);
- Merenje arterijskog krvnog pritiska prema utvrđenoj metodologiji (180,181);
- Biohemijske analize:
 - lipidski status;
 - glikemija našte;
- Elektrokardiogram - upotrebom 12 – kanalnog elektrokardiograma (EKG);
- Anketiranje upotrebom posebno pripremljenog upitnika od strane obučenog anketara. Upitnik se sastojao iz dva dela: *MedDiet* skora koji je preveden za potrebe ovog istraživanja i dela koji se odnosio na socio-demografske podatke o ispitaniku (pol, uzrast, stručna sprema i bračno stanje), pozitivna porodična anamneza za KVB kod najbližih srodnika, navike (pušački staž), promene u načinu ishrane u poslednjih 6 meseci i promene u telesnoj masi u poslednjih 6 meseci (gubitak više od 2 kg).
- Prikupljanje podataka za grupu AKS podrazumevao je još i:

- Biohemijske analize: vrednosti biomarkera srčane nekroze: troponina (cTn), kreatin fosfokinaza-CK, izoenzima CK-MB.

4.4 Način izbora, veličina i konstrukcija uzorka:

Uzimajući u obzir literaturne podatke o srednjoj vrednosti *MedDiet* skora za opisane grupe ispitanika (populacija sa AKS i populacija sa prisutnim najmanje jednim faktorom rizika za razvoj KVB, bez klinički manifestne koronarne bolesti), kao i standardne devijacije, urađena je procena potrebne veličine uzorka za ovo istraživanje (*POWER* analiza). Za snagu testa od 0,8 pri $p < 0,05$, određena je potrebna minimalna veličina uzorka od 140 ispitanika po definisanoj grupi, ukupno 280 ispitanika.

Ispitanici su se konsektivno regrutovali među pacijentima koji su bili hospitalizovani u Institutu za kardiovaskularne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici, Klinika za kardiologiju, zbog AKS i pacijenti koji su se javljali na preglede u Savetovaništu za pravilnu ishranu Instituta za javno zdravlje Vojvodine u Novom Sadu.

Ispitanici su bili informisani o svrsi istraživanja i pre uključivanja u istraživanje su potpisali informisanu saglasnost.

4.5 Mesto, vreme i postupak eksperimentalnog istraživanja:

4.5.1 Mesto istraživanja

Institut za kardiovaskularne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici, Klinika za kardiologiju (antropometrijska merenja, merenje krvnog pritiska, prikupljanje podataka o prisutnim faktorima rizika za razvoj KVB, EKG, popunjavanje anketnog upitnika,

prikupljanje podataka vrednosti biomarkera srčane nekroze: troponina (cTn), kreatin fosfokinaza-CK, izoenzima CK-MB).

Institut za javno zdravlje Vojvodine – Savetovalište za pravilnu ishranu (antropometrijska merenja, merenje krvnog pritiska, prikupljanje podataka o prisutnim faktorima rizika za razvoj KVB, EKG, popunjavanje anketnog upitnika).

4.5.2 Vreme istraživanja

Istraživanje je sprovedeno u periodu od 07.02.2016. godine do 16.03.2017. godine. U Institutu za kardiovaskularne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici istraživanje je sprovedeno je u periodu od 07.02.2016. do 04.05.2016. godine. U Institutu za javno zdravlje Vojvodine istraživanje je sprovedeno u periodu od 29.02.2016. do 16.03.2017. godine.

4.5.3 Postupak istraživanja

Glavni istraživač je sproveo jednodnevnu obuku saradnika koji su učestvovali na sprovođenju istraživanja. Detaljno je predstavljen protokol istraživanja i metodologija kojom se sprovodi istraživanje kako bi se postupak ujednačio i izbegle eventualne pristrasnosti prilikom prikupljanja podataka. Glavni istraživač je sprovodio svakodnevnu kontrolu protokola i procedure rada. U istraživanju su učestvovala dva lekara i dve medicinske sestre, kao i laboratorijski tehničari i nadležni biohemičari biohemijskih laboratorija u Institutu za kardiovaskularne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici i u Institutu za javno zdravlje Vojvodine. Istraživači su proveravali kriterijume za uključivanje u studiju svakog od potencijalnih ispitanika i ukratko pružali informacije ispitanicima o osnovnim informacijama u vezi sa istraživanjem. Nakon što je istraživač utvrdio da postoje uslovi za uključivanje ispitanika u studiju pristupalo se prikupljanju podataka. Svakom ispitaniku je dodeljen broj protokola kojim je označen upitnik koji je popunjavao glavni istraživač, laboratorijski nalazi

istog ispitanika kao i antropometrijska merenja koja su sprovedena. Broj protokola je služio za identifikaciju svakog pojedinačnog ispitanika i unošenje podataka, u za potrebe ovog istraživanja, posebno kreiranu bazu podataka (*Excel* baza).

Niko od učesnika (ni ispitanici ni istraživači) nije dobio posebnu materijalnu nadoknadu za učešće u sprovedenom istraživanju.

4.6 Primenjene metode

4.6.1 Antropometrijska ispitivanja

U toku istraživanja izvršena su antropometrijska merenja svih učesnika u studiji. Tom prilikom sprovedena su merenja telesne visine i telesne mase. Na osnovu dobijenih rezultata izvršenih merenja izračunata je vrednost indeksa telesne mase (BMI, *engl. Body Mass Index*).

4.6.2 Merenje telesne visine

Telesna visina (TV) merena je fiksnim visinometrom u jutarnjim satima, vrednosti su očitavane na najbližih 0,1 cm. Merenje telesne visine ispitanika sprovedeno je na standardnom, uredno etaloniranom visinomeru bez obuće sa sastavljenim petama i blago raširenim prstima na nogama. Položaj tela prilikom merenja telesne visine je bio takav da su pete, lopatice i potiljak ispitanika postavljeni u istoj ravni. Glava ispitanika je bila postavljena u položaju tako da je zamišljena linija (tzv. Frankfurtska linija) koja se pruža od donje ivice orbite do otvora spoljašnjeg ušnog kanala bila u horizontalnom položaju (178,179).

4.6.3 Merenje telesne mase

Telesna masa (TM) je merena uredno etaloniranom decimalnom vagom, sa preciznošću 0,1 kg, u jutarnjim satima pre prvog obroka, nakon pražnjenja mokraćne bešike i

creva. TM ispitanicima je merena bez odeće (ispitanici hospitalizovani u Institutu za kardiovaskularne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici mereni su u donjem vešu). Ispitanici mereni u Savetovalištu za ishranu, Instituta za javno zdravlje Vojvodine su mereni u odeći, pri čemu je korekcija izvršena tako što je od izmerene TM oduzet 1kg (178,179).

4.6.4 Izračunavanje indeksa telesne mase (BMI)

Za procenu stanja ishranjenosti ispitanika korišten je BMI. BMI predstavlja jednostavan indeks koji se koristi za klasifikaciju stanja ishranjenosti odraslih osoba. On se izračunava direktno, koristeći vrednosti dobijene merenjem telesne visine i telesne mase ispitanika. Prema definiciji BMI predstavlja količnik telesne mase ispitanika iskazane u kilogramima i kvadrata telesne visine ispitanika iskazane u metrima prema sledećoj formuli: $(\text{BMI}=\text{TM}[\text{kg}]/\text{TV}^2[\text{m}^2])$.

Interpretacija rezultata izvršena je u odnosu na sledeće referentne vrednosti predstavljene u Tabeli 4:

Tabela 4 Klasifikacija stanja ishranjenosti odrasle populacije u odnosu na vrednosti BMI

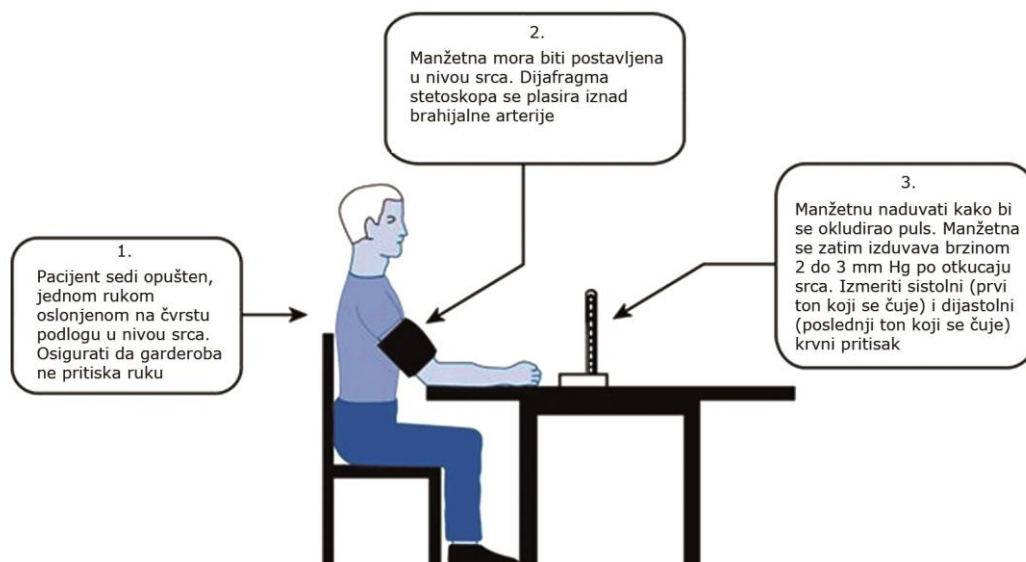
<i>Kategorija ishranjenosti</i>	<i>BMI</i>
<i>III stepen pothranjenosti</i>	<i><16</i>
<i>II stepen pothranjenosti</i>	<i>16-16,99</i>
<i>I stepen pothranjenosti</i>	<i>17-18,49</i>
<i>Fiziološka uhranjenost</i>	<i>18,5-24,99</i>
<i>Prekomerna telesna masa</i>	<i>25-29,99</i>
<i>I stepen gojaznosti</i>	<i>30-34,99</i>
<i>II stepen gojaznosti</i>	<i>35-39,99</i>
<i>III stepen gojaznosti</i>	<i>≥40</i>

Izvor: preuzeto i prilagođeno iz WHO, 2000 (182).

4.6.5 Merenje arterijskog krvnog pritiska

Arterijski krvni pritisak je za potrebe ovog istraživanja meren živinim manometrom pri čemu je korištena auskultatorna tehnika (181). Svim ispitanicima u studiji arterijski krvni pritisak je izmeren upotrebom kalibrisanog aparata (*Diplomat Riester*) i standardnim

stetoskopom za auskultaciju (*Riester-Duplex, Germany*). Za potrebe istraživanja korištena je standardna manžetna veličine 12x26cm (koja se prema Britanskom udruženju za hipertenziju koristi se za fiziološki uhranjene osobe) (183).



Slika 4 Postupak merenja arterijskog krvnog pritiska

Izvor: Preuzeto i prilagođeno iz *British Hypertension Society. Standardization of blood pressure measurement (183)*.

Postupak merenja arterijskog krvnog pritiska sprovodila je uvek ista osoba (U Institutu za javno zdravlje Vojvodine glavni istraživač, u Institutu za kardiovaskularne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici lekar istraživač). Tehnika merenja arterijskog krvnog pritiska bila je usaglašena sa preporukama navedenim u Nacionalnom vodiču dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje arterijske hipertenzije (180). Pre merenja arterijskog krvnog pritiska ispitanik je sedeo u miru najmanje 5 minuta. Ispitanik je sedeo opušten, naslonjen na stolicu, sa jednom rukom oslonjenom na čvrstu podlogu u nivou srca. Tehnika merenja sprovedena je na taj način što je manžetna naduvana do vrednosti najmanje 30 mmHg više od vrednosti sistolnog krvnog pritiska što je bilo procenjeno palpacijom

brahijalne ili radijalne arterije (od momenta nestanka pulsa), kako bi se izbegao fenomen auskultatornog zjapa. Merenje je obavljeno u tišini. Prilikom merenja arterijskog krvnog pritiska stetoskop je bio blago pritisnut iznad brahijalne arterije, manžetna je zatim izduvavana brzinom 2 do 3 mmHg po otkucaju srca. Vrednost sistolnog pritiska je očitavana u momentu kada se čuo prvi Korotkoffljev ton (I faza). Vrednost arterijskog krvnog pritiska na kojem se čuo poslednji Korotkoffljev ton (V faza) zabeležen je kao dijastolni krvni pritisak. Arterijski krvni pritisak je meren na obe ruke bar dva puta u razmaku od 3 minuta. Izračunata je srednja vrednost arterijskog krvnog pritiska na obe ruke, a zabeležena je veća vrednost.

Interpretacija rezultata izmerenih vrednosti arterijskog krvnog pritiska izvršena je u odnosu na preporuke Evropskog udruženja za hipertenziju i Evropskog udruženja kardiologa iz 2013. godine (Tabela 5) :

Tabela 5 Definicija i klasifikacija nivoa arterijskog krvnog pritiska (mmHg)

Kategorija	Sistolni		Dijastolni
<i>Optimalan</i>	<i><120</i>	<i>i</i>	<i><80</i>
<i>Fiziološki</i>	<i>120-129</i>	<i>i/ili</i>	<i>80-84</i>
<i>Visok fiziološki</i>	<i>130-139</i>	<i>i/ili</i>	<i>85-89</i>
<i>Hipertenzija I stepen</i>	<i>140-159</i>	<i>i/ili</i>	<i>90-99</i>
<i>Hipertenzija II stepen</i>	<i>160-179</i>	<i>i/ili</i>	<i>100-109</i>
<i>Hipertenzija III stepen</i>	<i>≥180</i>	<i>i/ili</i>	<i>≥110</i>
<i>Izolovana sistolna hipertenzija</i>	<i>≥140</i>	<i>i</i>	<i><90</i>

Izvor: preuzeto i prilagođeno iz *The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)* (184).

4.6.6 Biohemijske analize

Svim ispitanicima koji su učestvovali u studiji izvršene su sledeće biohemijske analize:

- Određivanje vrednosti glikemije našte;
- Određivanje lipidskog statusa.

Ispitanicima iz grupe bez AKS (koji su regrutovani za istraživanje u Savetovalištu za pravilnu ishranu Instituta za javno zdravlje Vojvodine) je dato posebno uputstvo kako da se pripreme pre vađenja krvi na biohemijske analize, dok su ispitanicima iz grupe AKS, koji su hospitalizovani u Institutu za kardiovaskularne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici, biohemijske analize urađene našte, jutro nakon prijema u bolnicu.

Navedene biohemijske analize izvršene su na aparatima: Biohemijski analizatori BIOSYSTEMS A 15 i SYSMEX XS-1000i.

Prema utvrđenom planu istraživanja, ispitanicima iz grupe AKS, hospitalizovanim u IKVBV urađene su i dodatne biohemijske analize:

- vrednosti biomarkera srčane nekroze: troponina (cTn), kreatin fosfokinaza-CK i izoenzima CK-MB.

Navedene biohemijske analize izvršene su na aparatu: Biotehnica BT 3500. U protokol o istraživanju zabeležene su najviše vrednosti biomarkera srčane nekroze koje su utvrđene u toku boravka ispitanika u jedinici intenzivne nege.

4.6.7 Elektrokardiografska ispitivanja

Elektrokardiografska ispitivanja sprovedena su upotrebom 12-kanalnog elektrokardiografa (EKG) kod svih ispitanika uključenih u studiju u cilju potvrde AKS (ispitanici iz grupe AKS) ili isključivanja AKS (ispitanici iz grupe bez AKS). EKG

predstavlja prvu liniju dijagnostikovanja AKS i preporuke su da se ova dijagnostička metoda sprovede unutar 10 minuta od prijema pacijenta u odeljenje intenzivne nege (185).

4.6.7.1 Kriterijumi za postavljanje dijagnoze AKS

1. **Akutni infarkt miokarda** koji se prema evropskim preporukama za dijagnostiku i lečenje iz 2017. godine definiše na osnovu sledećih kriterijuma:
 - Registrovanje porasta i/ili pada vrednosti srčanih biomarkera (poželjno srčanog troponina (cTn)) sa najmanje jednom vrednosti iznad 99-og percentila gornje referentne vrednosti i sa najmanje jednim od navedenog:
 - simptomi ishemije;
 - novonastala ili pretpostavljena novonastala značajna promena ST-segmenta-T-talasa (ST-T) ili novonastali blok leve grane;
 - razvoj patološkog Q zupca u EKG-u;
 - imidžing dokaz za novonastali gubitak vijabilnosti miokarda ili novonastali poremećaj regionalne pokretljivosti;
 - identifikacija intrakoronarnog tromba angiografijom (30).
2. **Nestabilna angina pektoris (NAP)** se definiše kao prisustvo jedne ili više anginoznih epizoda u miru u okviru 48 sati od prijema koja može da se kategoriše u klasu III prema Braunwald klasifikaciji (*Braunwald*) (186,187).

4.6.8 Anketno istraživanje među ispitanicima

Anketiranje su metodom direktnog intervjua sa ispitanicima sprovedli glavni istraživač (u Institutu za javno zdravlje Vojvodine) i lekar istraživač (u Institutu za kardiovaskularne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici).

Za potrebe ovog istraživanja posebno je kreiran anketni upitnik koji se sastojao iz dve celine. Prva celina odnosila se na socio-demografske podatke o ispitaniku (pol, uzrast, stručna

sprema i bračno stanje), porodičnu anamnezu (prisustvo KVB kod najbližih srodnika), navike (pušački staž), promene u načinu ishrane u poslednjih 6 meseci i promene u telesnoj masi u poslednjih 6 meseci (gubitak više od 2 kg).

Druga celina predstavljala je Skor mediteranske ishrane (*MedDiet* skor) (171). *MedDiet* skor, koji je sa engleskog jezika preveden za potrebe ovog istraživanja, procenjivao je stepen zastupljenosti elemenata MNI u ishrani pojedinca. U istraživanju je korišten *MedDiet* skor sa rasponom skale od 0 do 55 (Tabela 6).

Glavni istraživač i obučeni lekar istraživač su sproveli anketno istraživanje, metodom direktnog intervjua (licem u lice, engl. *face to face*) sa svim ispitanicima u studiji. Na taj način su izbegnute eventualne nejasnoće u pogledu pojedinih pitanja u anketnom upitniku. Metoda direktnog intervjua omogućila je takođe, detaljno popunjavanje *MedDiet* skora, jer su istraživači svakom ispitaniku u studiji detaljno objasnili koje namirnice pripadaju odgovarajućim grupama namirnica *MedDiet* skora, kao i koja je količina konkretnih namirnica predstavljala jednu porciju. Nakon sprovedenog anketiranja, istraživači su detaljno analizirali prikupljene podatke i svakoj kategoriji *MedDiet* skora dodeljivali odgovarajući broj bodova. Bodovi su zatim sabrani i predstavljeni ukupnim skorom.

Tabela 6 Skor mediteranske ishrane (MedDiet skor)

Q1 Koliko porcija* navedenih namirnica konzumirate na nedeljnom nivou? (Zaokružiti)						
	Nijednu	1-4	5-8	9-12	13-18	>18
Nerafinisane žitarice (hleb od celog zrna žitarica, testenine, pirinač...)	0	1	2	3	4	5
Krompir	0	1	2	3	4	5
Voće	0	1	2	3	4	5
Povrće	0	1	2	3	4	5
Leguminoze	0	1	2	3	4	5
Riba	0	1	2	3	4	5
Crveno meso i mesne preradevine	5	4	3	2	1	0
Živina	5	4	3	2	1	0
Punomasni mlečni proizvodi (sir, jogurt, i mleko)	5	4	3	2	1	0

Q2 Koliko često koristite maslinovo ulje prilikom pripreme hrane? (Zaokružiti)						
	Nikada	Retko	<1 puta nedeljno	1-3 puta nedeljno	3-5 puta nedeljno	Svakodnevno
	0	1	2	3	4	5
Q3 Koju količinu alkohola konzumirate u toku dana? (Zaokružiti)						
(ml/dan, 100 ml=12 g etanola)	<300	300	400	500	600	>700 ili 0
	5	4	3	2	1	0

*porcija:

- jedno parče hleba (25 g),
- 100 g krompira,
- pola šolje (50-60 g) kuvanog pirinča ili testenine,
- šolja presnog lisnatog povrća, ili pola šolje drugog povrća, kuvanog ili sečenog (100 g),
- voće: jedna jabuka (80 g), jedna banana (60 g), jedna pomorandža (100 g), 200 g lubenice ili dinje, 30 g grožđa,
- jedna šolja jogurta ili mleka,
- 30 g sira,
- 60 g kuvanog nemasnog mesa ili ribe,
- jedna šolja (100 g) kuvanih leguminoza

Izvor: Preuzeto i prilagođeno iz MedDietScore: a computer program that evaluates the adherence to the Mediterranean dietary pattern and its relation to cardiovascular disease risk (166).

4.6.9 Metode statističke obrade i prikazivanja podataka

Svi prikupljeni podaci u toku istraživanja su uneti u posebno kreiranu bazu podataka na personalnom računaru. Statistička obrada podataka obuhvatila je:

- Deskriptivnu statistiku: aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, kvartili, frekvence i procenti;
- Normalnost raspodele numeričkih promenljivih proveravana je pomoću dva testa: Kolmogorov-Smirnov (*Kolmogorov-Smirnov*) i Šapiro-Vilk (*Shapiro-Vilk*) testa;
- Za poređenje srednjih vrednosti varijabli dve posmatrane grupe ispitanika korišten je t-test za nezavisne uzorke i Man-Vitnijev (*Mann-Whitney*) test;
- Povezanost kategorijskih varijabli ispitana je pomoću Hi-kvadrat testa (χ^2 -test) i Fišerovog (*Fisher*) testa;
- Da li neki od posmatranih parametara može da bude marker za AKS ispitano je pomoću ROK (*ROC*) krivih, pri čemu je određena granična vrednost (*Cut-off*), senzitivnost i specifičnost odgovarajuće varijable;
- Korelaciju između kontinuiranih varijabli, izračunavanjem Pirsonovog (*Pearson*) koeficijenta korelacije kao i Spirmanovog (*Spearman*) koeficijenta korelacije;
- Ispitivanje povezanost između navika u ishrani i AKS (akutni infarkt miokarda, nestabilna angina) kao i faktora rizika za nastanak KVB, upotrebom regresione analize.

Za statističku obradu podataka korišten je statistički paket SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) for Windows. Rezultati su prikazani tabelarno i grafički (*Microsoft Excel*), a kompletan rad je obrađen u tekst procesoru *Microsoft Word for Windows*.

4.7 Etička razmatranja

Sprovedena studija je planirana i realizovana u skladu sa opštim etičkim principima uobičajenim za sprovođenje sličnih istraživanja, poštujući međunarodne etičke smernice za biomedicinska istraživanja na ljudima. Administrirani upitnici nisu sadržali pitanja i izjave koje bi se mogle smatrati ugrožavanjem ličnog integriteta učesnika u studiji. Istraživači su učesnike upoznali sa svrhom istraživanja, mestom, vremenom i postupkom sprovođenja studije i garantovali poverljivost podataka. Učesnici u studiji su bili upoznati sa činjenicom da nije postojala materijalna nadoknada za učestvovanje u studiji kao i da su u svakom trenutku mogli odustati od učestvovanja u studiji.

Sprovođenje studije su odobrili:

- *Etički odbor Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Novom Sadu,*
- *Etički odbor Instituta za javno zdravlje Vojvodine, Novi Sad,*
- *Etički odbor Instituta za kardiovaskularne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica.*

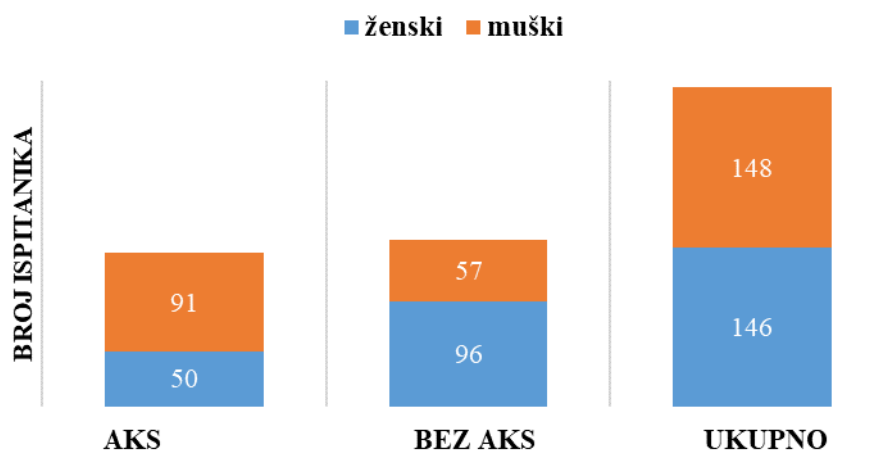
5 Rezultati

U toku istraživanja, a u skladu sa definisanom metodologijom, oformljene su dve grupe ispitanika: ispitanici koji su hospitalizovani u Institutu za kardiovaskularne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici kod kojih je postavljena dijagnoza AKS (grupa AKS-141 ispitanik, 48%) i ispitanici koji su pregledani u Savetovalištu za pravilnu ishranu Instituta za javno zdravlje Vojvodine u Novom Sadu, koji nisu imali kliničke simptome AKS ali su imali bar jedan od definisanih faktora rizika za nastanak KVB (grupa bez AKS-153 ispitanika, 52%).

5.1 Demografske karakteristike uzorka

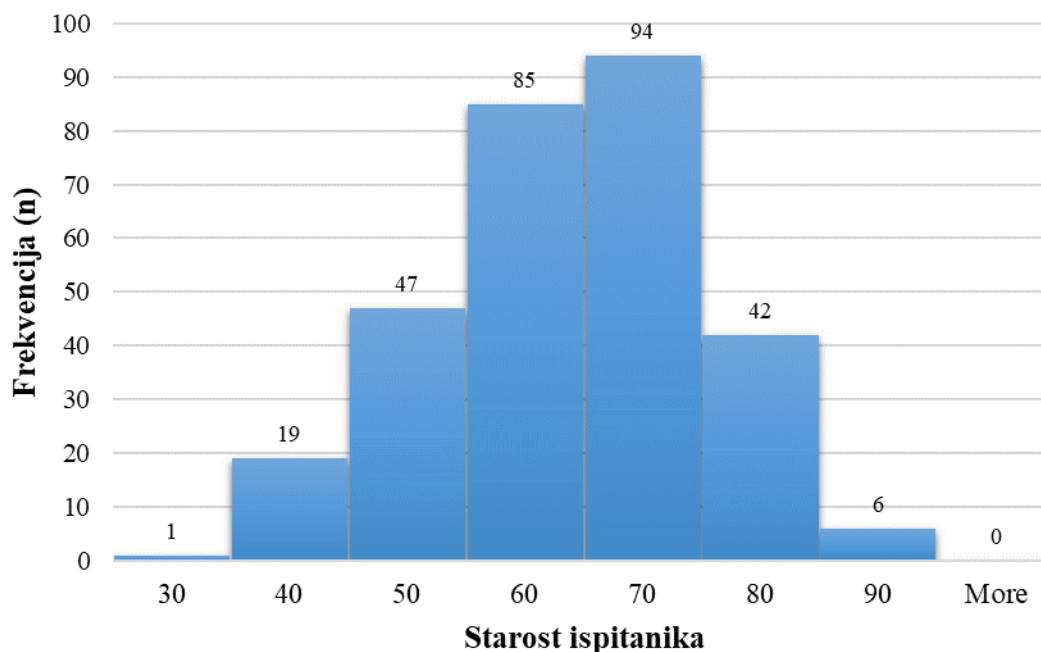
Kriterijume za uključivanje u studiju ispunilo je ukupno 294 ispitanika. Među ispitanicima je bilo 49,7 % osoba ženskog pola (146/294) i 50,3 % osoba muškog pola (148/294). U grupi AKS bilo je 35,5 % žena (50/141), dok je u grupi bez AKS bilo 62,7 % žena (96/153).

Grafikon 1 Distribucija ispitanika u odnosu na pol, u dve posmatrane grupe (AKS-ispitanici sa akutnim koronarnim sindromom i grupa bez AKS-ispitanici sa prisutnim najmanje jednim faktorom rizika za nastanak AKS, ali bez izražene kliničke slike AKS)

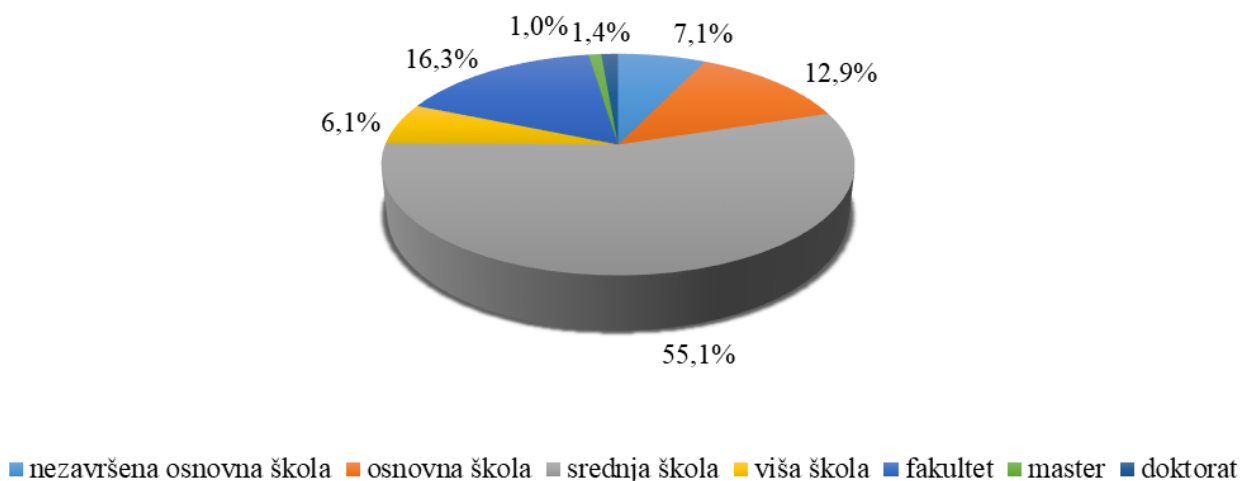


Prosečna starost ispitanika u studiji je bila $59,16 \pm 11,32$ (min=30, max=86) godina. Prosečna starost ispitanika ženskog pola bila je $59,31 \pm 11,01$ (min=30, max=83) godina, dok je prosečna starost ispitanika muškog pola bila $59,01 \pm 11,65$ (min=31, max=86) godina. Podela ispitanika prema starosnim kategorijama prikazana je na grafikonu 2.

Grafikon 2 Histogram starosne distribucije svih učesnika u studiji. Najveći broj ispitanika pripadao je uzrasnoj kategoriji 60-80 godina (njih 60 %)



Distribucija ispitanika u odnosu na najviše stečeno obrazovanje prikazana je na grafikonu 3. Više od polovine ispitanika kao stečeno obrazovanje navelo je završenu srednju školu, 6,1 % ispitanika navelo je stečeno više obrazovanje, odnosno 16,3% stečeno visoko obrazovanje (fakultet).

Grafikon 3 Distribucija ispitanika u odnosu na najviše stečeno obrazovanje (n=294)

Prema podacima dobijenim putem sprovedene ankete, skoro dve trećine ispitanika (73,1 %), je navelo da živi u zajednici (bračnoj/vanbračnoj), razvedeno (ili ostalo bez partnera) je bilo 18,4 % ispitanika, dok je neudatih/neoženjenih bilo 8,5 % ispitanika.

Na pitanje da li u porodici među bliskim srođnicima ima obolelih od KVB (prisustvo povišenog krvnog pritiska, angine pektoris, infarkta miokarda ili šloga) čak 72,1 % ispitanika je odgovorilo pozitivno. Jedna četvrtina ispitanika je navela da u porodici nema obolelih od KVB, dok jedan mali broj (ukupno 5 ispitanika) nisu umeli sa sigurnošću da odgovore na ovo pitanje.

Trećina ispitanika u studiji su bili pušači, najveći broj ispitanika u studiji u momentu istraživanja nisu pušili (63,9 %), jedan manji broj ispitanika je naveo da povremeno konzumira duvanske proizvode (4,1 %).

Za potrebe ove studije oformili smo dve kategorije ispitanika u odnosu na pušački staž: kategorija „pušača“ - osobe koje su trenutno pušači ili su prestali da puše pre manje od godinu dana, dok je kriterijum za grupu „nepušača“ bio da osobe nikada nisu pušile ili su sa konzumiranjem duvanskih proizvoda prestale pre više od godinu dana.

5.2 Upoređivanje povezanosti pojave AKS sa posmatranim varijablama

Upoređivanjem pola ispitanika i pojave AKS u celokupnom uzorku (n=294) utvrđena je statistički značajna povezanost ($p < 0,0005$). U uzorku od 146 ispitanica kod 50 (34,22 %) je utvrđen AKS, dok je u uzorku od 148 ispitanika kod 91 (61,5 %) utvrđen AKS. Drugim rečima, muškarci su bili u skoro dvostruko većem riziku da razviju AKS u odnosu na žene.

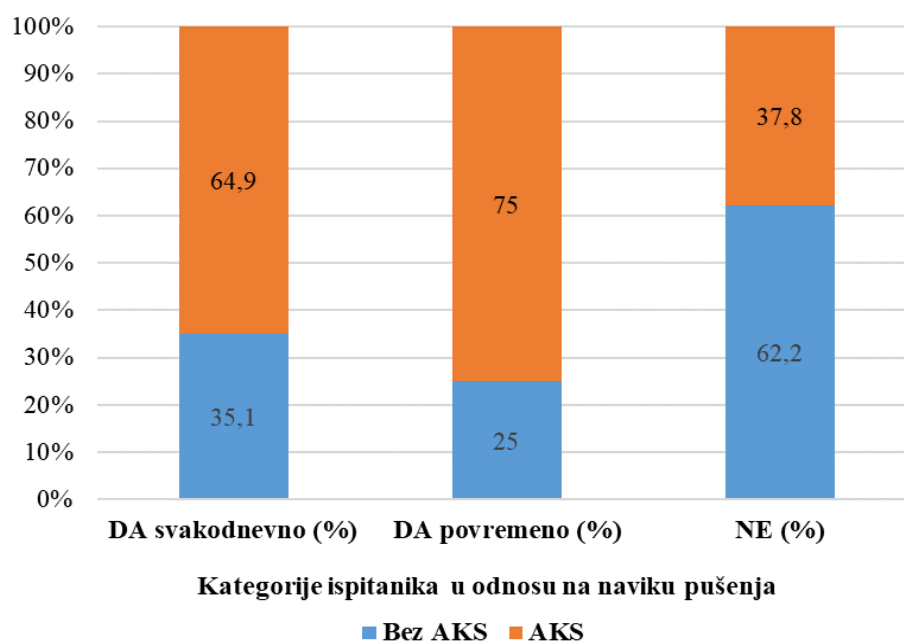
Upoređivanjem školske spreme ispitanika i pojave AKS utvrđena je statistički značajna povezanost ($p < 0,0005$). Zapaža se vrlo visok procenat pojave AKS kod osoba koji nisu završili osnovnu školu. Međutim, naš uzorak za ovaj test je bio mali u pogledu distribucije ispitanika po pojedinim kategorijama da bi se sa sigurnošću mogla uspostaviti veza.

Ispitujući povezanosti bračnog stanja ispitanika i pojave AKS, postojala je statistička značajnost koja se, kada je dodatno korelirana sa godinama starosti, izgubila. Tada nije utvrđena statistički značajna povezanost ($p = 0,067$) između bračnog stanja i pojave AKS.

Upoređivanjem statusa porodične anamneze za KVB i pojave AKS utvrđena je statistički značajna povezanost ($p=0,008$). Pokazano je da su AKS najčešće razvijali ispitanici koji nisu imali pozitivnu porodičnu anamnezu (61 %) u odnosu na one koji su imali pozitivnu porodičnu anamnezu (39 %).

Povezanost pušenja i pojave AKS pokazuje statistički značajnu povezanost ($p<0,0005$). Pojava AKS uočena je kod 64,9 % ispitanika koji su naveli da svakodnevno puše i kod 75 % ispitanika koji povremeno puše (grupa „pušači”) i kod svega 37,8 % ispitanika koji ne puše. U kategoriji ispitanika koji su bivši pušači, nije utvrđena povezanost sa nastankom AKS ($p=0,063$). Takođe, nije utvrđena povezanost između vremena prestanka pušenja i pojave AKS ($p=0,840$).

Grafikon 4 Distribucija ispitanika u odnosu na kategoriju pušenja i pojave AKS. Povezanost pušenja i pojave AKS pokazuje statistički značajnu povezanost ($p<0,0005$)



Rezultati istraživanja ukazuju da ne postoji statistički značajna povezanost između uzimanja terapije za regulaciju nivoa glikemije i pojave AKS ($p=0,890$), kao ni za uzimanje terapije za regulaciju metabolizma lipida i pojave AKS ($p=0,369$).

Rezultati deskriptivne statistike za ceo uzorak ($n=294$) po ispitivanim parametrima su prikazani u Tabeli 7, Tabeli 8 i Tabeli 9. Analiza je pokazala da je postojala statistički značajna razlika u pogledu sledećih posmatranih parametara između dve posmatrane grupe ispitanika: godina života (AKS: $61,53 \pm 9,75$; bez AKS: $56,97 \pm 12,23$; $p < 0,0005$), telesne visine (AKS: $171,35 \pm 9,16$; bez AKS: $168,34 \pm 10,46$; $p=0,009$; ova statistički značajna razlika se može pripisati različitoj polnoj distribuciji između grupa), indeksa telesne mase (AKS: $28,41 \pm 4,39$; bez AKS: $30,93 \pm 6,27$; $p < 0,0005$), sistolnog krvnog pritiska (AKS: $145,67 \pm 24,17$; bez AKS: $132,66 \pm 19,23$; $p < 0,0005$), glikemije našte (AKS: $8,96 \pm 3,39$; bez AKS: $6,07 \pm 1,81$; $p < 0,0005$), holesterola (AKS: $5,49 \pm 1,44$; bez AKS: $5,83 \pm 1,07$; $p=0,016$), HDL-holesterola (AKS: $1,15 \pm 0,46$; bez AKS: $1,38 \pm 0,7$; $p=0,001$), *MedDiet* skora (AKS: $20,53 \pm 4,01$; bez AKS: $27,48 \pm 6,59$; $p=0,029$).

Tabela 7 Profil ispitanika u studiji (klinički pokazatelji)

	Ukupno				AKS (n=141; 48%)				Bez AKS (n=153; 52%)				p
	Srednja vrednost	SD	Max	Min	Srednja vrednost	SD	Max	Min	Srednja vrednost	SD	Max	Min	
Godine	59,16	11,32	86	30	61,53	9,75	86	34	56,97	12,23	82	30	<0.0005
TV (cm)	169,78	9,96	196	148	171,35	9,16	196	150	168,34	10,46	192	148	0.009
TM (kg)	85,78	18,16	167	48	83,6	15,26	140	50	87,79	20,33	167	48	0.145
BMI	29,73	5,58	49,3	18,3	28,41	4,39	46,06	20,96	30,93	6,27	49,33	18,29	<0.0005
SKP (mmHg)	138,9	22,66	230	100	145,67	24,17	230	100	132,66	19,23	220	100	<0.0005
DKP (mmHg)	84,53	12,24	140	55	85,25	13,61	140	60	83,88	10,84	120	55	0.342

SD – Standardna devijacija, TV – telesna visina, TM – telesna masa, BMI – Indeks telesne mase (*Body Mass Index*), SKP – sistolni krvni pritisak, DKP – dijastolni krvni pritisak;

Tabela 8 Profil ispitanika u studiji (biohemijski pokazatelji)

	Ukupno				AKS (n=141; 48%)				Bez AKS (n=153; 52%)				p
	Srednja vrednost	SD	Max	Min	Srednja vrednost	SD	Max	Min	Srednja vrednost	SD	Max	Min	
Glikemija našte (mmol/l)	7,46	3,04	25	3,7	8,96	3,39	25	4,16	6,07	1,81	17,5	3,7	<0.0005
Holesterol (mmol/l)	5,65	1,27	9,3	2,24	5,49	1,44	9,3	2,24	5,83	1,07	9,3	3,6	0.016
Trigliceridi (mmol/l)	1,88	0,92	6,03	0,22	1,91	0,85	5,1	0,22	1,86	0,99	6,03	0,47	0.6
HDL (mmol/l)	1,27	0,6	5,53	0,36	1,15	0,46	3,2	0,36	1,38	0,7	5,53	0,41	0.001
LDL (mmol/l)	3,53	1,25	7,69	0,34	3,45	1,38	7,69	0,34	3,6	1,11	7,42	1	0.321
Indeks ateroskleroze	3,35	1,9	10,98	0,23	3,6	2,23	10,98	0,23	3,11	1,51	10,98	0,27	0.274
Faktor rizika	5,14	2,18	12,69	1,42	5,46	2,5	12,69	1,52	4,84	1,79	12,51	1,42	0.19

SD – Standardna devijacija, HDL – lipoproteini velike gustine, (*High Density Lipoprotein*), LDL - lipoproteini male gustine, (*Low-Density Lipoprotein*), Indeks ateroskleroze (LDL holesterol/HDL holesterol), Faktor rizika (Holesterol/HDL holesterol)

Tabela 9 Profil ispitanika u studiji (*MedDiet* skor)

	Ukupno				AKS (n=141; 48%)				Bez AKS (n=153; 52%)				p
	Srednja vrednost	SD	Max	Min	Srednja vrednost	SD	Max	Min	Srednja vrednost	SD	Max	Min	
<i>MedDiet</i> score	24,15	6,5	43	12	20,53	4,01	36	13	27,48	6,59	43	12	0.029

SD – Standardna devijacija

Prosečna starost ispitanika bez AKS bila je $56,97 \pm 12,23$, a ispitanika sa AKS bila je $61,53 \pm 9,73$. Razlika srednjih vrednosti godina starosti između ispitanika sa AKS i ispitanika bez AKS bila je statistički značajna ($p < 0,0005$) (Tabela 7).

Srednja vrednost telesne visine ispitanika bez AKS bila je $168,34 \pm 10,46$ cm, a ispitanika sa AKS bila je $171,35 \pm 9,16$ cm. Možemo reći da je ova pojava u vezi sa polom ispitanika, jer u grupi bez AKS bilo više žena, koje su niže. Razlika srednjih vrednosti visina između ispitanika sa AKS i ispitanika bez AKS je statistički značajna ($p = 0,009$) (Tabela 7).

Razlika srednjih vrednosti telesne mase između ispitanika sa AKS i ispitanika bez AKS nije bila statistički značajna ($p = 0,145$) (Tabela 7).

Srednja vrednost indeksa telesne mase ispitanika bez AKS bila je $30,93 \pm 6,27$, a ispitanika sa AKS bila je $28,42 \pm 4,39$. Razlika srednjih vrednosti indeksa telesne mase između ispitanika sa AKS i ispitanika bez AKS bila je statistički značajna ($p < 0,0005$). Drugim rečima, ispitanici koji nisu imali AKS su bili za oko 8% gojazniji u odnosu na ispitanike sa AKS (Tabela 7). Ovaj, naizgled, kontradiktorni nalaz se može pripisati pojavi koja je u literaturi opisana kao paradoks gojaznosti, o kojoj se detaljnije diskutuje kasnije u tekstu.

Razlika srednjih vrednosti sistolnog krvnog pritiska između ispitanika sa AKS i ispitanika bez AKS je bila statistički značajna ($p < 0,0005$). Srednja vrednost sistolnog krvnog pritiska u grupi bolesnika sa AKS bila je $145,7 \pm 4,4$ dok je srednja vrednost sistolnog krvnog pritiska u grupi ispitanika bez AKS bila $132,7 \pm 19,2$. Drugim rečima, bolesnici sa

AKS su u proseku imali za 13 mmHg višu vrednost sistolnog krvnog pritiska u odnosu na ispitanike bez AKS (Tabela 7).

Razlika srednjih vrednosti dijastolnog krvnog pritiska između ispitanika sa AKS i ispitanika bez AKS nije bila statistički značajna ($p=0,342$) (Tabela 7).

Razlika srednjih vrednosti glikemije našte između ispitanika sa AKS i ispitanika bez AKS je bila statistički značajna ($p<0,0005$). Srednja vrednost glikemije našte u grupi ispitanika sa AKS bila je $8,96\pm 3,99$, dok je kod ispitanika bez AKS bila $6,07\pm 1,81$. Drugim rečima, ispitanici koji nisu imali AKS su u proseku imali za oko 30% nižu vrednost glikemije našte (Tabela 8).

Posmatrana je razlika između srednjih vrednosti sledećih biohemijskih parametara: ukupnog holesterola, triglicerida, HDL holesterola, LDL holesterola, indeksa ateroskleroze (LDL holesterol/HDL holesterol) i faktora rizika (ukupni holesterol/HDL holesterol) i pojave AKS (Tabela 8).

Srednja vrednost ukupnog holesterola ispitanika bez AKS bila je $5,83\pm 1,07$ mmol/l, a ispitanika sa AKS bila je $5,46\pm 1,44$ mmol/l. Razlika srednjih vrednosti holesterola između ispitanika sa AKS i ispitanika bez AKS je bila statistički značajna ($p=0,016$) (Tabela 8).

Razlika srednjih vrednosti triglicerida između ispitanika sa AKS i ispitanika bez AKS nije bila statistički značajna ($p=0,600$) (Tabela 8).

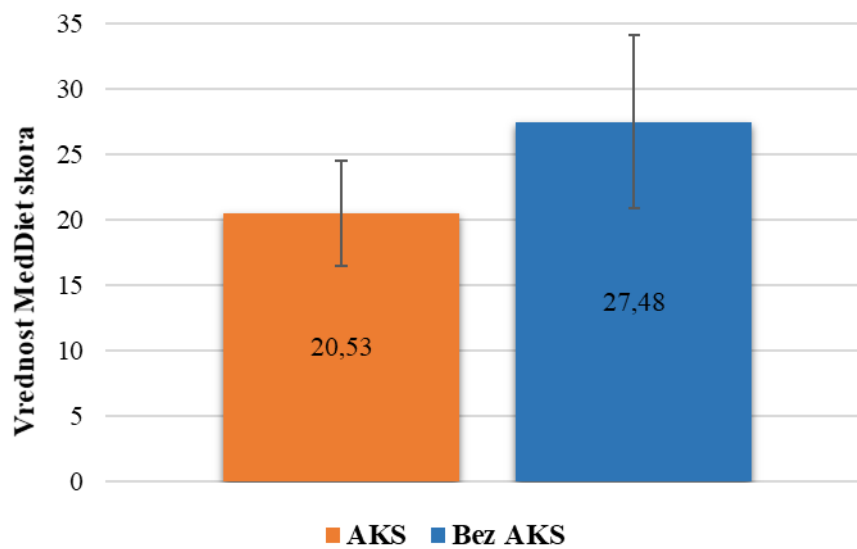
Srednja vrednost HDL holesterola ispitanika bez AKS bila je $1,38 \pm 0,70$ mmol/l, a ispitanika sa AKS bila je $1,15 \pm 0,46$ mmol/l. Razlika srednjih vrednosti HDL holesterola između ispitanika sa AKS i ispitanika bez AKS je bila statistički značajna ($p=0,001$) (Tabela 8).

Razlika srednjih vrednosti LDL holesterola između ispitanika sa AKS i ispitanika bez AKS nije bila statistički značajna ($p=0,321$) (Tabela 8).

Razlika srednjih vrednosti indeksa ateroskleroze između ispitanika sa AKS i ispitanika bez AKS nije bila statistički značajna ($p=0,274$) kao ni razlika srednjih vrednosti faktora rizika ($p=0,139$) (Tabela 8).

Srednja vrednost *MedDiet* skora ispitanika bez AKS je bila $27,48 \pm 6,59$, minimalna utvrđena vrednost *MedDiet* skora bila je 12, dok je maksimalna vrednost bila 43. Srednja vrednost *MedDiet* skora ispitanika sa AKS je bila $20,53 \pm 4,01$, minimalna utvrđena vrednost bila je 13 a maksimalna vrednost bila je 36. Razlika srednjih vrednosti *MedDiet* skora između ispitanika sa AKS i ispitanika bez AKS bila je statistički značajna ($p=0,029$). Ispitanici bez AKS su u proseku imali za 25% veću vrednost *MedDiet* skora (Tabela 9).

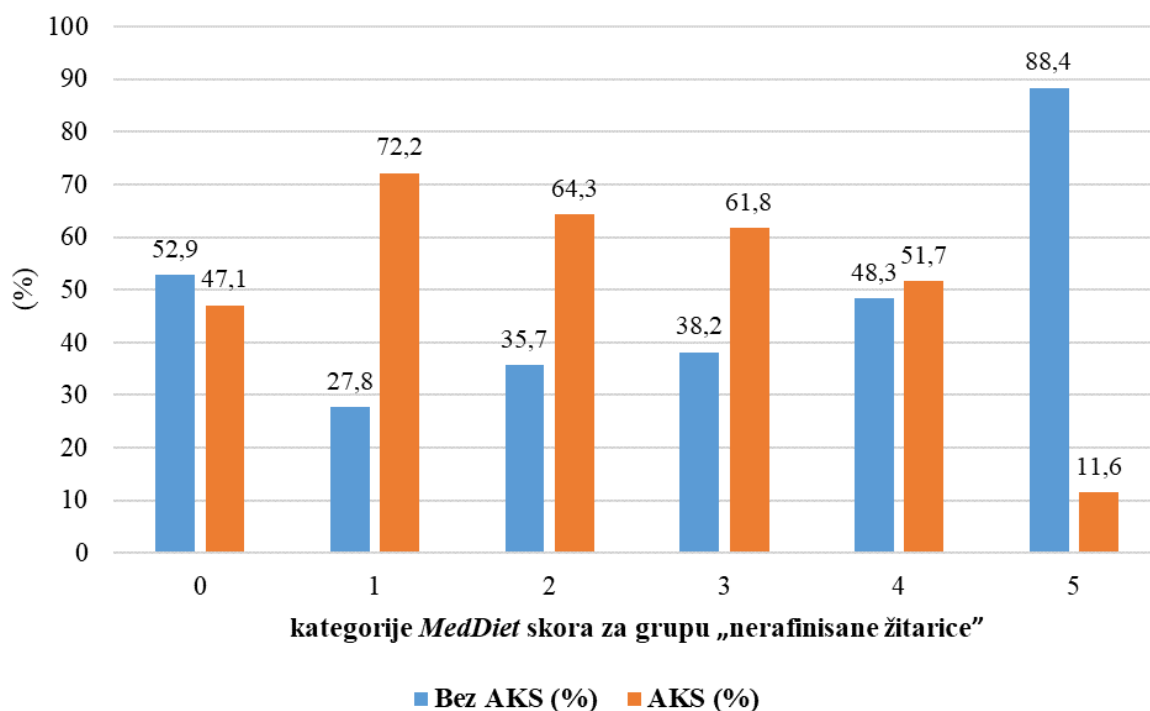
Grafikon 5 Prikaz srednjih vrednosti (standardna devijacija) *MedDiet* skora između dve posmatrane grupe ispitanika



5.3 Ispitivanje povezanosti konzumiranja namirnica iz kategorija definisanih *MedDiet* skorom i pojave AKS među ispitanicima

Rezultati istraživanja pokazuju statistički značajnu inverznu povezanost između konzumiranja nerafinisanih žitarica i pojave AKS ($p < 0,0005$). Najmanja učestalost javljanja AKS (11,6 %) bila je u kategoriji ispitanika koji unose najviše nerafinisanih žitarica (više od 18 porcija na nedeljnom nivou, „kategorija 5“ prema *MedDiet* skor).

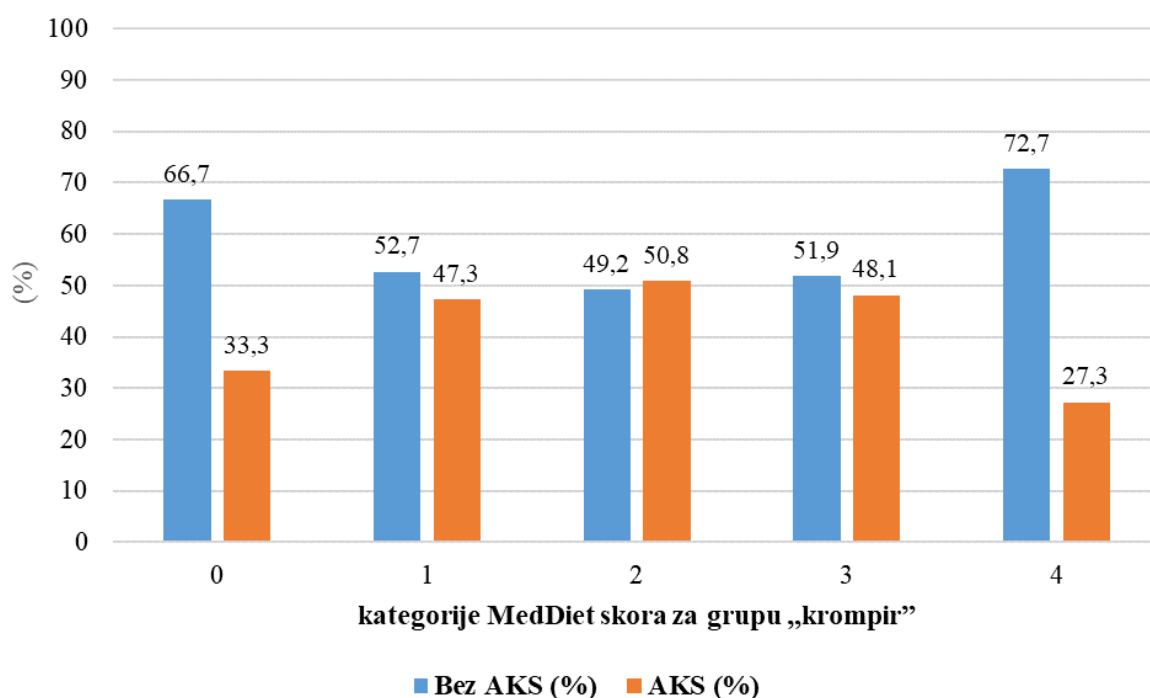
Grafikon 6: Odnos unosa nerafinisanih žitarica prema pojedinim kategorijama *MedDiet* skora između dve posmatrane grupe ispitanika



Kategorije *MedDiet* skora 0-5 (definisane ranije u metodologiji) za grupu „nerafinisane žitarice“ podrazumevaju: „kategorija 0“ neunošenje ni jedne porcije na nedeljnom nivou, „kategorija 1“ unošenje 1-4 porcije na nedeljnom nivou, „kategorija 2“ unošenje 5-8 porcija na nedeljnom nivou, „kategorija 3“ unošenje 9-12 porcija na nedeljnom nivou, „kategorija 4“ 13-18 porcija na nedeljnom nivou i „kategorija 5“ unošenje više od 18 porcija na nedeljnom nivou.

Rezultati istraživanja ne pokazuju statistički značajnu povezanost između konzumiranja krompira i pojave AKS ($p=0,0586$).

Grafikon 7 Odnos unosa krompira prema pojedinim kategorijama *MedDiet* skora između dve posmatrane grupe ispitanika

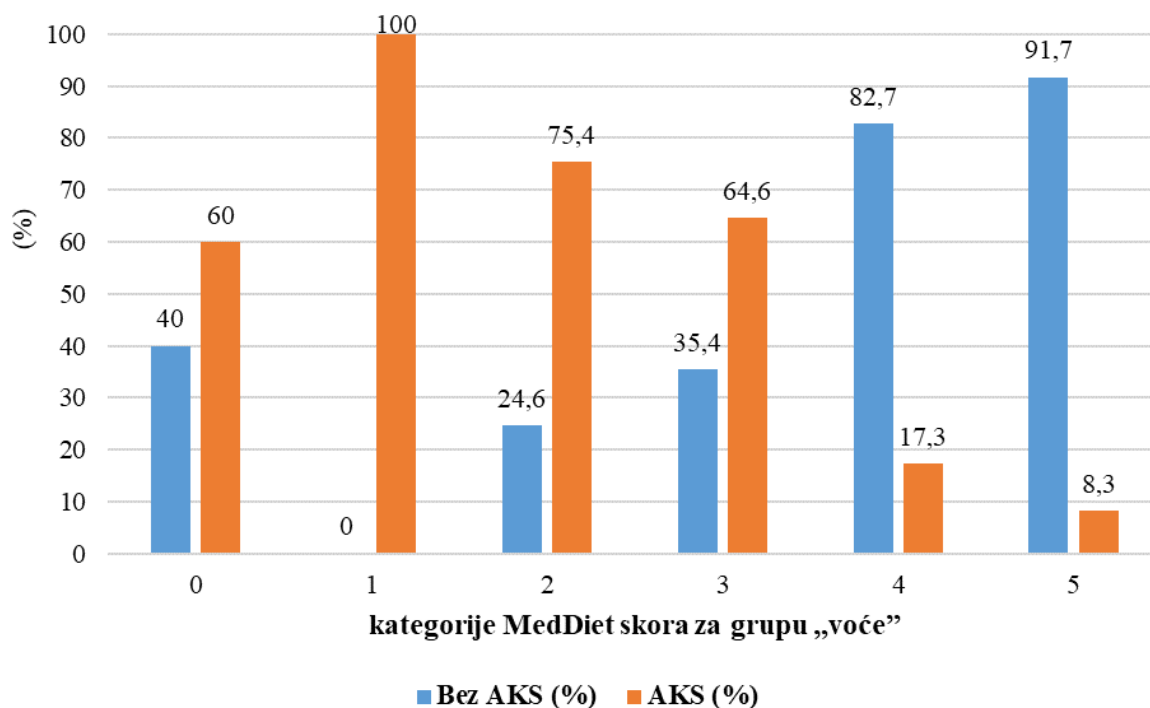


Kategorije *MedDiet* skora 0-5 za grupu „krompir“ podrazumevaju: „kategorija 0“ neunošenje ni jedne porcije na nedeljnom nivou, „kategorija 1“ unošenje 1-4 porcije na nedeljnom nivou, „kategorija 2“ unošenje 5-8 porcija na nedeljnom nivou, „kategorija 3“ unošenje 9-12 porcija na nedeljnom nivou, „kategorija 4“ 13-18 porcija na nedeljnom nivou.

Unos voća i pojava AKS pokazuje statistički značajnu inverznu povezanost ($p<0,0005$). U kategoriji ispitanika koji su naveli da na nedeljnom nivou ne unose ni jednu porciju voća, 60 % je imalo razvijenu kliničku sliku AKS. Među ispitanicima koji su naveli da na nedeljnom nivou konzumiraju 1 do 4 porcije voća 100 % je imalo razvijenu kliničku sliku AKS. Ispitanici koji su naveli da konzumiraju voće 5-8, odnosno 9-12 porcija na nedeljnom nivou imali su 75,4 %, odnosno 64,6 % razvijenu kliničku sliku AKS. S druge strane ispitanici koji su naveli da unose 13-18 i >18 porcija voća na nedeljnom nivou pokazali su u značajno manjem procentu razvijenu kliničku sliku AKS, 17,3 % odnosno

8,3 % respektivno, što ukazuje na inverznu povezanost konzumiranja voća i razvoja AKS (što se više voća konzumira, pojava AKS je ređa).

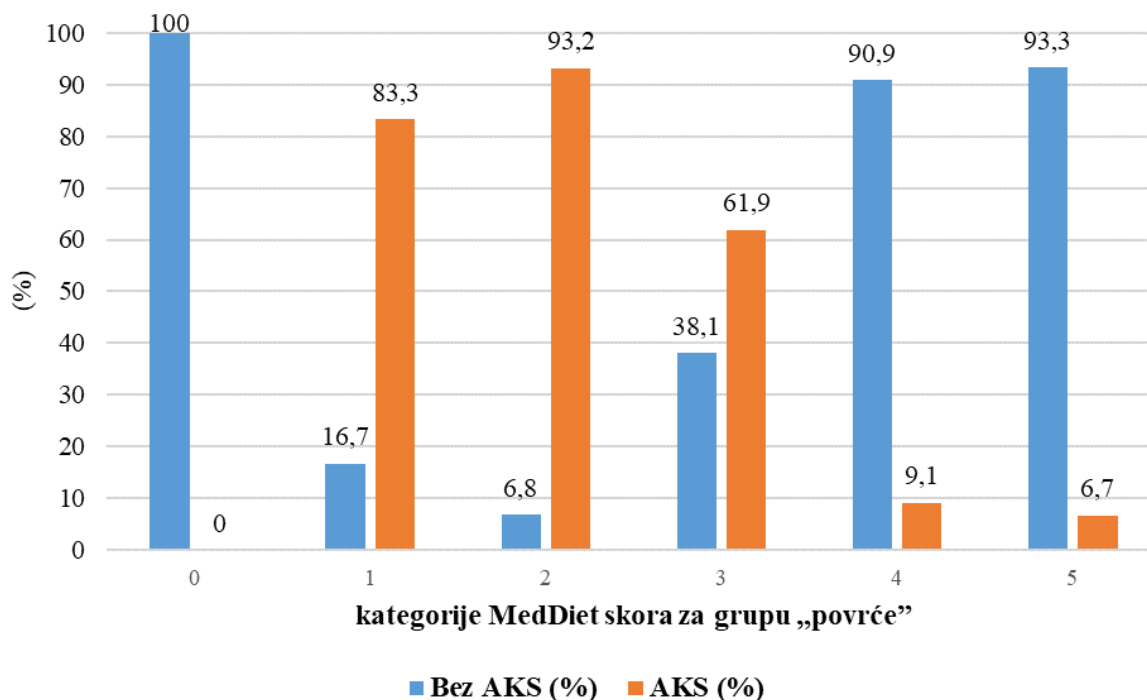
Grafikon 8 Odnos unosa voća prema pojedinim kategorijama *MedDiet* skora između dve posmatrane grupe ispitanika



Kategorije *MedDiet* skora 0-5 za grupu „voće” podrazumevaju: „kategorija 0” neunošenje ni jedne porcije na nedeljnom nivou, „kategorija 1” unošenje 1-4 porcije na nedeljnom nivou, „kategorija 2” unošenje 5-8 porcija na nedeljnom nivou, „kategorija 3” unošenje 9-12 porcija na nedeljnom nivou, „kategorija 4” 13-18 porcija na nedeljnom nivou i „kategorija 5” unošenje više od 18 porcija na nedeljnom nivou.

Unos povrća na nedeljnom nivou pokazuje inverznu povezanost sa razvojem AKS kod ispitanika u studiji. Utvrđena je statistički značajna povezanost između unošenja povrća i razvoja AKS ($p < 0,0005$). Najveća učestalost javljanja AKS zabeležena je u kategoriji ispitanika koji su naveli da na nedeljnom nivou konzumiraju povrće u količini od 5-8 porcija (93,2 %), zatim 1-4 porcije (83,3 %) i 9-12 porcija (61,9 %). Kod ispitanika koji su naveli da povrće konzumiraju u količinama 13-18 i >18 porcija na nedeljnom nivou u značajno manjem procentu bila je izražena klinička slika AKS (9,1 % i 6,7 % respektivno).

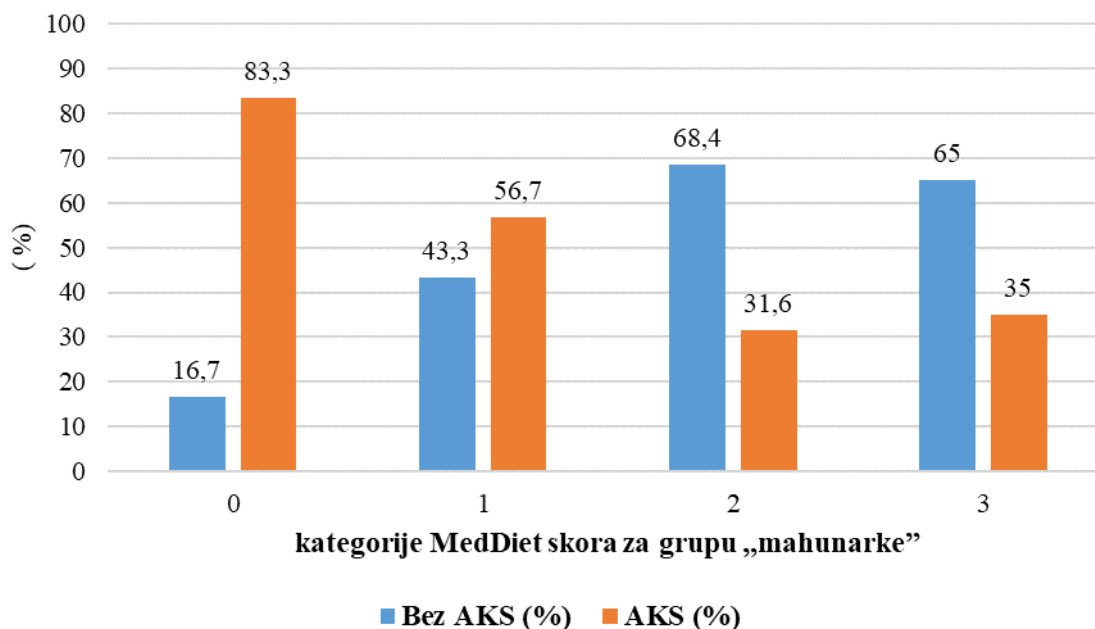
Grafikon 9 Odnos unosa povrća prema pojedinim kategorijama *MedDiet* skora između dve posmatrane grupe ispitanika



Kategorije *MedDiet* skora 0-5 za grupu „povrće” podrazumevaju: „kategorija 0” neunošenje ni jedne porcije na nedeljnom nivou, „kategorija 1” unošenje 1-4 porcije na nedeljnom nivou, „kategorija 2” unošenje 5-8 porcija na nedeljnom nivou, „kategorija 3” unošenje 9-12 porcija na nedeljnom nivou, „kategorija 4” 13-18 porcija na nedeljnom nivou i „kategorija 5” unošenje više od 18 porcija na nedeljnom nivou.

Rezultati istraživanja ukazuju da postoji statistički značajna inverzna povezanost između konzumiranja mahunarki (leguminoza) i razvoja kliničkih znakova AKS ($p < 0,0005$). Najčešća pojava AKS zabeležena je kod ispitanika koji su naveli da mahunarke ne konzumiraju (83,3 %) i onih koji su naveli da mahunarke konzumiraju u količini od 1-4 porcije na nedeljnom nivou (56,7 %). Razvijena klinička slika AKS je najređe bila uočena (31,6 %) u kategoriji ispitanika koji su mahunarke konzumirali u količini od 5-8 porcija na nedeljnom nivou (kategorija „2 boda” prema *MedDiet* skoru).

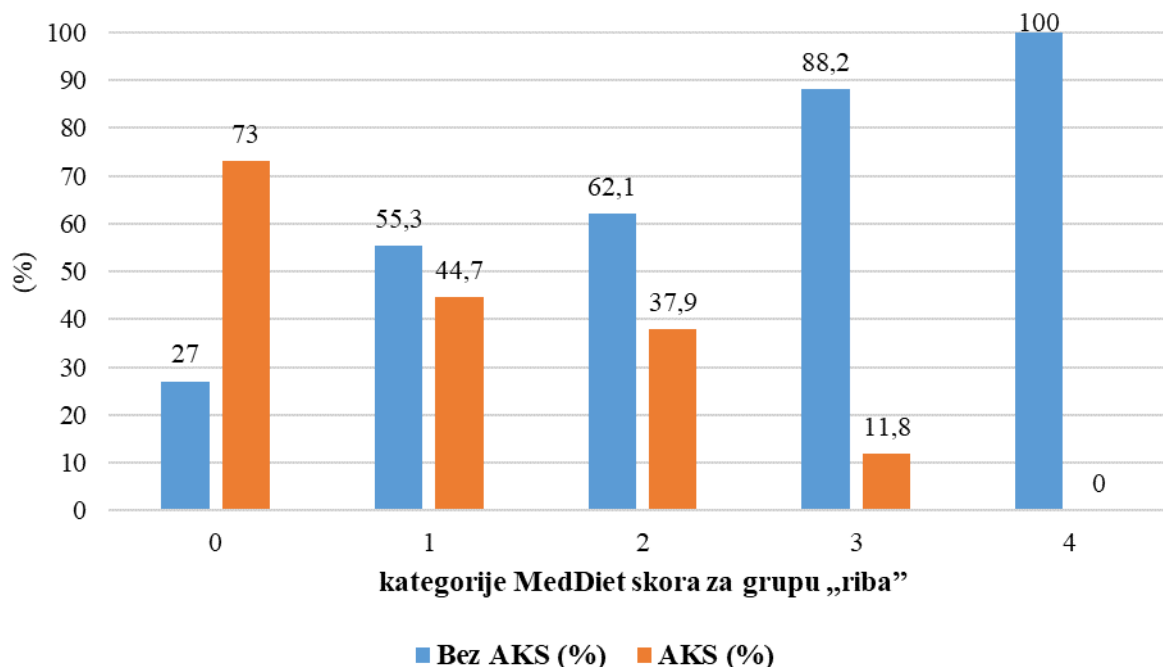
Grafikon 10 Odnos unosa mahunarke prema pojedinim kategorijama *MedDiet* skora između dve posmatrane grupe ispitanika



Kategorije *MedDiet* skora 0-3 za grupu „mahunarke” podrazumevaju: „kategorija 0” neunošenje ni jedne porcije na nedeljnom nivou, „kategorija 1” unošenje 1-4 porcije na nedeljnom nivou, „kategorija 2” unošenje 5-8 porcija na nedeljnom nivou, „kategorija 3” unošenje 9-12 porcija na nedeljnom nivou.

Rezultati istraživanja povezanosti između konzumiranja ribe i pojave AKS statistički su značajno povezani ($p < 0,0005$). Pojava klinički izraženog AKS najčešće se viđa u kategoriji ispitanika koji navode da ribu nikada ne konzumiraju (73 %), u kategoriji ispitanika koji ribu konzumiraju u količini 1-4 porcije na nedeljnom nivou zastupljenost onih koji imaju razvijenu kliničku sliku AKS iznosila je 44,7 %. Kod ispitanika koji su naveli da ribu konzumiraju u količini od 13-18 i >18 porcija na nedeljnom nivou, značajno ređe je zabeležen klinički izražen AKS (11,8 % i 0 % respektivno).

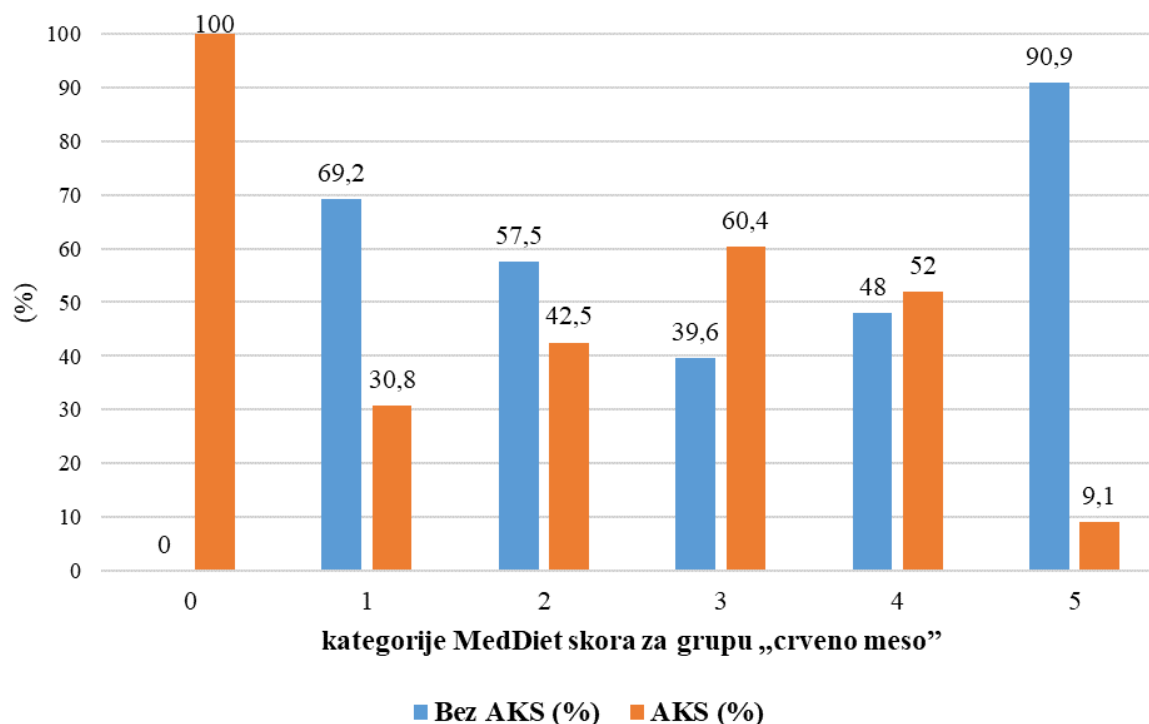
Grafikon 11 Odnos unosa ribe prema pojedinim kategorijama *MedDiet* skora između dve posmatrane grupe ispitanika



Kategorije *MedDiet* skora 0-4 za grupu „riba” podrazumevaju: „kategorija 0” unosenje ni jedne porcije na nedeljnom nivou, „kategorija 1” unosenje 1-4 porcije na nedeljnom nivou, „kategorija 2” unosenje 5-8 porcija na nedeljnom nivou, „kategorija 3” unosenje 9-12 porcija na nedeljnom nivou, „kategorija 4” 13-18 porcija na nedeljnom nivou.

Postoji povezanost između konzumiranja crvenog mesa i mesnih prerađevina i razvoja klinički izraženih simptoma AKS ($p = 0,001$). Najčešća pojava klinički izraženih simptoma AKS zabeležena je u kategoriji ispitanika koji crveno meso i mesne prerađevine konzumirali u količini 5-8 porcija na nedeljnom nivou (60,4 %). Najređe su simptomi izražene kliničke slike AKS zabeleženi među ispitanicima koji navode da ovu kategoriju namirnica ne konzumiraju (9,1%). Međutim, mali broj ispitanika u studiji ($n=11$) je naveo da ovu kategoriju namirnica ne konzumira, što se prema *MedDiet* skoru definiše sa „5 bodova”.

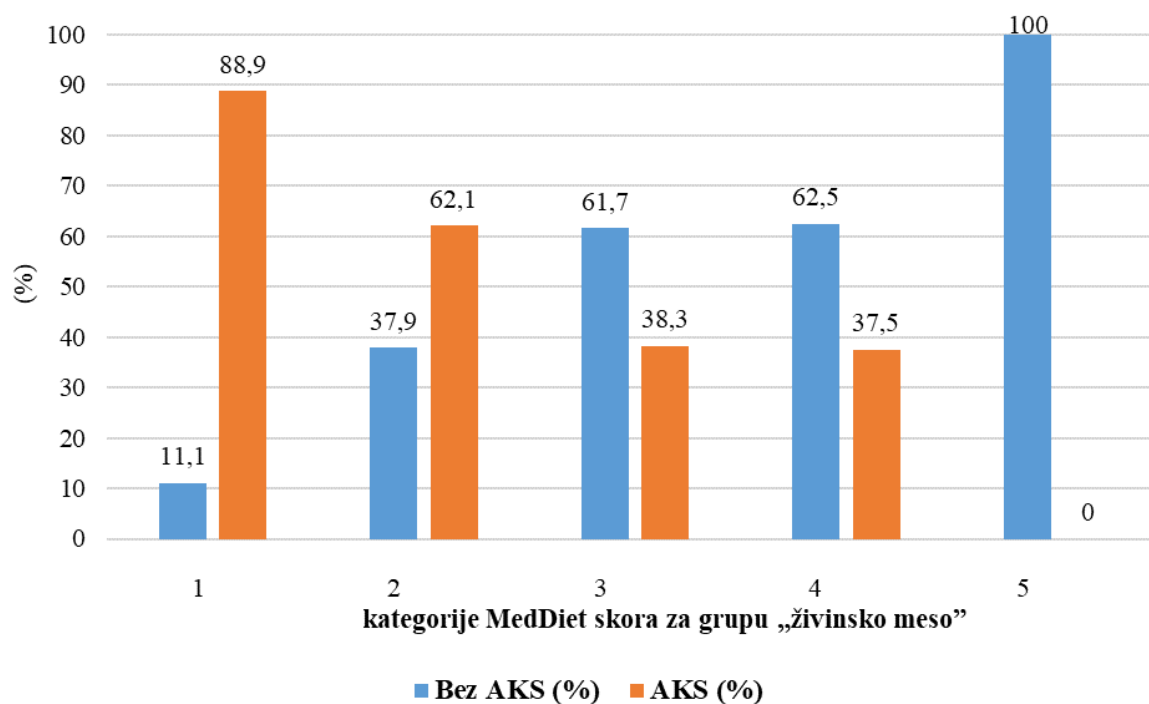
Grafikon 12 Odnos unosa crvenog mesa prema pojedinim kategorijama *MedDiet* skora između dve posmatrane grupe ispitanika



Kategorije *MedDiet* skora 0-5 za grupu „crveno meso” podrazumevaju: „kategorija 5” neunošenje ni jedne porcije na nedeljnom nivou, „kategorija 4” unošenje 1-4 porcije na nedeljnom nivou, „kategorija 3” unošenje 5-8 porcija na nedeljnom nivou, „kategorija 2” unošenje 9-12 porcija na nedeljnom nivou, „kategorija 1” 13-18 porcija na nedeljnom nivou i „kategorija 0” unošenje više od 18 porcija na nedeljnom nivou.

Rezultati istraživanja pokazuju statistički značajnu povezanost između konzumiranja živinskog mesa i pojave AKS ($p < 0,0005$). Najčešće se pojava klinički izraženih simptoma AKS viđa kod ispitanika koji živinsko meso konzumiraju u količini 13-18 porcija na nedeljnom nivou (kategorija „1 bod” prema *MedDiet* skoru). Najređa pojava AKS bila je prisutna kod ispitanika koji navode da živinsko meso konzumiraju u količini 1-4 porcija na nedeljnom nivou (37,5%), (kategorija „4 boda” prema *MedDiet* skoru).

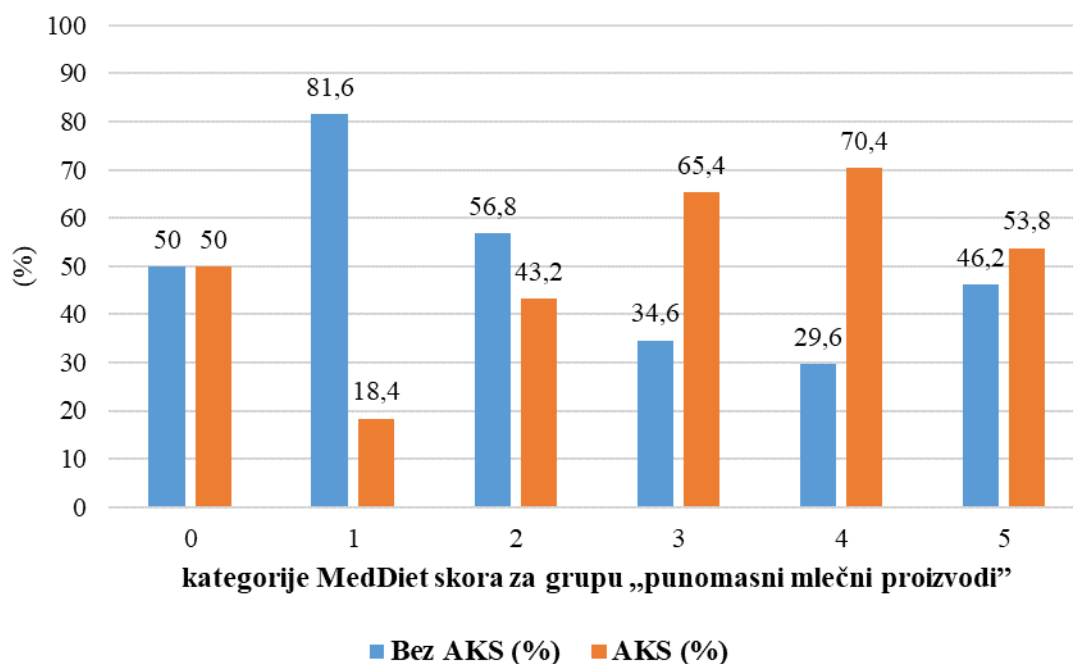
Grafikon 13 Odnos unosa živinskog mesa prema pojedinim kategorijama *MedDiet* skora između dve posmatrane grupe ispitanika



Kategorije *MedDiet* skora 1-5 za grupu „živinsko meso” podrazumevaju: „kategorija 5” neunošenje ni jedne porcije na nedeljnom nivou, „kategorija 4” unošenje 1-4 porcije na nedeljnom nivou, „kategorija 3” unošenje 5-8 porcija na nedeljnom nivou, „kategorija 2” unošenje 9-12 porcija na nedeljnom nivou, „kategorija 1” 13-18 porcija na nedeljnom nivou.

Postoji statistički značajna povezanost između unosa punomasnih mlečnih proizvoda i pojave AKS kod ispitanika ($p < 0,0005$). Najčešće je pojava AKS (70,4 %) zabeležena u kategoriji ispitanika koji su naveli da punomasne mlečne proizvode konzumiraju u količini od 1-4 porcija na nedeljnom nivou (kategorija „4 boda” prema *MedDiet* skoru). Najmanja učestalost pojave izraženih kliničkih simptoma AKS (18,4 %) zabeležena je kod ispitanika koji punomasne mlečne proizvode konzumiraju u količini 13-18 porcija na nedeljnom nivou (kategorija „1 bod” prema *MedDiet* skoru).

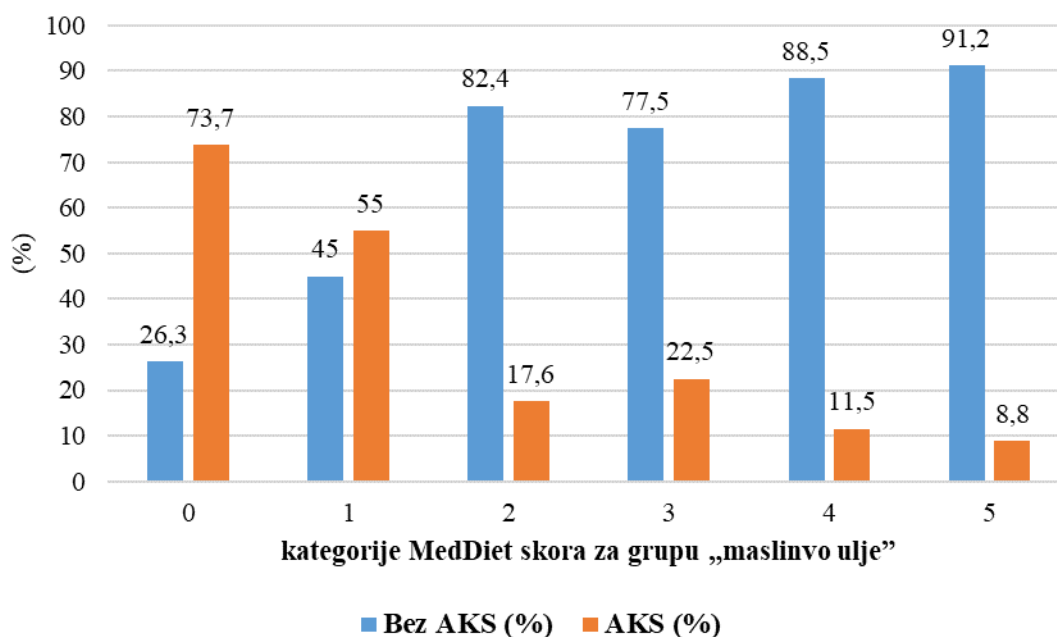
Grafikon 14 Odnos unosa punomasnih mlečnih proizvoda prema pojedinim kategorijama *MedDiet* skora između dve posmatrane grupe ispitanika



Kategorije *MedDiet* skora 0-5 za grupu „punomasni mlečni proizvodi” podrazumevaju: „kategorija 5” neunošenje ni jedne porcije na nedeljnom nivou, „kategorija 4” unošenje 1-4 porcije na nedeljnom nivou, „kategorija 3” unošenje 5-8 porcija na nedeljnom nivou, „kategorija 2” unošenje 9-12 porcija na nedeljnom nivou, „kategorija 1” 13-18 porcija na nedeljnom nivou i „kategorija 0” unošenje više od 18 porcija na nedeljnom nivou.

Rezultati istraživanja ukazuju da postoji statistički značajna inverzna povezanost između konzumiranja maslinovog ulja i pojave klinički izraženih simptoma AKS ($p < 0,0005$). Najčešće prisutni simptomi AKS bili prisutni su u kategoriji ispitanika koji su naveli da maslinovo ulje nikad ne upotrebljavaju u ishrani (73,7 %), (kategorija „0 bodova“ prema *MedDiet* skoru). Najređe prisutni simptomi AKS bili su prisutni u kategoriji ispitanika koji su naveli da maslinovo ulje konzumiraju svakodnevno (8,8 %) (kategorija „5 bodova“ prema *MedDiet* skoru).

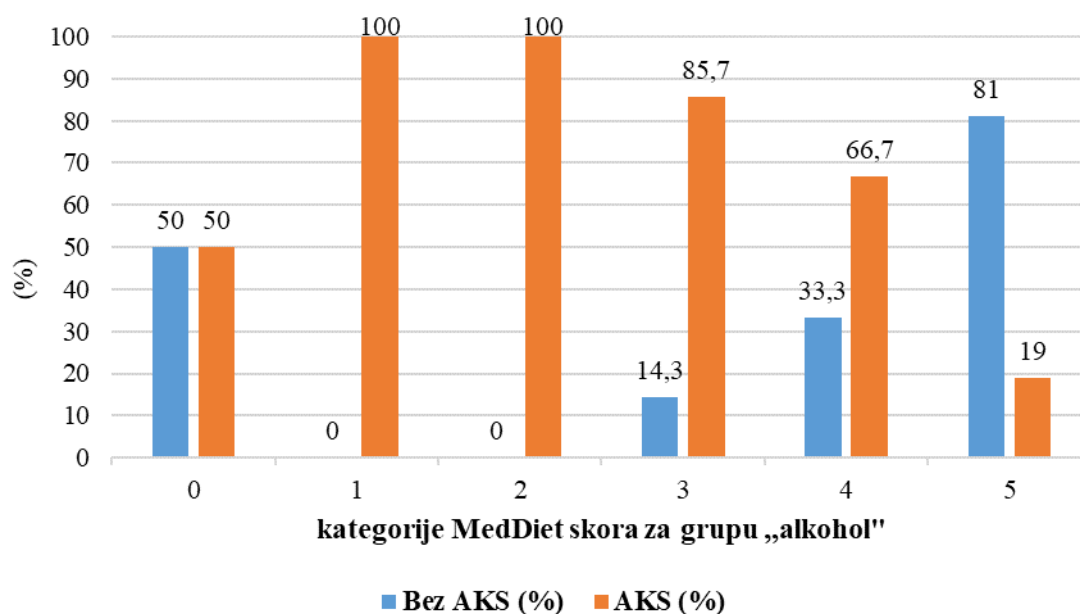
Grafikon 15 Odnos unosa maslinovog ulja prema pojedinim kategorijama *MedDiet* skora između dve posmatrane grupe ispitanika



Kategorije *MedDiet* skora 0-5 za grupu „maslinovo ulje” podrazumevaju: „kategorija 5” svakodnevna upotreba, „kategorija 4” upotreba 3-5 puta na nedeljnom nivou, „kategorija 3” upotreba 1-2 puta na nedeljnom nivou, „kategorija 2” upotreba manje od jedan put na nedeljnom nivou, „kategorija 1” retko upotrebljava i „kategorija 0” ne upotrebljava maslinovo ulje.

Rezultati istraživanja pokazuju statistički značajnu povezanost između konzumiranja alkohola i pojave klinički izraženih simptoma AKS ($p < 0,0005$). Učestalost pojave AKS kod ispitanika koji su alkohol konzumirali svakodnevno u količini od 100-300ml (kategorija „5 bodova” prema *MedDiet* skor) iznosi 19 % ($n=8$). Najčešće zastupljeni izraženi simptomi AKS prisutni su kod ispitanika koji su naveli da alkohol konzumiraju u količini od 300ml i 400ml (100%). Simptomi AKS kod ispitanika koji su naveli da alkohol ne konzumiraju uopšte ili ga konzumiraju u količini >600 ml u toku dana iznosio je (50%, $n=113$). Dobijene rezultate, međutim treba uzeti s rezervom s obzirom da ne zadovoljavaju uslov, jer je procenat frekvencija u kategorijama manjim od 5 (kategorije 1 do 4) prema *MedDiet* skor manji od 20%.

Grafikon 16 Odnos unosa alkohola prema pojedinim kategorijama *MedDiet* skora između dve posmatrane grupe ispitanika



Kategorije *MedDiet* skora 0-5 za grupu „alcohol“ podrazumevaju: „kategorija 5“ svakodnevno konzumira 100-300ml, „kategorija 4“ svakodnevno konzumira 300ml, „kategorija 3“ svakodnevno konzumira 400ml, „kategorija 2“ svakodnevno konzumira 500ml, „kategorija 1“ svakodnevno konzumira 600ml i „kategorija 0“ ne konzumira ili konzumira više od 600ml svakodnevno.

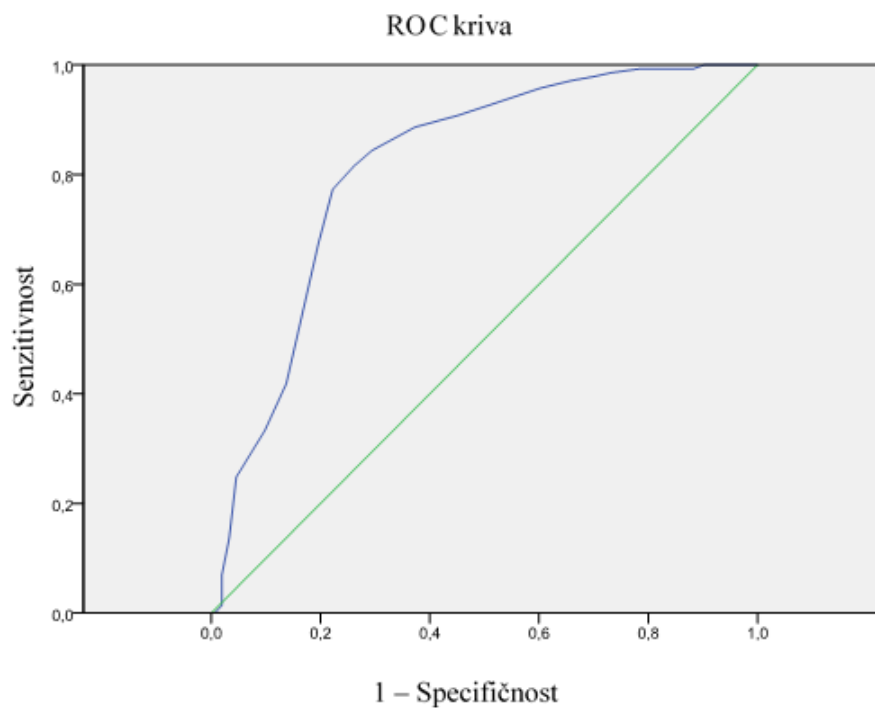
Napomena: 100ml alkohola ili 12g etanola ekvivalent.

5.4 Ispitivanje prediktivnih vrednosti pojedinih varijabli

Posmatran ishod u odnosu na koji su ispitivane varijable, definisan je kao pojava AKS. Da li neka od ispitivanih varijabli može da ukaže (da bude dobar prediktor) na nepovoljan ishod, odnosno na pojavu AKS ispitano je pomoću *ROC (receiver operating characteristic)* krivih, pri čemu su određeni optimalni presek senzitivnost i specifičnost odgovarajuće varijable. Prilikom razmatranja u obzir su uzeti svi potencijalno relevantni faktori rizika. U rezultatima su, međutim prikazani samo relevantni faktori.

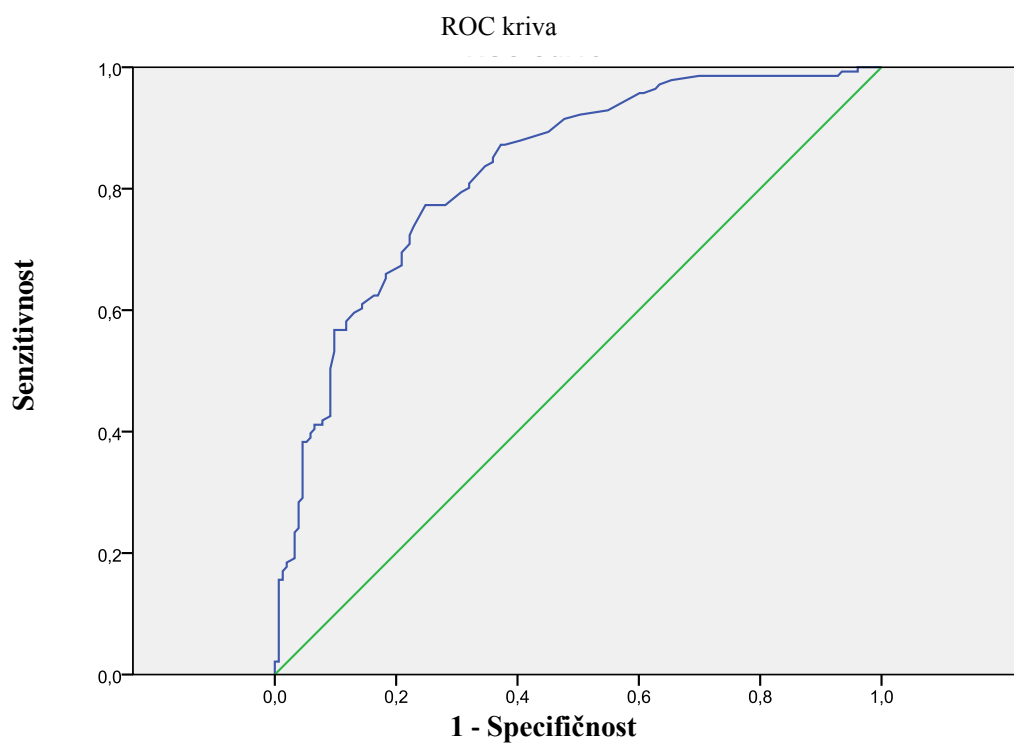
Testiranje je pokazalo da je *MedDiet* skor odličan marker za AKS ($AUROC=0,815$, $p<0,0005$). Vrednost graničnog preseka (*Cut-off*) je 22,5, senzitivnost je 0,773 a specifičnost 0,778. Pozitivna prediktivna vrednost je $109/143=0,762$. Negativna prediktivna vrednost je $119/151=0,788$.

Grafikon 17 ROC (receiver operating characteristic) kriva za testiranje MedDiet skora kao prediktora pojave AKS



Testiranje je pokazalo da vrednost glikemije našte može biti odličan nezavisni pokazatelj za nastanak AKS (AUROC=0,829, $p < 0,0005$). Vrednost graničnog preseka (*Cut-off*) je 6,55, senzitivnost je 0,773 a specifičnost 0,752. Pozitivna prediktivna vrednost je $109/147=0,741$. Negativna prediktivna vrednost je $119/151=0,782$.

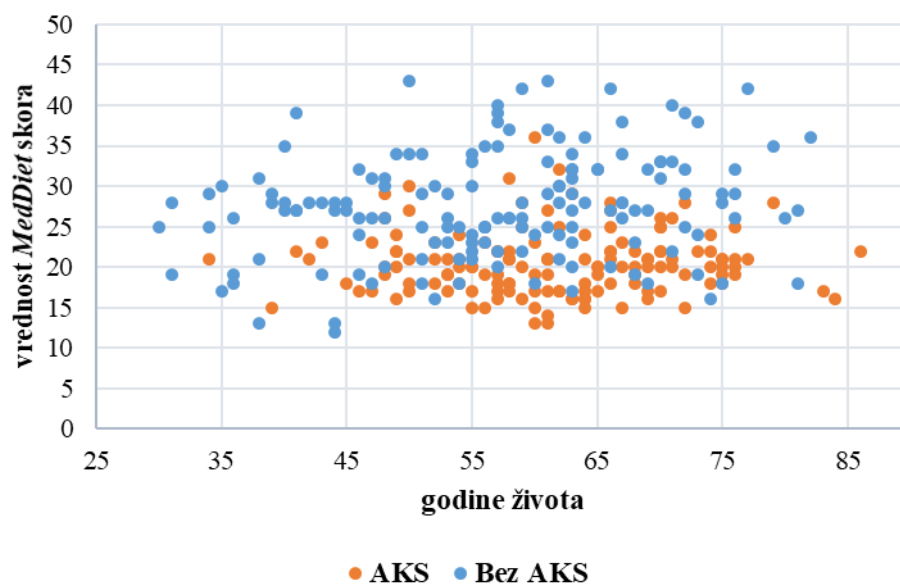
Grafikon 18 ROC (*receiver operating characteristic*) kriva za testiranje vrednosti glikemije našte kao prediktora pojave AKS



Korelacija između kontinuiranih varijabli *MedDiet* skora i svih pojedinačnih kontinuiranih varijabli izračunata je putem Spirmanovog (*Spearman*) koeficijenta korelacije. Rezultati analize su prikazani grafički uz kratak komentar.

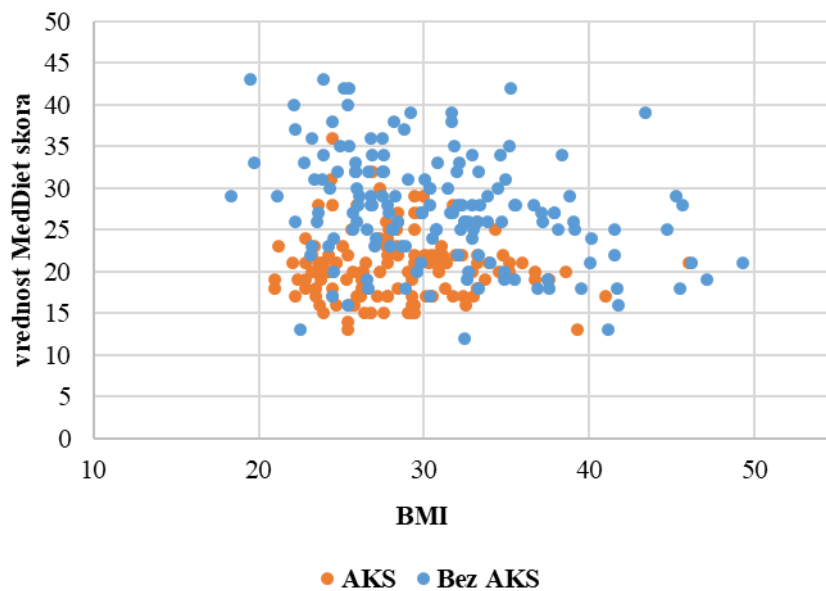
Vrednost *MedDiet* skora i navršene godine života ispitanika nisu povezani ($r=-0,002$, $p=0,969$).

Grafikon 19 Scatter dijagram ispitanika u odnosu na godine života i *MedDiet* skor



Vrednost *MedDiet* skora i vrednosti BMI ispitanika nisu povezani ($r = -0,034$, $p = 0,563$).

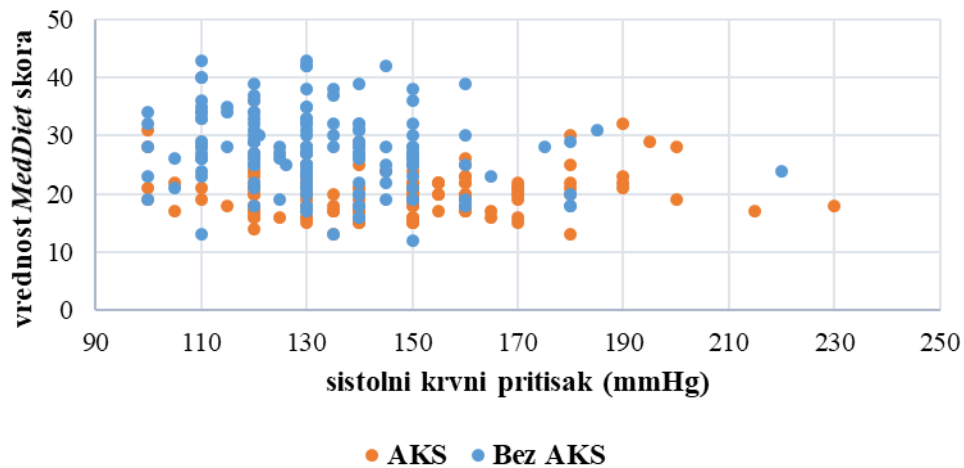
Grafikon 20 Scatter dijagram ispitanika u odnosu na indeks telesne mase (BMI) i *MedDiet* skor.



Vizuelno je upečatljiva aglomeracija ispitanika iz grupe AKS ka nižim, odnosno fiziološkim vrednostima BMI – paradoks gojaznosti

MedDiet skor je u negativnoj korelaciji sa sistolnim krvnim pritiskom ($r=-0,263$, $p<0,0005$).

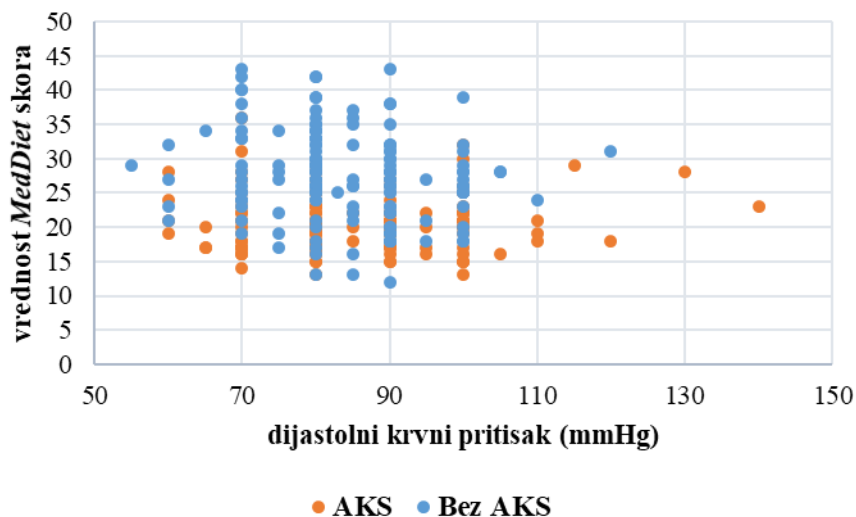
Grafikon 21 Scatter dijagram ispitanika u odnosu na sistolni krvni pritisak i *MedDiet* skor



Primetna je jasna aglomeracija ispitanika bez AKS ka nižim vrednostima sistolnog krvnog pritiska i ka višim vrednostima *MedDiet* skora.

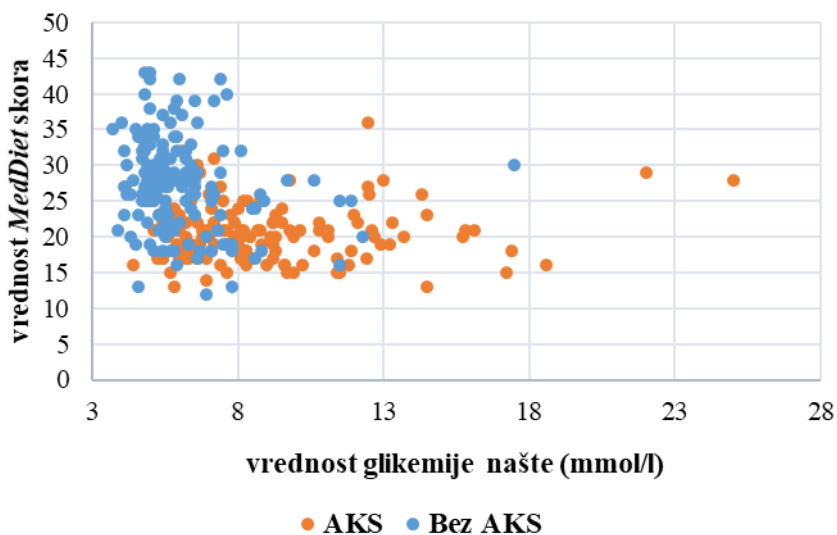
Vrednost *MedDiet* skora i vrednosti dijastolnog krvnog pritiska ispitanika nisu povezani ($r=-0,089$, $p=0,128$).

Grafikon 22 Scatter dijagram ispitanika u odnosu na dijastolni krvni pritisak i *MedDiet* skor



Vrednost *MedDiet* skora je u negativnoj korelaciji sa vrednostima glikemije našte ($r=-0,419$, $p<0,0005$).

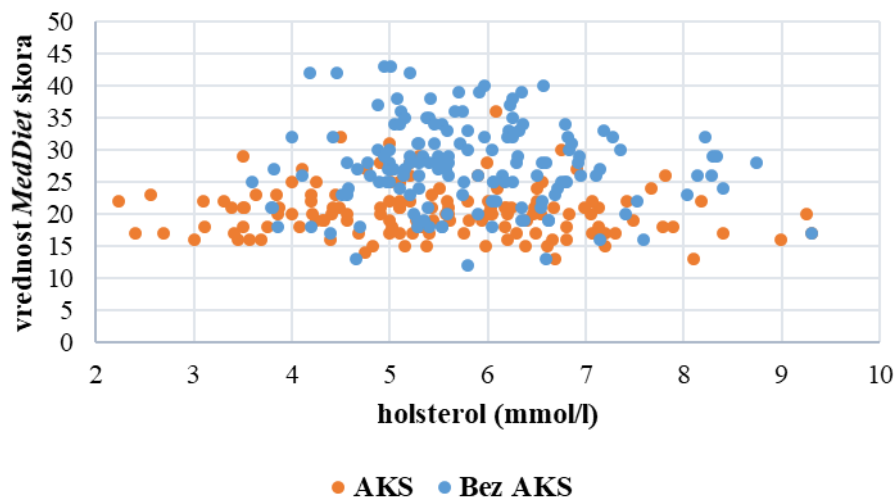
Grafikon 23 Scatter dijagram ispitanika u odnosu na vrednosti glikemije našte i *MedDiet* skor



Upečatljiva je aglomeracija ispitanika bez AKS ka nižim vrednostima glikemije našte kao i ka višim vrednostima *MedDiet* skora

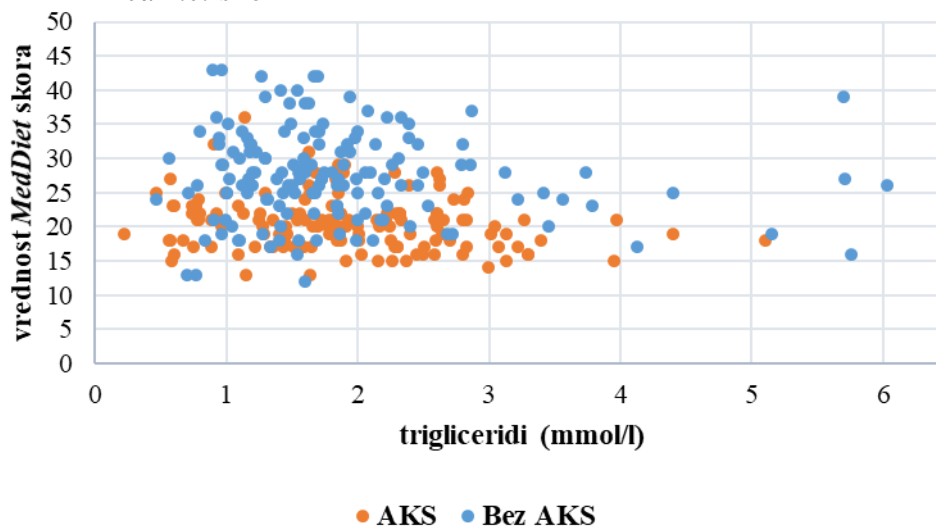
Vrednost *MedDiet* skora i vrednosti ukupnog holesterola ispitanika nisu povezani ($r=0,18$, $p=0,765$).

Grafikon 24 Scatter dijagram ispitanika u odnosu na vrednosti ukupnog serumskog holesterola i *MedDiet* skor



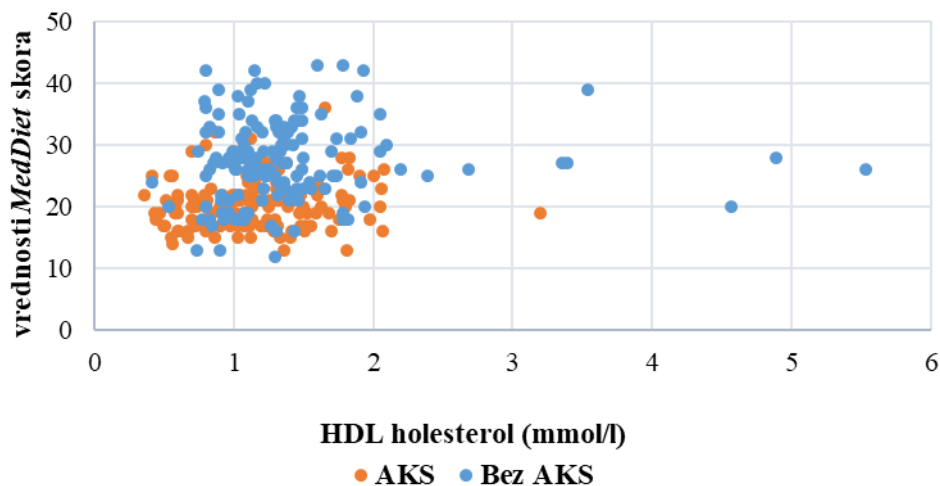
MedDiet skor je u slaboj negativnoj korelaciji sa vrednostima serumskih triglicerida ($r=-0,135$, $p=0,021$).

Grafikon 25 Scatter dijagram ispitanika u odnosu na vrednosti serumskih triglicerida i *MedDiet* skor



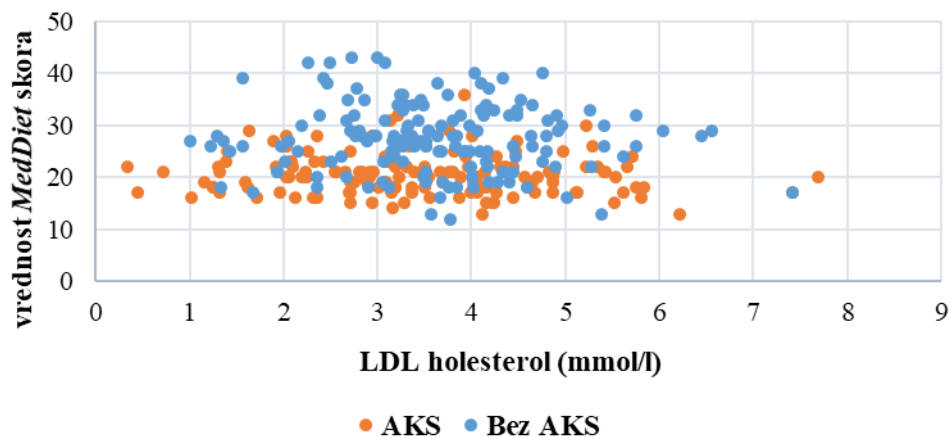
MedDiet skor je u slaboj pozitivnoj korelaciji sa vrednostima serumskog HDL holesterola ($r=0,192$, $p=0,001$).

Grafikon 26 Scatter dijagram ispitanika u odnosu na vrednosti serumskog HDL holesterola i *MedDiet* skor



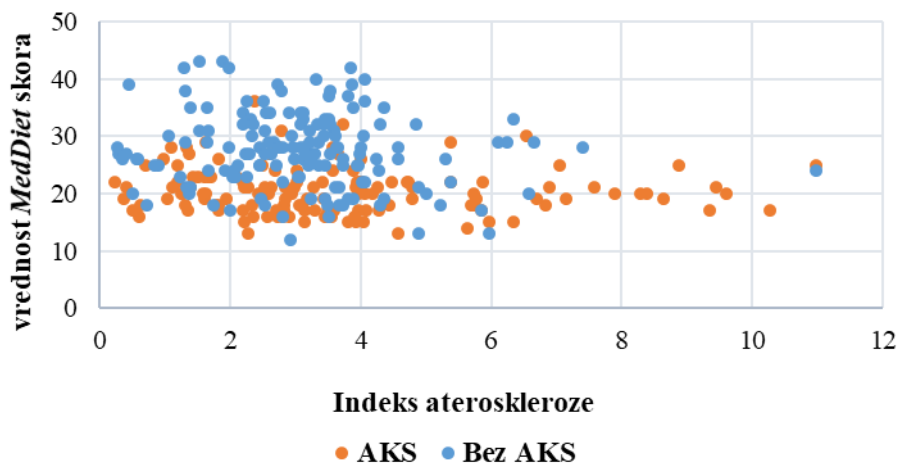
Vrednost *MedDiet* skora i vrednosti LDL holesterola ispitanika nisu povezani ($r=-0,017$, $p=0,775$).

Grafikon 27 Scatter dijagram ispitanika u odnosu na vrednosti serumskog LDL holesterola i *MedDiet* skor



MedDiet skor je u slaboj negativnoj korelaciji sa indeksom ateroskleroze (LDL holesterol/HDL holesterol) ($r=-0,136$, $p=0,020$).

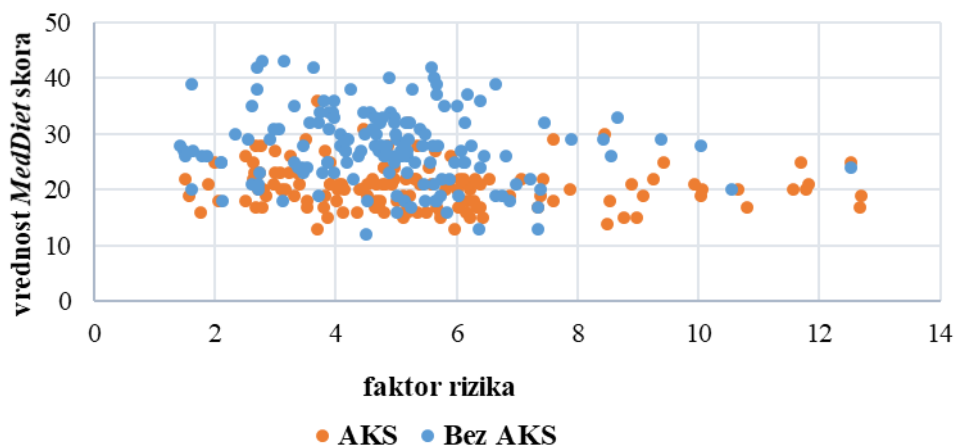
Grafikon 28 Scatter dijagram ispitanika u odnosu na vrednosti indeksa ateroskleroze i *MedDiet* skor



Jasno je uočljiva aglomeracija ispitanika bez AKS ka nižim vrednostima indeksa ateroskleroze kao i ka višim vrednostima *MedDiet* skora.

MedDiet skor je u slaboj negativnoj korelaciji sa faktorom rizika ($r=-0,185$, $p = 0,001$).

Grafikon 29 Scatter dijagram ispitanika u odnosu na vrednosti faktora rizika (ukupni holesterol/HDL holesterol) i *MedDiet* skor



Jasna aglomeracija ispitanika bez AKS ka višim vrednostima *MedDiet* skora i nižim vrednostima faktora rizika.

MedDiet skor je u slaboj negativnoj korelaciji sa vrednostima biomarkera srčane nekroze CK-MB ($r=-0,184$, $p=0,029$), dok sa vrednostima kreatinina i troponina nije povezan ($r=-0,148$, $p=0,081$), odnosno ($r=-0,108$, $p=0,2$).

5.5 Vrednost graničnog preseka za *MedDiet* skor

Utvrđena je vrednost graničnog preseka (*Cut-off*) za *MedDiet* skor i ona iznosi 22,5. Ako je $MedDiet \leq 22,5$ onda kažemo da je on pozitivan (loš). U suprotnom, on je negativan. Shodno tome, za dve grupe ispitanika posmatrane su srednje vrednosti varijabli.

Upoređivanjem razlika srednjih vrednosti po posmatranim varijablama utvrđeno je sledeće:

- Razlika srednjih vrednosti sistolnog pritiska između ispitanika koji imaju pozitivan i ispitanika koji imaju negativan *MedDiet* skor je statistički značajna ($p<0,0005$). Srednja vrednost sistolnog pritiska ispitanika koji imaju negativan *MedDiet* skor je $133,66 \pm 21,56$, a ispitanika koji imaju pozitivan *MedDiet* skor je $144,44 \pm 22,54$.
- Razlika srednjih vrednosti glikemije našte između ispitanika koji imaju pozitivan i ispitanika koji imaju negativan *MedDiet* skor je statistički značajna ($p<0,0005$). Srednja vrednost glikemije našte ispitanika koji imaju negativan *MedDiet* skor je $6,68 \pm 3,00$, a ispitanika koji imaju pozitivan *MedDiet* skor je $8,27 \pm 2,88$.
- Razlika srednjih vrednosti serumskog HDL holesterola između ispitanika koji imaju pozitivan i ispitanika koji imaju negativan *MedDiet* skor je statistički značajna ($p=0,001$). Srednja vrednost serumskog HDL holesterola ispitanika koji

imaju negativan *MedDiet* skor je $1,39 \pm 0,66$, a ispitanika koji imaju pozitivan *MedDiet* skor je $1,15 \pm 0,51$.

- Razlika srednjih vrednosti indeksa ateroskleroze između ispitanika koji imaju pozitivan i ispitanika koji imaju negativan *MedDiet* skor je statistički značajna ($p=0,003$). Srednja vrednost indeksa ateroskleroze ispitanika koji imaju negativan *MedDiet* skor je $3,02 \pm 1,71$ a ispitanika koji imaju pozitivan *MedDiet* skor je $3,68 \pm 2,04$.
- Razlika srednjih vrednosti faktora rizika između ispitanika koji imaju pozitivan i ispitanika koji imaju negativan *MedDiet* skor je statistički značajna ($p < 0,0005$). Srednja vrednost faktora rizika ispitanika koji imaju negativan *MedDiet* skor je $4,7 \pm 1,96$ a ispitanika koji imaju pozitivan *MedDiet* skor je $5,59 \pm 2,31$.

Tabela 10 Prikaz srednjih vrednosti i standardne devijacije BMI, sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska (SKP, DKP) i glikemije našte u odnosu na pozitivan i negativan *MedDiet* skor između dve posmatrane grupe ispitanika

	<i>Cut off MedDiet</i>	Broj ispitanika	Srednja vrednost	SD	p
BMI	<i>MedDiet</i> > 22,5	151	29,40	5,23	0,305
	<i>MedDiet</i> ≤ 22,5	143	30,07	5,93	
SKP	<i>MedDiet</i> > 22,5	151	133,66	21,56	<0,0005
	<i>MedDiet</i> ≤ 22,5	143	144,44	22,54	
DKP	<i>MedDiet</i> > 22,5	151	83,86	13,02	0,334
	<i>MedDiet</i> ≤ 22,5	143	85,25	11,37	
Glikemija našte	<i>MedDiet</i> > 22,5	151	6,69	3,00	<0,0005
	<i>MedDiet</i> ≤ 22,5	143	8,27	2,88	

Tabela 11 Prikaz srednjih vrednosti i standardne devijacije ukupnog holesterola, triglicerida, HDL – holesterola i LDL - holesterola u odnosu na pozitivan i negativan *MedDiet* skor između dve posmatrane grupe ispitanika

	<i>Cut off MedDiet</i>	Broj ispitanika	Srednja vrednost	Standardna devijacija	P
Holesterol	<i>MedDiet</i> > 22,5	151	5,69	1,10024	0,602
	<i>MedDiet</i> ≤ 22,5	143	5,61	1,43511	
Trigliceridi	<i>MedDiet</i> > 22,5	151	1,79	0,90597	0,069
	<i>MedDiet</i> ≤ 22,5	143	1,99	0,94543	
HDL	<i>MedDiet</i> > 22,5	151	1,39	0,65687	0,001
	<i>MedDiet</i> ≤ 22,5	143	1,15	0,51417	
LDL	<i>MedDiet</i> > 22,5	151	3,49	1,11393	0,559
	<i>MedDiet</i> ≤ 22,5	143	3,57	1,38054	

Tabela 12 Prikaz srednjih vrednosti i standardne devijacije indeksa ateroskleroze i faktora rizika u odnosu na pozitivan i negativan *MedDiet* skor između dve posmatrane grupe ispitanika

	<i>Cut off MedDiet</i>	Broj ispitanika	Srednja vrednost	Standardna devijacija	P
Indeks ateroskleroze	<i>MedDiet</i> > 22,5	151	3,02	1,71	0,003
	<i>MedDiet</i> ≤ 22,5	143	3,68	2,04	
Faktor rizika	<i>MedDiet</i> > 22,5	151	4,71	1,96	<0,0005
	<i>MedDiet</i> ≤ 22,5	143	5,59	2,31	

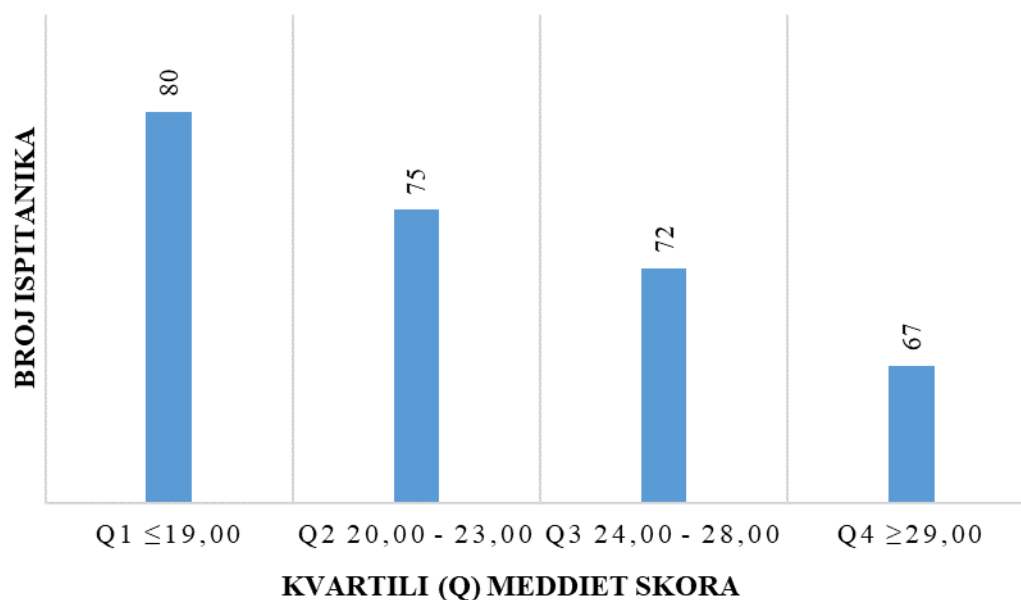
Indeks ateroskleroze (LDL holesterol/HDL holesterol), Faktor rizika (Holesterol/HDL holesterol)

5.6 Kvartili *MedDiet* skora

Raspon vrednosti *MedDiet* skora teoretski može da bude od 0 do 55 („*MedDiet* skor=0“ elementi MNI nisu uopšte zastupljeni u ishrani pojedinca, „*MedDiet* skor=55“ ishrana pojedinca je u potpunoj saglasnosti sa principima MNI). Vrednosti *MedDiet* skora dobijene istraživanjem u celokupnom uzorku ispitanika predstavljene su u kvartilima po sledećem principu:

1. Prva grupa: *MedDiet* skor 0–19;
2. Druga grupa: *MedDiet* skor 20 – 23;
3. Treća grupa: *MedDiet* skor 24 – 28;
4. Četvrta grupa: *MedDiet* skor >29.

Grafikon 30 Prikaz vrednosti *MedDiet* skora po kvartilima svih učesnika u studiji



Analizom varijanse (ANOVA) ispitali smo da li postoje razlike između srednjih vrednosti određenih varijabli iskazanih po kvartilima *MedDiet* skora i da li su te razlike statistički značajne.

Razlike srednjih vrednosti BMI između kvartila *MedDiet* skora nisu statistički značajne ($p=0,053$).

Tabela 13 Karakteristike ispitanika – indeks telesne mase u odnosu na *MedDiet* kvartile

Kvartili <i>MedDiet</i> skora	n	Srednja vrednost BMI (kg/m ²)	SD	95% CI		Min	Max
				Od	Do		
Q1 ≤19,00	80	29,75	5,93	28,44	31,07	21,00	47,10
Q2 20,00 - 23,00	75	29,81	5,76	28,49	31,14	21,20	49,30
Q3 24,00 - 28,00	72	30,92	5,12	29,72	32,12	22,20	45,60
Q4 ≥29,00	67	28,31	5,23	27,03	29,58	18,30	45,30

BMI – indeks telesne mase, SD – standardna devijacija,

Razlike srednjih vrednosti sistolnog krvnog pritiska između kvartila *MedDiet* skora su statistički značajne ($p<0,0005$). Vrednost sistolnog krvnog pritiska je manja pri većim vrednostima *MedDiet* skora odnosno posmatranim kvartilom. Razlika srednje vrednosti sistolnog krvnog pritiska između Q1 i Q4 iznosi oko 13 mm Hg, odnosno oko 10% u odnosu na srednju vrednost celokupnog uzorka (138,9 mmHg).

Tabela 14 Karakteristike ispitanika – sistolni krvni pritisak u odnosu na *MedDiet* kvartile

Kvartili <i>MedDiet</i> skora	n	Srednja vrednost SKP (mmHg)	SD	95% CI		Min	Max
				Od	Do		
Q1 ≤19,00	80	143,00	23,31	137,81	148,19	100,00	230,00
Q2 20,00 - 23,00	75	145,20	22,25	140,09	150,32	100,00	190,00
Q3 24,00 - 28,00	72	135,71	21,08	130,76	140,66	100,00	220,00
Q4 ≥29,00	67	130,39	21,10	125,24	135,54	100,00	195,00
Ukupno	294	138,90	22,66	136,30	141,50	100,00	230,00

SKP – sistolni krvni pritisak, SD – standardna devijacija, CI – interval poverenja (*confidence interval*)

Razlike srednjih vrednosti glikemije našte između kvartila *MedDiet* skora su statistički značajne ($p < 0,0005$). Najviše vrednosti glikemije našte zabeležene su u prvom *MedDiet* kvartilu (8,3 mmol/l), dok vrednosti glikemije našte opadaju sa svakim sledećim kvartilom tako da je srednja vrednost glikemije našte u četvrtom kvartilu 6,1 mmol/l.

Tabela 15 Karakteristike ispitanika – vrednost glikemije našte u odnosu na *MedDiet* kvartile

Kvartili <i>MedDiet</i> skora	n	Srednja vrednost glikemije našte (mmol/l)	SD	95% CI		Min	Max
				Od	Do		
Q1 ≤19,00	80	8,2746	2,88	7,63	8,92	4,40	18,60
Q2 20,00 - 23,00	75	8,1191	2,94	7,44	8,80	3,90	16,10
Q3 24,00 - 28,00	72	7,0836	3,17	6,34	7,83	4,10	25,00
Q4 ≥29,00	67	6,1357	2,74	5,47	6,80	3,70	22,00
Ukupno	294	7,4558	3,04	7,11	7,81	3,70	25,00

SD – standardna devijacija, CI – interval poverenja (*confidence interval*)

Razlike srednjih vrednosti serumskih HDL holesterola između kvartila *MedDiet* skora su statistički značajne ($p = 0,009$). Najniže vrednosti HDL holesterola zabeležene su u prvom kvartilu (1,14 mmol/l), dok su značajno više vrednosti HDL holesterola zabeležene u trećem i četvrtom kvartilu.

Tabela 16 Karakteristike ispitanika – HDL holesterol u odnosu na *MedDiet* kvartile

Kvartili <i>MedDiet</i> skora	n	Srednja vrednost HDL (mmol/l)	SD	95% CI		Min	Max
				Od	Do		
Q1 ≤19,00	80	1,14	0,46	1,04	1,24	0,43	3,20
Q2 20,00 - 23,00	75	1,20	0,55	1,07	1,32	0,36	4,57
Q3 24,00 - 28,00	72	1,45	0,84	1,25	1,64	0,41	5,53
Q4 ≥29,00	67	1,32	0,44	1,21	1,43	0,70	3,54
Ukupno	294	1,27	0,60	1,20	1,34	0,36	5,53

HDL – lipoproteini velike gustine (*High Density Lipoprotein*), SD – standardna devijacija, CI – interval poverenja (*confidence interval*)

Razlike srednjih vrednosti indeksa ateroskleroze između grupa *MedDiet* skora nisu statistički značajne ($p=0,233$).

Razlike srednjih vrednosti faktora rizika između grupa *MedDiet* skora nisu statistički značajne ($p=0,086$).

Razlike srednjih vrednosti biomarkera srčane nekroze troponina između grupa *MedDiet* skora nisu statistički značajne ($p=0,423$).

Razlike srednjih vrednosti biomarkera srčane nekroze kreatinina između grupa *MedDiet* skora nisu statistički značajne ($p=0,189$).

Razlike srednjih vrednosti biomarkera srčane nekroze CK - MB između grupa *MedDiet* skora nisu statistički značajne ($p=0,132$).

5.7 Kreiranje modela za nastanak AKS – binarna logistička regresija

Model za pojavu AKS u odnosu na posmatrane kliničke i biohemijske faktore rizika kreiran je pomoću univarijantne i multivarijantne binarne logističke regresije.

Univarijantna binarna logistička regresija pokazuje da na pojavu AKS utiču godine starosti ($p=0,001$), pol ($p<0,0005$), pušenje ($p<0,0005$), BMI ($p<0,0005$), sistolni pritisak ($p<0,0005$), vrednost glikemije našte ($p<0,0005$), holesterol ($p=0,016$), HDL ($p=0,003$), indeks ateroskleroze ($p=0,029$), faktor rizika ($p=0,017$) i *MedDiet* skor ($p<0,0005$).

Prediktori definisani univarijantnom analizom su uključeni u multivarijantnu regresionu analizu. Multivarijantna binarna logistička regresija pokazala je da na pojavu AKS utiču godine starosti ($p=0,001$), pol ($p<0,0005$), pušenje ($p=0,009$), BMI ($p=0,005$), sistolni pritisak ($p=0,018$), vrednost glikemije našte ($p<0,0005$) i *MedDiet* skor ($p<0,0005$).

Tabela 17 Univarijantna i multivarijantna analiza

	Univarijantna analiza		Multivarijantna analiza	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
Godine starosti	1,038 (1,016 - 1,060)	0,001	1,063 (1,025 – 1,101)	0,001
Pol	3,065 (1,905 - 4,933)	<0,0005	4,071 (1,901 – 8,719)	<0,0005
Pozitivna porodična anamneza	0,471 (0,276 – 0,802)	0,006	0,670 (0,284 – 1,580)	0,360
Pušač	3,204 (1,946 - 5,275)	<0,0005	3,067 (1,322 – 7,114)	0,009
BMI	0,917 (0,876 - 0,959)	<0,0005	0,902 (0,839 – 0,970)	0,005
SKP	1,029 (1,017 - 1,041)	<0,0005	1,020 (1,003 – 1,037)	0,018
DKP	1,009 (0,990 - 1,028)	0,337		
Vrednost glikemije našte	1,775 (1,515 - 2,080)	<0,0005	1,520 (1,270 – 1,819)	<0,0005
Holesterol	0,795 (0,660 - 0,958)	0,016	0,713 (0,488 – 1,041)	0,080
Trigliceridi	1,068 (0,835 - 1,368)	0,599		
HDL - kolesterol	0,992 (0,987 – 0,997)	0,003	1,255 (0,443 – 3,553)	0,669
LDL - kolesterol	0,910 (0,757 – 1,094)	0,910		
Indeks ateroskleroze	1,150 (1,015 – 1,303)	0,029	2,288 (0,920 – 5,694)	0,075
Faktor rizika	1,143 (1,024 – 1,275)	0,017	0,557 (0,240 – 1,291)	0,173
MedDiet skor	0,786 (0,741 – 0,834)	<0,0005	0,783 (0,722 – 0,849)	<0,0005

OR – Odds ratio, CI – Confidence interval, BMI – indeks telesne mase, SKP – sistolni krvni pritisak, DKP – dijastolni krvni pritisak, Indeks ateroskleroze (LDL kolesterol/HDL kolesterol), Faktor rizika (Holesterol/HDL kolesterol)

Količnik rizika (*odds ratio*) za godine starosti je 1,063 (1,270 – 1,819), što ukazuje da u našem uzorku povećanje godina starosti za jedan povećava rizik od nastanka AKS za 6,3 %.

Količnik rizika (*odds ratio*) za muški pol je 4,071 (1,901 – 8,719), što ukazuje da muškarci u našem uzorku imali oko 4 puta veći rizik za nastanak AKS od žena.

Količnik rizika (*odds ratio*) za pušače je 3,067 (1,322 – 7,114), što znači da su pušači u našem uzorku imali oko tri puta veći rizik za nastanak AKS od nepušača.

Količnik rizika (*odds ratio*) za BMI je 0,902 (0,839 – 0,970), što znači da su ispitanici u našem uzorku za svako povećanje BMI za 1 imali manji rizik za nastanak AKS za oko 10%.

Količnik rizika (*odds ratio*) za sistolni krvni pritisak je 1,020 (1,003 – 1,037), što znači da su sa povećanjem sistolnog krvnog pritiska za 1 mmHg u našem uzorku ispitanici imali veću šansu za nastanak AKS za 2 %.

Količnik rizika (*odds ratio*) za vrednost glikemiju našte je 1,520 (1,025 – 1,101), što znači da su sa povećanjem vrednosti glikemije našte za 1 mmol/l u našem uzorku ispitanici imali veću šansu za nastanak AKS za 52%.

Količnik rizika (*odds ratio*) za *MedDiet* skor je 0,783 (0,722 – 0,849), što znači da su sa povećanjem *MedDiet* skora za 1, u našem uzorku ispitanici imali manju šansu za nastanak AKS za 21,7%.

Naredni rezultati prikazuju uticaj pojedinačnih namirnica na pojavu AKS i dobijeni su univarijantnom binarnom logističkom regresijom.

Univarijantna binarna logistička regresija pokazuje da na pojavu AKS utiče konzumiranje voća ($p < 0,0005$), povrća ($p < 0,0005$), crvenog mesa ($p = 0,004$), živine ($p = 0,002$), punomasnih mlečnih proizvoda ($p < 0,0005$) i maslinovog ulja ($p < 0,0005$).

Količnik rizika (*odds ratio*) za voće je 0,471 (0,313 – 0,711), što znači da su sa povećanjem konzumiranja voća za jednu kategoriju *MedDiet* skora (4 porcije na nedeljnom nivou) u našem uzorku ispitanici imali manju šansu za nastanak AKS za 52,9 %.

Količnik rizika (*odds ratio*) za povrće je 0,299 (0,193 – 0,464), što znači da su sa povećanjem konzumiranja povrća za jednu kategoriju *MedDiet* skora (4 porcije na nedeljnom nivou) u našem uzorku ispitanici imali manju šansu za nastanak AKS za 70,1 %.

Količnik rizika (*odds ratio*) za crvena mesa i mesne prerađevine je 1,805 (1,213 – 2,686), što znači da su sa povećanjem konzumiranja crvenih mesa i mesnih prerađevina za jednu kategoriju *MedDiet* skora (4 porcije na nedeljnom nivou) u našem uzorku ispitanici imali veću šansu za nastanak AKS za 80,5 %.

Količnik rizika (*odds ratio*) za živinsko meso je 0,412 (0,236 – 0,718), što znači da su sa povećanjem konzumiranja živinskog mesa za jednu kategoriju *MedDiet* skora (4 porcije na nedeljnom nivou) u našem uzorku ispitanici imali manju šansu za nastanak AKS za 58,8%.

Količnik rizika (*odds ratio*) za punomasne mlečne proizvode je 2,516 (1,696 – 3,730), što znači da su sa povećanjem konzumiranja punomasnih mlečnih proizvoda za za jednu kategoriju *MedDiet* skora (4 porcije na nedeljnom nivou) u našem uzorku ispitanici imali veću šansu za nastanak AKS za 156,1 %.

Količnik rizika (*odds ratio*) za maslinovo ulje je 0,575 (0,446 – 0,741), što znači da su sa povećanjem konzumiranja maslinovog ulja za jednu za jednu kategoriju *MedDiet* skora (2 porcije na nedeljnom nivou) u našem uzorku ispitanici imali manju šansu za nastanak AKS za 42,5 %.

Tabela 18 Univarijantna analiza pojedinih parametara unutar *MedDiet* skora na pojavu AKS

Univarijantna analiza		
	OR (95% CI)	p
Žitarice	1,196 (0,921 - 1,554)	0,179
Krompir	0,918 (0,570 – 1,477)	0,724
Voće	0,440 (0,288 – 0,672)	<0,0005
Povrće	0,440 (0,193 - 0,464)	<0,0005
Mahunarke	0,299 (0,193 - 0,464)	<0,0005
Riba	0,635 (0,383 - 1,051)	0,077
Creno meso i preradevine	1,805 (1,213 – 2,686)	0,004
Živinsko meso	0,412 (0,236 – 0,718)	0,002
Punomasni mlečni proizvodi	2,516 (1,696 – 3,730)	<0,0005
Maslinovo ulje	0,575 (0,446 – 0,741)	<0,0005
Alkohol	1,058 (0,849 – 1,319)	0,614

OR – količnik šansi (*Odds ratio*), CI – interval poverenja (*confidence interval*)

6 Diskusija

Imperativ prevencije koronarne bolesti, moždanog udara, aneurizme aorte ili periferne arterijske bolesti nameće se danas snažnije nego ikada, s obzirom na činjenicu da su prve epizode ovih urgentnih medicinskih stanja često fatalne, onesposobljavajuće i zahtevaju skupu intenzivnu medicinsku negu (188).

Nizak rizik za nastanak i razvoj KVB povezan je sa dobro regulisanim lipidskim statusom, održavanjem arterijskog krvnog pritiska u granicama referentnih vrednosti, dobrom glikoregulacijom i negativnom porodičnom istorijom KVB. Međutim, među odraslom populacijom mali je broj onih koji imaju ovakav zdravstveni profil (189). Mnoge studije su iz tog razloga ispitivale da li negovanje zdravih životnih stilova može biti u vezi sa smanjenim rizikom za nastanak KVB kod osoba srednje životne dobi.

Rizik od razvoja koronarne bolesti kod mlađe odrasle populacije ispitivala je CARDIA studija sprovedena na uzorku od 3.154 ispitanika sa vremenom praćenja od 20 godina (190). Negovanje zdravih životnih stilova koje je definisala ova studija podrazumevalo je: održavanje BMI $< 25\text{kg}/\text{m}^2$, odsustvo konzumiranja ili umereno konzumiranje alkohola, visoku vrednost skora ishrane (visok stepen pridržavanja definisanih principa pravilne ishrane), visok stepen skora fizičke aktivnosti (fizička aktivnost na zadovoljavajućem nivou) i odsustvo upotrebe duvanskih proizvoda (190). Praćenje ispitanika nakon 7 i 20 godina od uključivanja u studiju ukazalo je da je negovanje zdravih životnih stilova u mlađem životnom dobu snažno povezano sa smanjenim rizikom za nastanak KVB u kasnijem životnom periodu (190).

Slična studija sprovedena je na azijskom kontinentu, u Japanu. Cilj ove studije je bio da utvrdi povezanost između negovanja zdravih stilova života i KVB među azijskom

populacijom (191). U studiju je bilo uključeno preko 40.000 ispitanika bez pozitivne porodične anamneze za koronarnu bolest ili moždani udar. Ova kohorta je praćena 16 godina. Po jedan poen dodeljen je svakom ispitaniku ukoliko se pridržavao sledećih principa: konzumirao ≥ 1 porcije voća dnevno, konzumirao ≥ 1 porcije ribe dnevno, ukoliko je mleko konzumirao skoro svakodnevno, vežbao ≥ 5 h nedeljno i/ili šetao ≥ 1 h dnevno, održavao BMI u rasponu između 21 do 25 kg/m², konzumirao alkohol u količini < 46 g etanol ekvivalenata/dan, bio nepušač i spavao između 5,5 i 7,5 h dnevno. Nakon perioda praćenja koji je trajao 16,5 godina uočeno je da su među oba pola ispitanika osobe sa najvećim skorom imale najmanji mortalitet od KVB (191). Rezultati sprovedene studije jasno ukazuju da je mortalitet od KVB i moždanog udara u kategorijama ispitanika koje su pokazale najveću komplijansu zdravim životnim stilovima, bio za jednu trećinu manji kod muškaraca i za jednu četvrtinu manji kod žena u odnosu na kategoriju ispitanika koja je imala najniži skor, sugerišući na taj način da veliki procenat KVB može biti preveniran kroz promenu stila života (191).

Iako se ukupni mortalitet od KVB u SAD smanjuje u poslednjih nekoliko decenija, mortalitet među mlađim ženama pokazuje plato održavanja (192). Potencijal koji promena stila života ima u smanjenju mortaliteta, među ženskom populacijom ispitala je velika studija sprovedena u poslednjoj deceniji prošlog i prvoj deceniji ovog veka - Studija o zdravlju medicinskih sestara II (engl. *Nurses' Health Study II*) koja je obuhvatila 88.940 medicinskih sestara starosne dobi od 27 do 44 godina (192). Stil života definisan je kroz nekoliko ključnih faktora: odsustvo navike pušenja, fiziološku uhranjenost, fizičku aktivnost koja traje $\geq 2,5$ h nedeljno, vreme provedeno ispred TV ≤ 7 h/nedeljno, poželjan način ishrane definisan preko ustanovljenog alternativnog indeksa pravilne ishrane, (engl. *Alternate Healthy Eating Index*) iz 2010. godine, kao i konzumiranje alkohola u poželjnoj dnevnoj količini od 0,1 do 14,9 g etanol ekvivalenata (192). Rezultati studije tokom

dvadesetogodišnjeg praćenja su pokazali da su poželjni stilovi života, definisani u ovom istraživanju, snažno nezavisno povezani sa sniženim rizikom za nastanak koronarne bolesti (192). Negovanje svih navedenih poželjnih životnih navika, može smanjiti rizik za nastanak KVB za čak 84%, govore podaci ove studije, međutim svega 3% ispitanica u potpunosti negovalo ovakav način života. Zaključak da primarna prevencija kroz negovanje zdravih stilova života može znatno smanjiti opterećenje KVB i opterećenje zdravstvenog sistema dovoljan je razlog da bi se preventivne akcije pokrenule (192).

Ishrana kao jedan od ključnih faktora u nastanku i razvoju KVB ujedno čini osnovu svih preventivnih akcija. Uticaj na zdravlje pojedinih sastojaka hrane, samih ili sveukupnog obrasca, odnosno načina ishrane, predmet je brojnih epidemioloških i kliničkih istraživanja od prošlosti do danas (5). Zaključci većine istraživanja u polju medicinske nutritivne prevencije saglasni su da najveće zdravstvene koristi, između ostalog i za dobro funkcionisanje kardiovaskularnog (KV) aparata i prevenciju najčešćih fatalnih događaja poput AIM i CVI, imaju sledeće namirnice/grupe namirnica: voće i povrće, mahunarke, orašasti plodovi, proizvodi od celog zrna žitarica, mlečni proizvodi sa smanjenim sadržajem mlečne masti, riba i umereno konzumiranje alkohola (193).

Pojedine prospektivne studije ukazale su da postoji snažna inverzna povezanost između konzumiranja namirnica iz grupe voća i povrća i razvoja akutnih KV događaja poput rupture aterosklerotskog plaka različite lokalizacije koja može voditi do pojave nestabilne angine pektoris, AIM ili CVI (194). Mnogobrojni nutrijenti i fitohemikalije iz voća i povrća, uključujući dijetna vlakna, kalijum i folate mogu biti pojedinačno ili udruženo označeni kao odgovorni za smanjenje KV rizika (195). Upravo ovi elementi predstavljaju korpus MNI (194).

Zdravstvene koristi MNI su dobro dokumentovane brojnim studijama počev od čuvene Studije sedam zemalja (engl. *The Seven Country Study*) pa sve do skorašnje EPIC

studije. Pored povoljnog uticaja MNI na kardiovaskularno zdravlje, aktuelna istraživanja ukazuju na njen značaj u prevenciji i medicinskoj nutritivnoj terapiji drugih HB, posebno malignih i neurodegenerativnih (195).

Iako su populacije mediteranskog geografskog područja pod snažnim uticajem globalizacije velikim delom prihvatile zapadnjački stil života, ipak postoje delovi ovih populacija koji neguju tradicionalni mediteranski način života i ishrane. Praćenjem njihovog načina života i ishrane postignut je opšti konsenzus naučne i stručne javnosti i autoriteta u oblasti ishrane i zdravlja, da se pridržavanje MNI povezuje sa smanjenim rizikom za nastanak hroničnih bolesti i stanja. (195).

Grupa italijanskih naučnika (*Sofi* i saradnici) sprovela je sistematski pregled literature kojim su obuhvaćene prospektivne kohortne studije koje su istraživale vezu između pridržavanja principa MNI, ukupnog i specifičnog mortaliteta i incidencije pojedinih HB (127). Ukupan broj ispitanika obuhvaćenih ovim pregledom literature bio je preko 1,5 miliona. Rezultati meta-analize pokazali su da što je stepen pridržavanja MNI veći, značajnije je unapređenje zdravstvenog stanja ispitanika (127). To se ogleda u smanjenju ukupnog mortaliteta za 9%, prevremenog mortaliteta od KVB za 9% i mortaliteta od malignih bolesti za 6%. Rezultati su, takođe, pokazali da postoji inverzna povezanost između stepena pridržavanja MNI i incidencije Parkinsonove i Alchajmerove bolesti (127).

S obzirom na to da je sve veći značaj posmatranja ishrane kao celine, novija epidemiološka istraživanja su zasnovana na razvoju različitih indeksa ili skorova ishrane. Skor mediteranske ishrane (*MedDiet* skor), predložen od strane grčkih naučnika (*Panagiotakos* i saradnici) (171), procenjuje stepen zastupljenosti elemenata MNI, i predlaže veliki raspon skale 0-55 u kojoj su sadržane sve bitne karakteristike MNI.

Kao što je ranije u uvodu navedeno, do danas je razvijen veliki broj sistema za bodovanje MNI. Mali raspon skale kod nekih od njih može dovesti u pitanje osetljivost metode za procenu stepena zastupljenosti elemenata MNI, jer ovakvi skorovi nisu u mogućnosti da registruju varijabilnost u stepenu zastupljenosti elemenata MNI. Nedostatak ovih skor sistema je i manja sposobnost predviđanja ishoda jer se radi o binarnim, a ne o kontinualnim vrednostima (166,168,171).

U našem istraživanju smo se upravo iz tog razloga opredelili da koristimo *MedDiet* skor velikog raspona skale od 0 do 55 za procenu stepena pridržavanja MNI među ispitanicima.

6.1 Konstrukcija uzorka

Odabir populacije uzorka u slično koncipiranim istraživanjima razlikovao se od studije do studije. Pojedini istraživači su u svoja istraživanja uključili opštu, nasumično odabranu populaciju, pojedini su se opredelili da istraživanje sprovedu u populaciji koja je zadovoljila kriterijume da se može svrstati u populaciju sa povećanim rizikom za nastanak KVB, dok su pojedini istraživači u svom radu koristili populaciju koja je preživela neki akutni KV događaj (najčešće AIM i CVD) (166,168,171).

Takođe, u slično koncipiranim istraživanjima može se uočiti upoređivanje skora MNI između različitih populacionih grupa, najčešće onih koji su preživeli akutni KV događaj i opšte, uslovno rečeno, zdrave populacije koja nema manifestne znake KVB.

Grupa grčkih naučnika (*Panagiotakos* i saradnici) je u svom istraživanju ispitivala povezanost pridržavanja MNI i pojedinih kliničkih i biohemijskih markera KV rizika kod populacije, nasumično odabrane koja nije imala klinički izraženu sliku AKS, uznapredovale aterosklerotske bolesti, trenutnu akutnu infekciju ili skorašnji operativni zahvat (171).

Italijanski naučnici (*Menotti* i *Puddu*) su ispitivali značaj pridržavanja principa MNI u odnosu na ukupni mortalitet, mortalitet od KVB, malignih bolesti koristeći podatke velike longitudinalne Studije sedam zemalja u kojoj je u sedam zemalja praćeno ukupno 16 kohorti sredovečnih muškaraca (ukupno 12.763 učesnika u studiji) starosti od 40 do 59 godina (1).

Incidencija i mortalitet od koronarne bolesti i moždanog udara i njihova povezanost sa MNI ispitivana je među ženama starosti 38 do 63 godine starosti uključenih u veliku

Studiju o zdravlju medicinskih sestara, sprovedenu u SAD koje nisu imale istoriju KVB i dijabetesa i koje su praćene u periodu od 1984 do 2002 godine (195).

U studiji italijanskih naučnika (*Viscogliosi* i saradnici) u kojoj je proučavana veza između MNI i predijabetesa i metaboličkog sindroma, ispitanike su činili ambulatno pregledani pacijenti radi evaluacije određenih kardiovaskularnih faktora rizika (196). U studiju su uključeni samo oni ispitanici koji su zadovoljavali definisane kriterijume: da nisu menjali navike u ishrani poslednjih godinu dana, nisu imali dijabetes (niti koristili antidijabetesnu terapiju), nisu imali istoriju koronarne bolesti, moždanog udara, nisu imali druge prisutne značajne kardiovaskularne simptome niti druge izražene hronične bolesti izuzev hipertenzije, gojaznosti, dislipidemije i povišenu glikemiju našte. Iz studije su isključeni ispitanici na terapiji statinima, pušači, kao i oni koji su naveli da alkohol konzumiraju u količini većoj od dve čaše (žene) i tri čaše (muškarci) (196).

U istraživanju koje je ispitalo povezanost MNI i stepena gojaznosti, grupu ispitanika činili su učesnici velike španske PREDIMED studije koji nisu imali dijagnostikovanu KVB ali su imali dijagnostikovan dijabetes tip 2, ili ≥ 3 prisutnih faktora rizika za nastanak KVB (197).

Upoređivanje navika u ishrani (između ostalih navika i pridržavanje principa MNI) između dve grupe ispitanika, sprovela je grupa grčkih naučnika (*Konidari* i saradnici). Jednu grupu činili su ispitanici primljeni u bolnicu sa prvom epizodom AKS ili CVI, dok su kontrolnu grupu ispitanika činili volonteri, zdravi ispitanici bez znakova KVB potvrđenih pregledom od strane lekara (198).

U toku sprovođenja našeg istraživanja, prilikom konstrukcije uzorka odlučili smo da pridržavanje principa MNI uporedimo kod dve grupe ispitanika. Prvu grupu ispitanika činili su ispitanici sa AKS (akutni infarkt miokarda sa ili bez elevacije ST segmenta i nestabilnom anginom pektoris) koji su hospitalizovani u Institutu za kardiovaskularne

bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici na Klinici za kardiologiju. Drugu grupu ispitanika činili su ispitanici sa prisutnim najmanje jednim faktorom rizika za razvoj KVB, bez klinički manifestne koronarne bolesti koji su se javili u Savetovalište za pravilnu ishranu, Instituta za javno zdravlje Vojvodine u Novom Sadu. Kod ispitanika je potvrđeno prisustvo bar jednog od sledećih faktora rizika za razvoj KVB: gojaznost, hipertenzija, povišena glikemija našte ili dijabetes melitus, hiperlipoproteinemija, pušački staž, pozitivna porodična anamneza za KVB. Razlog zbog kog smo se opredelili da uporedimo baš ove dve grupe ispitanika bio je taj što smo želeli da utvrdimo da li MNI može biti ključni zaštitni faktor u nastanku ali i zaštitni faktor u težini manifestacija AKS kod već obolelih.

Upoređivanjem povezanosti posmatranih demografskih varijabli i pojave AKS u našem istraživanju utvrđeno statistički značajno češće javljanje AKS među ispitanicima muškog pola, kod ispitanika koji nisu završili osnovno obrazovanje i ispitanika koje smo svrstali u grupu pušača (ispitanici koji trenutno ili povremeno puše, ili su prestali da puše pre manje od godinu dana).

Dobijeni podaci su u saglasnosti sa podacima iz literature i rezultatima istraživanja sprovedenim u svetu. U izveštaju iz 2009. godine u SAD koji je koristio podatke Nacionalnog istraživanja o zdravlju i ishrani (engl. *National Health and Nutrition Examination Survey* – NHANES) prevalencija AIM je upoređena između polova u dva posmatrana perioda, između 1988-1994. godine i 1999-2004. godine. U oba posmatrana perioda prevalencija AIM je bila veća među muškarcima, ali sa tendencijom opadanja, dok je kod žena uočeno suprotno, trend povećanja prevalencije (199).

Prema podacima Framingamske studije (engl. *Framingham Study*) nakon 44-godišnjeg perioda praćenja i zatim 20-godišnjeg nadzora nad potomstvom kohorte utvrđeno je da je rizik za nastanak akutnog koronarnog događaja kod ispitanika u grupi

starosti od 40 godina iznosio 49% za muškarce i 32% za žene, dok je kod onih koji dožive 70 godina starosti rizik iznosio 35% za populaciju muškaraca i 24% za populaciju žena. Međutim AKS kao posebno opasna (i često fatalna) manifestacija KVB bila je ređe zabeležena među premenopausalnim ženama, dok je opterećenje AKS bilo znatno veće među ženama u postmenopauzi u odnosu na njihove po godinama uparene ispitanike muškog pola (200,201).

Podaci iz literature ukazuju da je u razvijenim zemljama incidencija AKS u opadanju, dok u zemljama u razvoju i nerazvijenim zemljama, naprotiv, incidencija AKS beleži porast (202). Predviđanja za naredni period govore da će u srednje razvijenim (zemljama u razvoju u koje se ubraja i naša zemlja) incidencije AKS kod žena porasti za 120% a kod muškaraca za 137% (35).

Uslovi socijalne sredine, u koje spada i nivo obrazovanja populacije, smatraju se značajnim uticajnim faktorom za nastanak i razvoj AKS: Brojna istraživanja su pokazala vezu između nivoa obrazovanja i rizika za nastanak AKS. U sistematskom pregledu literature koji je sprovedla grupa naučnika (*Liu* i saradnici) početkom 80-tih godina prošlog veka u SAD, ispitivana je povezanost nivoa obrazovanja i rizika za nastanak/mortalitet AKS među odraslom, muškom, radno sposobnom populacijom (203). Povezanost nivoa obrazovanja i pojave AKS pokazuje statističku značajnost i u studijama sprovedenim u svetu. Korišteni su podaci dugotrajne prospektivne epidemiološke PG studije koja je započela još 1958. godine koja je ispitivala zdravlje sredovečne muške populacije. Kohorta korištena u ovom istraživanju uključila je ukupno 1250 muškaraca bele rase koji u periodu uključivanja u istraživanje nisu imali postavljenu dijagnozu AKS. Rezultati univarijantne analize su pokazali da nakon perioda praćenja od 5 godina, postoji snažna statistički značajna inverzna povezanost između stepena obrazovanja i starosno prilagođenog rizika za nastanak AKS i smrtnosti od AKS. Ukoliko se prilagođavanje izvrši i u odnosu na druge

posmatrane varijable (dijastolni krvni pritisak, nivo serumskog holesterola, relativnu telesnu masu, EKG i godine starosti) veza između mortaliteta od AKS i obrazovanja slabi ali je i dalje evidentna (203).

Slični rezultati dobijeni su u Framingamskoj studiji, koja je pokazala nižu incidenciju AKS među osobama koje su stekle viši nivo obrazovanja (201). Ova statistički značajna povezanost je pokazana nakon perioda praćenja od 6 godina. Nakon prilagođavanja ispitanika po godinama ovaj trend je zadržan, međutim nije bio statistički značajan (201).

U našem istraživanju, uočena je statistički značajna povezanost između najnižeg stepena obrazovanja i pojave AKS. Međutim, s obzirom da je veličina našeg uzorka za ovaj test bila mala, nije moguće sa sigurnošću uspostaviti ovakvu vezu.

Saglasno brojnim studijama koje su ukazale na vezu između pušenja i nastanka AKS, rezultati našeg istraživanja su pokazali istu povezanost.

U multietničkoj studiji ateroskleroze (engl. *The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis - MESA*) sprovedenoj u SAD na uzorku od 6.814 ispitanika koji nisu imali postavljenu dijagnozu KVB i AKS utvrđeno je da konzumiranje duvanskih proizvoda kao i kumulativno izlaganje duvanskom dimu predstavljaju značajne promenljive faktore rizika za nastanak akutnih kardiovaskularnih događaja. Rezultati studije su takođe ukazali da intenzivni naponi na sprovođenju akcija za prestanak pušenja mogu da imaju značajne zdravstvene koristi posebno za osobe pod povećanim rizikom (204).

Prema preporukama Američke asocijacije za srce i predstavljenih 7 komponenti tzv. idealnog kardiovaskularnog zdravlja (engl. *Life's Simple Seven*) takođe je naveden značaj nekonsumiranja duvanskih proizvoda. Prema kriterijumima jedna od komponenti idealnog kardiovaskularnog zdravlja su da osoba nikad nije probala duvanske proizvode, nikada nije popušila celu cigaretu, da osoba nikada nije pušila ili je prestala da puši pre više od 12 meseci (205).

U izveštaju Studije *US Surgeon General*, koji sumira brojne dostupne podatke ranijih sprovedenih istraživanja navodi se da postoji značajno povećanje rizika za nastanak KVB već sa diskretnim izlaganjem duvanskom dimu, uključujući i pasivno pušenje kao i nešto manje značajno povećanje rizika za nastanak KVB ukoliko se poveća broj popušanih cigareta u toku dana. Slični podaci navode se i za rizik od nastanka AKS (206).

Pušenje je označeno kao snažan nezavisan faktor rizika za pojavu AKS i pokazuje multiplicirajući efekat zajedno sa drugim major faktorima rizika za nastanak AKS: visokim nivoom serumskog holesterola, nelečenom hipertenzijom i dijabetes melitusom (207).

Sistematski pregled literature (*Huxley, Woodward*) koji je meta-analizom obuhvatio rezultate 75 kohortnih studija i oko 2,4 miliona ispitanika, utvrdio je za 25% veći rizik za pojavu AKS kod žena ispitanika u odnosu na muškarce ukoliko redovno konzumiraju duvan (208).

Prema podacima zdravstvene statistike, gojaznost u svetu poprima epidemijske razmere, disproporcionalno više se povećavajući u kategoriji III gojaznosti tzv. morbidne gojaznosti ($BMI > 40$). Posledice po zdravlje, naročito porast prevalencije HNB, posebno KVB prate ovaj trend (209). Međutim, studije sprovedene među ispitanicima obolelim od različitih KVB sugerišu da paradoksalno prethodnim tvrdnjama, pacijenti sa većim vrednostima BMI u perspektivi imaju bolju prognozu, odnosno ishod bolesti i smanjen mortalitet u odnosu na fiziološki uhranjene pacijente. U literaturi se ovaj paradoks naziva „paradoks gojaznosti“ (*obesity paradox*) (210,211,212). Podaci najnovijih epidemioloških studija pokazuju da se paradoks gojaznosti posebno potvrđuje ukoliko se posmatra veza između prekomerne telesne mase i umerene gojaznosti sa povoljnijim ishodima i boljim preživljavanjem od KV akcidenata u odnosu na ishode opisane kod fiziološki uhranjenih ispitanika. Rezultati našeg istraživanja upravo potvrđuju ovu tezu, jer je uočena pojava veće vrednosti indeksa telesne mase među ispitanicima bez AKS, koja je iznosila

30,93±6,27, dok je u kategoriji ispitanika sa AKS vrednost BMI iznosila 28,42±4,39. Razlika srednjih vrednosti indeksa telesne mase između dve grupe ispitanika u našem istraživanju bila je statistički značajna ($p < 0,0005$).

Uticaj ishrane na nastanak KVB i AKS predmet je istraživanja brojnih studija, kako u prošlosti, tako i danas (213).

U našem istraživanju ispitivali smo povezanost između konzumiranja pojedinih namirnica/grupa namirnica i pojave AKS. Rezultati su pokazali da postoji statistički značajna negativna korelacija između pojave AKS i konzumiranja: nerafinisanih žitarica, voća, povrća, mahunarki, živinskog mesa, ribe, maslinovog ulja i alkohola. Statistički značajna pozitivna korelacija potvrđena je između konzumiranja crvenog mesa i mesnih prerađevina, punomasnih mlečnih proizvoda i nastanka AKS.

U sistematskom pregledu literature koje je sproveda grupa kanadskih naučnika (*Mente A* i saradnici) prikazani su obrađeni rezultati brojnih studija koje su ispitivale temu uticaja pojedinih namirnica i načina ishrane na pojavu AKS (213). Ovim pregledom obuhvaćeno je ukupno 146 prospektivnih kohortnih studija. Većina studija 125 (86%) bile su studije primarne prevencije, ostale studije su bile studije sekundarne prevencije. Najveći broj obrađenih studija bio je sproveden u SAD, nešto manji broj bile su studije sprovedene na evropskom i azijskom kontinentu. Rezultati ovog pregleda literature ukazuju da postoji snažna inverzna uzročno-posledična veza između unošenja povrća, orašastih plodova i pridržavanja principa MNI sa pojavom AKS, kao i povezanost štetnih uticaja, naročito TMK i hrane visokog glikemijskog indeksa, i pojave AKS (213). Snažna inverzna uzročno-posledična veza utvrđena je i između konzumiranja MNMK i pojave AKS, dok je s druge strane negovanje tzv. zapadnjačkog načina ishrane u direktnoj vezi sa pojavom AKS (213). Naučnici su u ovoj studiji definisali i umereno snažnu inverznu povezanost između konzumiranja ribe, n-3 masnih kiselina, folata, proizvoda od celog zrna žitarica

(nerafiniranih žitarica), vitamin E i vitamina C iz hrane, β karotena, alkohola, voća i dijetnih vlakana i pojave AKS. Slaba povezanost (nedovoljna povezanost kako je definiše ova grupa naučnika) utvrđena je između unošenja suplemenata vitamin E i vitamina C, ZMK i PNMK, ukupnih masnoća, α -linolenske kiseline, mesa, jaja i mleka i pojave AKS (213). Posmatrajući sveukupan način ishrane, ne samo uticaj pojedinačnih nutrijenata i namirnica, jedina snažna uzročno-posledična veza uspostavljena je između MNI i pojave AKS (213).

Prospektivna kohortna studija koju su sproveli *Jensen* i saradnici ispitivala je uticaj nerafiniranih žitarica, opne žitarica i klica žitarica i rizika za nastanak AKS (214). Studija je obuhvatila ukupno 42.850 ispitanika muškog pola, starosti od 40 do 75 godina. Prilikom uključivanja u studiju ispitanici nisu bolovali od KVB, malignih bolesti niti dijabetes melitusa. Unos proizvoda od celog zrna žitarica i klica utvrđen je putem semikvantitativnog upitnika o učestalosti konzumiranja hrane (engl. FFQ - *Food Frequency Questionnaire*). Nakon 14-godišnjeg praćenja registrovano je 1818 novonastalih slučajeva AKS. Rezultati ispitivanja utvrdili su da postoji pozitivan zaštitni efekat konzumiranja žitarica, posebno celog zrna i zaključili da se ljusci (mekinji, opni) žitarica može pripisati ključna funkcija u ovoj zaštitnoj ulozi (214).

Brojne druge velike prospektivne populacione studije bavile su se uticajem nerafiniranih žitarica na smanjenje rizika za nastanak fatalnog i nefatalnog AKS (215,216). Pojedine studije ispitivale su uticaj konkretnih namirnica iz ove grupe i pojave AKS; hleba od celog zrna pšenice ili hleba od celog zrna više mešanih žitarica i pahuljica od celog zrna žitarica koje se obično konzumiraju za doručak (217,218). Sve nabrojane studije saglasno dolaze do zaključka da je rizik od pojave AKS za 20 do 30% manji ukoliko se u toku dana konzumira ≥ 3 porcije namirnica iz grupe nerafiniranih žitarica. Smatra se da je razlog zaštitnog delovanja namirnica iz ove grupe sadržaj vlakana, vitamina E, vitamina B6,

pojedinih minerala, antioksidanasa i fitoestrogena koji se nalaze u opni i u klici celog zrna žitarice (219). S druge strane u rafinisanim žitaricama i u proizvodima od rafiniranih žitarica, endosperm je odvojen od opne i klice pre mlevenja žitarice, što dovodi do toga da pojedine hranljive i zaštitne materije u takvom krajnjem proizvodu nedostaju (220). Pošto se odvojena opna i klica žitarice vrlo lako mogu dodati u procesu tehnološke proizvodnje i pripremanja namirnica, nameće se logično pitanje, da li je dodavanjem ovih komponenti u hranu moguće postići odgovarajuće zdravstvene koristi, ili je korist od konzumiranja nerafiniranih žitarica veća od koristi koja se postiže prostim zbirom delova ovih namirnica (opne, klice i endosperma) (214). Zaključak ove studije sugerira da dodavanje opne i klice prilikom pripreme hrane nema uticaj na rizik od pojave AKS (214).

Zaključci Studije o zdravlju medicinskih sestara (engl. *Nurses' Health Study I, II, III*) sprovedene u SAD su u saglasnosti sa ovim rezultatima (216). U studiju je bilo uključeno 75.521 ispitanica starosti od 38 do 63 godine kod kojih prethodno nije postavljena dijagnoza AKS. Način ishrane procenjen je popunjavanjem semikvantitativnog FFQ. Nakon desetogodišnjeg perioda praćenja i još dve procene načina ishrane ponovljenim popunjavanjem FFQ utvrđena je povezanost između nastanka AKS i ishrane (216). U toku posmatranog perioda dokumentovano je 761 novih slučajeva AKS. Nakon prilagođavanja ispitanica po godinama i navici pušenja pokazano je da je konzumiranje nerafiniranih žitarica povezano sa smanjenim rizikom a nastanak AKS, nakon dodatnog prilagođavanja ispitanica po sledećim varijablama: stanju ishranjenosti (BMI), postmenopauzalnoj upotrebi hormonske supstitucije, konzumiranju alkohola, upotrebi multivitaminskih suplemenata, upotrebi suplementa vitamina E i aspirina, fizičkoj aktivnosti, vrsti masnoća koja se konzumira, inverzna povezanost između konzumiranja nerafiniranih žitarica i pojave AKS je bila još snažnija (216). Zaključci ovog istraživanja ističu da je veće unošenje nerafiniranih žitarica bilo u vezi sa smanjenim rizikom za oba i fatalan i nefatalan

AKS u populaciji ispitanica (216). Inverzna povezanost je bila nezavisna od poznatih faktora rizika za nastanak AKS koji su takođe uzeti u obzir. Ovi zaključci podržavaju tezu da povećan unos nerafinisanih žitarica može pomoći u smanjenju incidencije AKS u populaciji (216).

Studije koje su proučavale povezanost konzumiranja voća i povrća i rizika za nastanak AKS su brojne. Grupa naučnika Univerziteta Harvard proučavala je vezu između konzumiranja voća i povrća i rizika za nastanak AKS (221). Naučnici su koristili podatke dve velike studije sprovedene u SAD: Studije o zdravlju medicinskih sestara (engl. *Nurse's Health Study I, II, III*) i Studije praćenja zdravlja zdravstvenih radnika (engl. *Health Professional's Follow-Up Study*). Istraživanjem je obuhvaćeno ukupno 84.251 ispitanica starosti od 34 do 59 godina i 42.148 ispitanika starosti od 40 do 75 godina, čije zdravstveno stanje je praćeno 8 godina. Prilikom uključivanja u studiju niko od ispitanika nije imao postavljenu dijagnozu AKS, maligne bolesti niti dijabetesa. Način ishrane među ispitanicima je utvrđen putem FFQ. U posmatranom periodu registrovano je 1.127 novonastalih slučajeva AKS kod ispitanica i 1.063 novonastala slučaja AKS kod ispitanika. Nakon prilagođavanja u odnosu na standardne faktore rizika za nastanak KVB, utvrđeno je da ispitanici sa najvišim unosom voća i povrća imaju manji relativni rizika za nastanak AKS u poređenju sa grupom ispitanika kod kojih je zabeležen najniži unos namirnica iz ovih grupa (221). Takođe, rezultati istraživanja pokazuju da svaka dodata porcija voća i povrća u toku dana smanjuje relativni rizik od pojave AKS za 4%. Zaključak ovog istraživanja je takođe bio da zeleno lisnato povrće kao i voće i povrće sa velikim sadržajem vitamina C pokazuju najsnažniji zaštitni efekat (221).

Meta-analiza koju je sprovedla grupa francuskih naučnika ispitivala je povezanost konzumiranja voća i povrća i pojave AKS sa i bez fatalnog ishoda. Analizom su obuhvaćene kohortne studije koje su prijavljivale relativni rizik za nastanak AKS (CI 95%)

i studije u kojima je prikazan kvantitativni unos voća i povrća. Devet studija sa ukupno 91.379 ispitanika i 129.701 ispitanicom i ukupno 5.007 epizoda AKS je bilo obuhvaćeno meta-analizom. Rezultati su pokazali da je relativni rizik za pojavu AKS smanjen za 4% sa svakom dodatom porcijom voća i povrća (zajedno) u toku dana i za 7% sa svakom dodatom porcijom voća u toku dana (222).

Kritički pregled literature *Boeinga* i saradnika o ulozi voća i povrća u prevenciji hroničnih bolesti koji je obuhvatio veliki broj rezultata dostupnih studija zaključuje da postoji ubedljiv nivo dokaza da se povećanim unosom voća i povrća postižu značajne zdravstvene koristi, između ostalih i smanjenje rizika za nastanak AKS i drugih bolesti kardiovaskularnog sistema (223). Naučnici zaključuju da je veza između ishrane koja obiluje voćem i povrćem i očuvanja zdravlja nesumnjiva i da s tim u vezi, nacionalne programe i kampanje u promociji zdravlja i prevenciji hroničnih bolesti treba prilagoditi. Promociju konzumiranja ovih grupa namirnica treba uvrstiti u politiku zdravlja i hrane kako bi se značajno smanjilo opterećenje zdravstvenog sistema hroničnim bolestima (223).

Konzumiranje mahunarki u ishrani, takođe može da ima zaštitni efekat u nastanku AKS, pokazuju brojne studije. *Marventano* i saradnici su u sistematskom pregledu literature ispitivali povezanost konzumiranja mahunarki i rizika za pojavu KVB (224). Pregledom literature obuhvaćeno je 14 studija, od kojih 11 prospektivnih kohorti. Ukupno je obuhvaćeno 367.000 ispitanika, 18.475 slučajeva KVB (7.451 AKS i 6.336 CVI slučajeva). U poređenju sa kategorijom ispitanika koji su unosili najmanje mahunarki, kategorija ispitanika koja je unosila najviše mahunarki je imala za 10% niži rizik za pojavu KVB i AKS. Naučnici objašnjavaju potencijalno zaštitni uticaj mahunarki u očuvanju zdravlja KV aparata, njihovim povoljnim sastavom, činjenicom da su obično integralni deo pravilne ishrane, ili činjenicom što predstavljaju alternativu drugim, manje zdravim nutritivnim izvorima proteina (224).

U Nacionalnoj studiji zdravlja i ishrane stanovništva SAD (engl. *First National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic Follow-up Study - NHEFS*) praćeno je 9.632 muškaraca i žena koji nisu imali KVB (225). Unos mahunarki procenjen je upotrebom semikvantitativnog FFQ. Nakon 19-godišnjeg perioda praćenja uvidom u medicinsku dokumentaciju utvrđeno je 1.802 novonastalih slučajeva AKS od ukupno 3.680 novonastalih slučajeva KVB. Nakon prilagođavanja ispitanika prema poznatim faktorima rizika za nastanak KVB, pokazano je da se konzumiranje mahunarki nalazilo u snažnoj negativnoj korelaciji sa nastankom AKS i KVB (225). Naučnici su zaključili da su ispitanici koji su konzumirali mahunarke 4 ili više puta na nedeljnom nivou u poređenju sa ispitanicima koji su mahunarke konzumirali manje od jednom nedeljno imali 22% manji rizik za nastanak AKS (225).

U JACC studiji sprovedenoj u Japanu (engl. *Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk*) naučnici su ispitali vezu između ishrane pretežno biljnog porekla i pojave mortaliteta od KVB kao i sveukupnog mortaliteta (226). Prospektivnom studijom je bilo obuhvaćeno 25.206 ispitanika i 34.279 ispitanica starosti od 40 do 79 godina. Unos namirnica je utvrđen putem semikvantitativnog FFQ. Ispitanici su praćeni 13 godina. Slično zaključcima drugih studija, podaci sprovedenog istraživanja su pokazali da je unos mahunarki, kao integralnog dela biljne ishrane, bio u negativnoj korelaciji sa ukupnim mortalitetom i mortalitetom od KVB (226).

Povezanost konzumiranja crvenog mesa i rizika za nastanak AKS u sistematskom pregledu literature analizirali su *Micha* i saradnici (227). Naučnici su proučavali vezu između konzumiranja svežeg/zaleđenog crvenog mesa i mesnih prerađevina i pojave AKS i dijabetesa. Meta-analizom prospektivnih kohortnih studija utvrđeno je da je veći rizik od nastanka AKS prisutan kod grupa ispitanika koje su konzumirale značajne količine mesnih prerađevina, dok je manji ili zanemarljiv porast rizika zabeležen kod grupa ispitanika koje

su konzumirale sveže ili zamrznuto meso (227). Smatra se da je sadržaj natrijuma u mesnim prerađevinama odgovoran za čak 60% veći rizik za nastanak AKS kada se upoređi konzumiranje ove dve posmatrane kategorije namirnica (227). S druge strane postoji povećan rizik od nastanka dijabetesa kada se konzumira i sveže/zaleđeno i industrijski prerađeno meso. Smatra se da je razlog ovakve veze sadržaj hem-gvožđa, kao i sadržaj holesterola u svežim i u industrijski prerađenim namirnicama (227). Izvedeni zaključci ukazuju na značaj ograničavanja, naročito industrijski prerađenog mesa u ishrani stanovništva na populacionom nivou kako bi se očuvalo kardiometaboličko zdravlje.

U prospektivnoj studiji koju je sproveda grupa grčkih naučnika (*Dilis* i saradnici) proučavan je uticaj pojedinačnih komponenata MNI na pojavu AKS. Prilikom proučavanja nezavisnog uticaja pojedinih grupa namirnica na nastanak AKS, samo je meso označeno kao snažni nezavisni faktor koji povećava incidenciju i rizik za nastanak AKS kod muške populacije (228).

Zaštitna uloga PNMK (n-3, EPA i DHA i n-6 arahidonske kiseline-AA) u nastanku AKS bila je predmet istraživanja brojnih studija. Konzumiranje ribe (dobrih izvora ovih masnih kiselina), iskazan preko serumskih koncentracija EPA/AA i DHA/AA i kardiovaskularnog faktora rizika ispitala je grupa japanskih naučnika 2009. godine u kliničkoj studiji na uzorku od 649 konsekutivno uključenih pacijenata. Rezultati studije su, nakon prilagođavanja po ostalim poznatim faktorima rizika za nastanak AKS, pokazali da je grupa pacijenata sa najvišim vrednostima EPA/AA imala najmanji rizik za nastanak AKS, međutim ova uzročno-posledična veza se nije pokazala u slučaju odnosa vrednosti DHA/AA i rizika od pojave AKS (229). *Tani* i saradnici, stoga sugerišu da viši odnos EPA/AA, ali ne i viši odnos DHA/AA, može biti povezan sa manjom prevalencijom AKS i poboljšanjem lipidskog statusa (nivoa serumskih triglicerida, HDL holesterola) i sistemskom inflamacijom koja se nalazi u osnovi aterosklerotskog procesa (229).

Rezultati meta analize 17 kohortnih studija koje su ispitivale povezanost konzumiranja ribe i mortalitet od AKS sugerišu da postoji veza između konzumiranja ribe i smanjenja mortaliteta od AKS. Ova veza primećena je i kod konzumiranja malih količina ribe (jednom nedeljno) kao i kod umerenog konzumiranja (2 do 4 puta nedeljno). Svako povećanje unosa ribe od 15 g/dan smanjuje mortalitet od AKS za 6 % (230).

Dve velike ranije spomenute kohortne studije koje su sprovedene u SAD (engl. *Health Professionals Follow-Up Study* i *Nurses Health Study*) koje su obuhvatile ukupno 53.772 žena i 25.797 muškaraca analizirale su promene u konzumiranju ribe u srednjem životnom dobu i uticaj na rizik za nastanak AKS. *Lajous* sa saradnicima zaključuje da povećanje učestalosti konzumiranja ribe na bar dve porcije na nedeljnom nivou, može smanjiti rizik za nastanak AKS kod žena. Kod muškaraca, ova veza nije potvrđena (231).

Povezanost konzumiranja mleka i mlečnih proizvoda sa rizikom za nastanak KVB i AKS predmet su brojnih istraživanja. Zaključci do kojih su došli istraživači se značajno razlikuju i kreću se od onih koji konzumiranje ove grupe namirnica povezuju sa smanjenjem rizika za nastanak AKS, do onih koji sugerišu suprotno, da konzumiranje mleka i mlečnih proizvoda povećava rizik za nastanak AKS (232). Prospektivna studija koju su sprovedli naučnici Univerziteta u San Dijegu u Kaliforniji proučavala je povezanost konzumiranja mlečnih proizvoda među odraslom starijom populacijom i pojave AKS. Poznati (major) faktori rizika za nastanak AKS su uzeti u obzir, dok je konzumiranje mlečnih proizvoda ispitivano upotrebom semikvantitativnog FFQ. Studijom je bilo obuhvaćeno 1.008 žena i 751 muškarac starosti od 50 do 93 godine. Period praćenja iznosio je 16 godina. Multivarijantna regresiona analiza prilagođena u odnosu na varijable: starost, BMI, dijabetes, vrednost krvnog pritiska, nivo LDL holesterola i upotrebu supstitucione terapije estrogena (kod žena), pokazala je da su žene koje su konzumirale sireve sa smanjenim sadržajem mlečne masti (ponekad/često) i žene koje su konzumirale

mleko sa smanjenim sadržajem mlečne masti (ponekad/često) imale povećan rizik za nastanak AKS u poređenju sa ženama koje su navele da nikad/retko konzumiraju ove mlečne proizvode (232).

Suprotno ovim saznanjima, meta-analizom 22 studije koju su sproveli *Qin* i saradnici utvrđeno je da postoji inverzna povezanost između konzumiranja mlečnih proizvoda i sveukupnog rizika za nastanak KVB. Rizik od nastanka CVI je značajno snižen među populacijom koja je konzumirala proizvode sa smanjenim sadržajem mlečne masti, dok je rizik za pojavu AKS snižen u populaciji koja je konzumirala sir sa smanjenim sadržajem mlečne masti (118).

U okviru studije koju su zajednički sproveli holandski i naučnici iz Velike Britanije (engl. *Whitehall II study*) proučavan je uticaj konzumiranja mlečnih proizvoda, punomasnih mlečnih proizvoda, mlečnih proizvoda sa smanjenim sadržajem mlečne masti, posebno mleka i fermentisanih mlečnih proizvoda na pojavu dijabetesa, AKS i ukupnog mortaliteta (233). U populaciji 4.526 ispitanika (72% muškaraca) prosečna starosti je iznosila 56 godina. Nakon desetogodišnjeg perioda praćenja registrovano je 273 novonastala slučaja dijabetesa, 323 novonastala slučaja AKS i 237 smrtnih ishoda. Rezultati istraživanja su pokazali da konzumiranje mlečnih proizvoda (ukupno i pojedinačno prema pojedinačno izdvojenim grupama) nije u statistički značajnoj vezi sa nastankom dijabetesa i AKS. Jedino je grupa fermentisanih mlečnih proizvoda pokazala snažnu inverznu povezanost sa ukupnim mortalitetom. Naučnici su na kraju zaključili da konzumiranje mlečnih proizvoda nije pokazalo konzistentnu povezanost sa pojavom dijabetesa, AKS niti sa ukupnim mortalitetom (233).

Snažan konsenzus u naučnoj javnosti postoji kada je u pitanju zaštitna uloga maslinovog ulja i njegovih komponenti (prevashodno MNMK) na očuvanje zdravlja (234). Pregledom literature koju su sproveli *Schwingshackl* i *Hoffmann*, meta-analizom je

utvrđeno da je ukupni mortalitet niži za 11%, specifični kardiovaskularni mortalitet niži za 12%, pojava kardiovaskularnih neželjenih događaja niža za 9% i incidencija CVI niža za 17% kada se uporede grupe ispitanika koji se prema zastupljenosti u ishrani u odnosu na unos MNMK, maslinovog ulja, oleinske kiseline, i većim odnosom MNMK/ZMK nalaze u gornjem u odnosu na donji tercil (234). U zaključcima ovog pregleda literature se još ističe da MNMK koje se unose putem mešavine namirnica biljnog i životinjskog porekla nemaju značajan efekat na pomenute ishode. Međutim, konzumiranje maslinovog ulja jeste povezano sa smanjenim rizikom, zaključuju naučnici (234).

Meta-analiza studija slučaja, kohortnih i interventnih studija koje su ispitivale uticaj maslinovog ulja i rizika za nastanak AKS i CVI, koju je sprovedla grupa španskih i italijanskih naučnika, došla je do zaključka da je konzumiranje maslinovog ulja snažno inverzno povezano sa pojavom CVI dok povezanost sa rizikom od nastanka AKS nije potvrđena. Ovi rezultati su u saglasnosti sa rezultatima velike PREDIMED randomizirane kontrolisane studije (235).

Iako su zaključci brojnih studija saglasni da konzumiranje maslinovog ulja ima značajne zdravstvene koristi, nedavno su tek sprovedena istraživanja koja razjašnjavaju biološke mehanizme kojima se postižu ovi efekti. Dva izolovana jedinjenja iz maslinovog ulja, oleuropein i hidroksilitol poseduju, smatra se, antioksidativne uloge (236). Zaštitna uloga maslinovog ulja u nastanku pojedinih oboljenja, posebno kardiovaskularnih i metaboličkih, je demonstrirana u pretkliničkim istraživanjima.

Cilj velikog sistematskog pregleda literature koju su sprovedli *Schwingshackl* i saradnici bio je da se sumiraju podaci randomiziranih kontrolisanih istraživanja o ulozi maslinovog ulja na markere zapaljenja i endotelijalnu funkciju koji leže u osnovi brojnih KV poremećaja (237). Rezultati sprovedenih interventnih studija (u kojima je uključeno dnevno konzumiranje maslinovog ulja), pokazuju statistički značajno smanjenje

koncentracija C-reaktivnog proteina (CRP) i interleukina 6, u poređenju sa kontrolnom grupom. Takođe, studije pokazuju da su, u grupi ispitanika koji su konzumirali maslinovo ulje, zabeležene bolje hemodinamske karakteristike protoka krvi kroz krvne sudove (237). Ovi rezultati potvrđuju da maslinovo ulje može imati korisne efekte na endotelijalnu funkciju, kao i na markere zapaljenja čime se izdvaja kao ključni sastojak MNI koji doprinosi zaštiti KV zdravlja.

Umereno konzumiranje alkohola (prevashodno vina) često se dovodi u vezu sa očuvanjem KV zdravlja (238). Mehanizmi kardioprotektivnih efekata alkohola su složeni. Opisano je nekoliko načina na koji umereno konzumiranje alkohola smanjuje rizik od nastanka KVB. Rezultati skorašnjih istraživanja ukazuju na složene fiziološke i genetske mehanizme preko kojih alkohol ispoljava pozitivan efekat (238). Predmet rasprave među naučnicima takođe predstavlja i uticaj različitih vrsta alkoholnih napitaka na KV zdravlje (pivo, vino i žestoka pića). S druge strane, brojna istraživanja bave se uticajem alkohola na razvoj pojedinih kardiometaboličkih stanja kao što su HTA i dijabetes. U pregledu literature, sprovedenom od strane *Widmer* i saradnika, ispitan je uticaj pojedinih elemenata MNI na KV zdravlje. Kada je reč o umerenom unosu alkohola (prevashodno crnog vina), kardioprotektivni efekat rezultat je navodi se, poboljšanog lipidskog statusa, bolje kontrole HTA, kao i bolje endotelijalne funkcije (239). Pojedine studije, međutim ističu vezu između konzumiranja alkohola i pojave kongestivne srčane insuficijencije, alkoholne kardiomiopatije, atrijalne fibrilacije i periferne arterijske bolesti. Zbog dokazano štetnih efekata koje uzrokuje ukoliko se povremeno konzumira u velikim količinama (engl. *binge drinking*) ili kumulativno u velikim dozama tokom života, ali imajući u vidu s druge strane rezultate brojnih epidemioloških studija koje ukazuju na zdravstvene koristi, posebno na zaštitu KV sistema ukoliko se alkohol konzumira umereno u odnosu na potpunu

apstinenciju, poseban oprez u izradi smernica ili davanju saveta pacijentima u vezi sa unošenjem alkohola mora da postoji.

6.2 Ispitivanje hipoteza

6.2.1 I hipoteza

Ispitanici sa akutnim koronarnim sindromom imaju niže vrednosti *MedDiet* skora u odnosu na ispitanike koji su pod povećanim rizikom za razvoj kardiovaskularnih bolesti (bez klinički manifestne koronarne bolesti).

Rezultati našeg istraživanja su pokazali da je razlika u vrednosti *MedDiet* skora između ispitanika sa AKS i ispitanika bez AKS bila statistički značajna. Srednja vrednost *MedDiet* skora ispitanika bez AKS je bila 27,48, dok je srednja vrednost *MedDiet* skora ispitanika sa AKS bila 20,53.

Dobijeni rezultati su u saglasnosti sa podacima iz literature. Bolja komplijansa MNI je povezana sa smanjenim rizikom za nastanak KVB, navode *Equaras* i saradnici. Oni su ispitivali uticaj poznatih faktora rizika za nastanak akutnog KV događaja i došli do zaključka da je bolje pridržavanje principa MNI u vezi sa smanjenim rizikom za nastanak AKS (240).

Grupa naučnika iz SAD ispitivala je povezanost MNI i incidencije i mortaliteta od AKS i CVI kod žena koristeći podatke velike Studije o zdravlju medicinskih sestara (195). Studijom je obuhvaćeno ukupno 74.886 žena starosti od 38 do 63 godina koje u vreme uključenja u studiju nisu imale kliničku manifestaciju AKS ni CVI. Tokom 20-godišnjeg perioda praćenja zabeležen je 2391 novonastali slučaj AKS i 1763 slučaja CVI. Način ishrane i stepen pridržavanja MNI ispitan je putem skora MNI. Rezultati istraživanja su pokazali da je kod žena čiji je način ishrane bio u najboljoj saglasnosti sa MNI (gornji

kvintil skora MNI) zabeležen značajno niži rizik za nastanak i AKS i CVI u odnosu na ispitanice u donjem kvintilu (195). Takođe, mortalitet od KVB je bio statistički značajno niži u grupi ispitanica u gornjem kvintilu skora MNI (195).

Pridržavanje MNI i rizik od AKS ispitivala je grupa naučnika u španskoj EPIC (engl. *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*) kohortnoj studiji (241). Analizom je obuhvaćeno ukupno 41.078 ispitanika od 29 do 69 godina starosti koji su regrutovani u periodu od 1992-1996. godine i praćeni do decembra 2004. godine. Komplikacija MNI ispitivana je pomoću MNI skora sa 18 bodova. Nakon perioda praćenja, registrovano je ukupno 609 slučajeva fatalnog i nefatalnog AKS ili slučaja nestabilne angine pektoris koja je zahtevala revaskularizaciju. Nakon izvršenog prilagođavanja ispitanika u odnosu na godine starosti i druge poznate faktore rizika za nastanak AKS, ispitanici sa visokim vrednostima skora MNI u poređenju sa ispitanicima sa niskim vrednostima MNI su imali statistički značajno niži rizik za nastanak AKS (241). Porast skora MNI za 1 bod bio je udružen sa smanjenjem rizika od 6% za nastanak AKS među ispitanicima oba pola (241). Ova saznanja svakako podržavaju tezu o značaju primarne prevencije i negovanja zdravih stilova života u nastanku AKS u zdravoj populaciji.

U okviru iste, EPIC studije, grupa grčkih naučnika je sprovela slično istraživanje o uticaju MNI na pojavu i mortalitet od AKS u kojem je izdvojila kohortu ispitanika koji žive na području Grčke. U studiju je uključeno ukupno 23.929 odraslih ispitanika oba pola koji nisu imali zabeleženu kliničku manifestaciju AKS. Nakon perioda praćenja od 10 godina i zabeleženih 636 novonastalih slučajeva AKS i 240 smrtnih ishoda usled AKS, ispitana je povezanost između MNI i posmatranih varijabli. *Dilis* i saradnici su došli do sličnih zaključaka kao i grupa španskih naučnika. Utvrđeno je da je porast komplikacije MNI za 2 boda, pri čemu su koristili 9 bodovni skor MNI, dovodi do smanjenja mortaliteta od AKS za 25% među ženama i 19% među muškarcima. Inverzna povezanost između

vrednosti skora MNI i pojave AKS je takođe uočena, ali nešto slabija u odnosu na mortalitet (228).

U kontrolisanoj studiji slučaja koju su sprovedli *Konidari* i saradnici proučavana je povezanost između načina ishrane i KVB. Za ispitivanje pridržavanja MNI korišten je *MedDiet* skor sa rasponom skale od 0 do 55 bodova. U studiju je tokom dve godine istraživanja uključeno 250 ispitanika sa prvom manifestacijom AKS, 250 kontrolnih ispitanika iz populacije, uparenih po polu i godinama starosti. Vrednosti *MedDiet* skora bile su veće u kontrolnoj grupi, sa zabeleženom srednjom vrednosti *MedDiet* skora od 32,50, u odnosu na grupu ispitanika sa AKS (30,67). Razlika između vrednosti *MedDiet* skora između dve posmatrane populacije, je saglasno našem istraživanju, bila visoko statistički značajno izražena ($p < 0,001$) (198).

U istraživanju grupe grčkih naučnika (*Panagiotakos* i saradnici) proučavan je odnos između vrednosti *MedDiet* skora (raspona skale 0-55) i incidencije AKS. Za potrebe ovog istraživanja korišteni su podaci kontrolisane studije slučaja (CARDIO). Ukupno je uključeno 848 ispitanika koji su hospitalizovani zbog posledica prve manifestacije AKS i 1078 kontrolnih ispitanika (bez prisutnih simptoma AKS) uparenih po godinama, polu, i regionu u kom žive. Procena relativnog rizika za nastanak AKS zasnovana je na vrednostima *MedDiet* skora i drugim poznatim faktorima rizika i izvršena je izračunavanjem količnika šanse (*odds ratio*) primenom multiple logističke regresione analize. Rezultati istraživanja su pokazali da su vrednosti *MedDiet* skora i šansi za dobijanje AKS povezane i da su u inverznom odnosu (171). Nakon prilagođavanja ispitanika po brojnim demografskim i kliničkim parametrima (godine, pol, obrazovanje, nivo primanja, navika pušenja, prisustvo dijabetesa, dislipidemija, gojaznost, nivo fizičke aktivnosti) utvrđeno je su ispitanici u gornjem tercilu vrednosti *MedDiet* skora (vrednost

MedDiet skora 36-55) imali 46% manje šansi za nastanak AKS u poređenju sa ispitanicima u donjem tercilu vrednosti *MedDiet* skora (vrednost *MedDiet* skora 0-20) (171).

Saglasno podacima iz literature, rezultati našeg istraživanja su pokazali snažnu inverznu povezanost između vrednosti *MedDiet* skora i pojave AKS (odnosno komplikacije MNI i pojave AKS).

Razlika između vrednosti *MedDiet* skora između dve posmatrane grupe ispitanika je statistički značajna čime je potvrđena I hipoteza istraživanja.

6.2.2 II hipoteza

Postoji statistički značajna razlika u vrednostima biohemijskih faktora rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti između dve grupe ispitanika (ispitanici sa akutnim koronarnim sindromom i ispitanici sa povećanim rizikom za razvoj kardiovaskularnih bolesti bez klinički manifestne koronarne bolesti) u odnosu na utvrđenu vrednost *MedDiet* skora.

Rezultati našeg istraživanja, pokazali su da su vrednosti *MedDiet* skora i vrednosti glikemije našte u negativnoj korelaciji. Ova razlika je statistički značajna ($p < 0,0005$). Statistički značajna razlika utvrđena je i između serumskog nivoa triglicerida i vrednosti *MedDiet* skora, (slaba negativna korelacija ($p = 0,021$), serumskog nivoa HDL holesterola i vrednosti *MedDiet* skora (slaba pozitivna korelacija, $p = 0,001$), indeksa ateroskleroze i vrednosti *MedDiet* skora (slaba negativna korelacija, $p = 0,020$), faktora rizika i vrednosti *MedDiet* skora (slaba negativna korelacija, $p = 0,001$) i vrednost biohemijskog pokazatelja srčane nekroze CK – MB i vrednosti *MedDiet* skora (slaba negativna korelacija, $p = 0,029$).

Drugi ispitivani biohemijski parametri: nivo ukupnog serumskog holesterola, nivo serumskog LDL holesterola i markeri, pokazatelji srčane nekroze, CK i troponin nisu bili u

statistički značajnoj vezi sa vrednostima utvrđenog *MedDiet* skora u dve posmatrane grupe ispitanika.

U istraživanju *Panagiotakosa* i saradnika ispitivana je veza između pojedinih kliničkih i biohemijskih pokazatelja kardiovaskularnog rizika i komplijanse MNI upotrebom 55-bodovnog *MedDiet* skora (171). Nakon prilagođavanja ispitanika prema polu, godinama starosti, dnevnom energetske unosu, upotrebi duvana, nivou fizičke aktivnosti i nivou obrazovanja, rezultati multiple linearne regresione analize su pokazali da postoji statistički značajna razlika u vrednostima C-reaktivnog proteina u odnosu na vrednost *MedDiet* skora (negativna korelacija $p < 0,001$) i vrednosti ukupnog nivoa serumskog holesterola u odnosu na vrednost *MedDiet* skora (negativna korelacija $p < 0,001$) (171).

U istraživanju koje je sproveda grupa španskih naučnika u okviru velike interventne studije PREDIMED studije (*Prevención con Dieta Mediterránea [PREDIMED] Study*) proučavan je uticaj MNI na nastanak dijabetesa (242). U studiju je bilo uključeno ukupno 418 ispitanika kod kojih pre uključivanja u studiju nije bio dijagnostikovani dijabetes. Ispitanici su nasumično podeljeni u dve grupe, jednu koja je edukovana o načinu ishrane sa smanjenim sadržajem masnoća (kontrolna grupa) i druga grupa (sa dve podgrupe) koja se hranila primenjujući principe MNI pri čemu je jednoj grupi dodeljeno 1 l maslinovog ulja/nedeljno a drugoj 30 g orašastog voća/dnevno. Nakon 4 godine praćenja, utvrđena je incidencija dijabetesa u sve tri posmatrane grupe: 10,1 % grupa maslinovo ulje, 11 % grupa orašasto voće i 17 % kontrolna grupa (242). Nakon prilagođavanja posmatranih grupa prema brojnim posmatranim varijablama utvrđeno je da je incidencija dijabetesa u grupama koje su se hranile po principima MNI bila manja za čak 52% u odnosu na kontrolnu grupu (242).

Pet randomiziranih kontrolisanih studija proučavalo je uticaj MNI u poređenju sa drugim načinima ishrane na glikoregulaciju kod ispitanika sa tipom 2 dijabetesa (243). Poboljšanje vrednosti glikoziliranog hemoglobina (HbA1c) je bilo značajnije u grupama koje su se hranile u skladu sa principima MNI. Ni jedna od proučavanih studija nije prijavila pogoršanje glikoregulacije kod ispitanika koji su se hranili u skladu sa principima MNI. Ovi dokazi govore u prilog tezi da prihvatanje principa MNI može pomoći u prevenciji tipa 2 dijabetesa, štaviše, ovakav način ishrane se čini dobrim za smanjenje vrednosti HbA1c kod osoba sa razvijenom kliničkom slikom dijabetesa (243).

U sistematskom pregledu literature *Esposito* i saradnicu su ispitivali efekte MNI kod dijabetesa tip 2 (244). Pregledom literature obuhvaćeno je 17 studija. Poboljšanje nivoa glukoze u krvi našte i nivoa HbA1c bilo je značajnije kod ispitanika kod kojih je zabeležena veća komplikacija MNI. Ni jedna studija obuhvaćena ovim pregledom literature nije navela da dolazi do pogoršanja nivoa pomenutih parametara ukoliko su se ispitanici pridržavali principa MNI (244). Dve studije obuhvaćene ovim pregledom ukazale su na značaj MNI u sekundarnoj prevenciji akutnih KV događaja (prethodno AIM) uključujući i one sa dijabetesom tip 2 (244). Do sada dostupni podaci brojnih istraživanja ukazuju da usvajanje principa MNI može doprineti primarnoj prevenciji dijabetesa tip 2 i da takođe može poboljšati glikoregulaciju i rizik od nastanka KVB kod pacijenata sa već razvijenom kliničkom slikom dijabetesa (244).

Uticaj MNI na biohemijske pokazatelje kardiovaskularnog rizika ispitivali su *Estruch* i saradnici (245). U ranije pomenutoj studiji primarne prevencije KVB, PREDIMED, analizirana je subpopulacija od ukupno 772 asimptomatska ispitanika, starosti od 55 do 80 godina. U poređenju sa ishranom sa smanjenim sadržajem masti obe podgrupe ispitanika na MNI pokazale su bolje ishode većine posmatranih varijabli (245). Vrednost glikemije našte pokazala je značajnije sniženje u grupi ispitanika koji su se

hranili u skladu sa MNI u odnosu na grupu ispitanika na režimu ishrane sa smanjenim sadržajem masti. Faktor rizika, predstavljen odnosom ukupni holesterol/HDL holesterol, pokazao je takođe, statistički značajno sniženje u grupama ispitanika na režimu MNI (245).

Najnovija istraživanja potvrđuju ove tvrdnje. *Chiva-Blanch* i saradnici su u pregledu literature iz 2014. godine, sumirali zaključke prethodnih istraživanja i potvrdili da MNI smanjuje rizik za nastanak KVB (246). Smatra se da su ovi povoljni zdravstveni efekti rezultat smanjenja nivoa arterijskog krvnog pritiska, poboljšanja metabolizma glukoze i lipidskog statusa, smanjenja inflamacije i oksidativnog stresa (246).

Malo je podataka iz literature koji govore o uticaju MNI na vrednosti biohemijskih parametara srčane nekroze (CK, CK-MB i troponina) u AKS. U istraživanju koje je sproveda grupa grčkih naučnika (*Panagiotakos* i saradnici) ispitivana je veza između pridržavanja principa MNI i težine posledica i kratkoročne prognoze AKS (247). U istraživanju su korišteni podaci Grčke studije o AKS (GREECS). Obuhvaćeno je bilo ukupno 2172 pacijenta hospitalizovanih u 6 bolnica na teritoriji Grčke. Pridržavanje principa MNI ispitano je upotrebom 55-bodovnog *MedDiet* skora. Rezultati istraživanja su pokazali da je *MedDiet* skor bio u negativnoj korelaciji sa početnim vrednostima troponina I, CK i CK-MB (247). Nakon izvršenog prilagođavanja u odnosu na različite faktore pristrasnosti, uočeno je da je sa porastom vrednosti *MedDiet* skora, vrednost troponina i CK-MM enzima bila statistički značajno manja (247). Na osnovu rezultata dobijenih ovim istraživanjem naučnici zaključuju da navike u ishrani koje značajno koreliraju sa MNI mogu biti zaštitni faktor u težini manifestacije AKS (247).

Rezultati našeg istraživanja nisu pokazali statistički značajnu povezanost između vrednosti biohemijskih pokazatelja srčane nekroze i stepena pridržavanja MNI (*MedDiet* skora) kod ispitanika koji su imali AKS. *MedDiet* skor je jedino bio u slaboj negativnoj korelaciji sa vrednostima CK-MB ($p = 0,029$).

Rezultati našeg istraživanja su pokazali statistički značajnu razliku između vrednosti *MedDiet* skora i pojedinih ispitivanih biohemijskih faktora rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti (vrednosti glikemije naše, serumskih nivoa triglicerida, serumskog nivoa HDL holesterola, indeksa ateroskleroze: LDL/HDL, faktora rizika: ukupan holesterol/HDL, CK – MB). Statistički značajna povezanost, s druge strane nije utvrđena između vrednosti *MedDiet* skora i sledećih biohemijskih pokazatelja: ukupnog serumskog holesterola, LDL holesterola, biomarkera srčane nekroze CK i troponina.

Navedeni rezultati su delimično potvrdili II hipotezu istraživanja.

6.2.3 III hipoteza

Postoji statistički značajna razlika u vrednostima kliničkih faktora rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti između dve grupe ispitanika (ispitanici sa akutnim koronarnim sindromom i ispitanici sa povećanim rizikom za razvoj kardiovaskularnih bolesti bez klinički manifestne koronarne bolesti) u odnosu na utvrđenu vrednost *MedDiet* skora.

Rezultati našeg istraživanja, pokazali su da su vrednosti *MedDiet* skora i vrednosti sistolnog krvnog pritiska u negativnoj korelaciji. Ova razlika je statistički značajna ($p < 0,0005$). Statistički značajna razlika nije utvrđena između drugih kliničkih faktora rizika za razvoj KVB (vrednosti dijastolnog krvnog pritiska i *MedDiet* skora, kao ni između vrednosti BMI i *MedDiet* skora).

U istraživanju *Panagiotakosa* i saradnika ispitivana je povezanost *MedDiet* skora i različitih markera koji su povezani sa KV rizikom, kao i verovatnoćom pojave AKS (171). Rezultati istraživanja su pokazali da je *MedDiet* skor bio u negativnoj korelaciji sa vrednostima pojedinih kliničkih faktora rizika za nastanak KVB (sistolnog krvnog pritiska i BMI) (171).

Da je bolja komplijansa MNI u negativnoj korelaciji sa vrednostima BMI i obimom struka, pokazalo je istraživanje *Schrodera* i saradnika sprovedeno među 7145 ispitanika oba pola, koja su bili deo velike PREDIMED studije (248). Nakon desetogodišnjeg perioda praćenja procenjeni rizik za nastanak AKS je takođe bio statistički značajno manji kod populacije koja je imala bolju komplijansu MNI (248).

Brojna su istraživanja koja ukazuju na negativnu korelaciju između MNI i vrednosti sistolnog krvnog pritiska (249). Rezultati PREDIMED studije pokazuju da MNI (sa dodatkom maslinovog ulja ili orašastih plodova) smanjuje rizik od pojave kardiovaskularnih događaja, posebno CVI, u poređenju sa kontrolnom grupom ispitanika koja se hranila ishranom sa smanjenim sadržajem masnoća, snižavajući vrednosti 24-časovnog krvnog pritiska, zaključuju *Doménech* i saradnici (249).

S obzirom na činjenicu da su rezultati našeg istraživanja pokazali da postoji statistički značajna razlika u vrednostima sistolnog krvnog pritiska između dve grupe ispitanika (ispitanici sa AKS i ispitanici sa povećanim rizikom za razvoj kardiovaskularnih bolesti bez klinički manifestne koronarne bolesti) u odnosu na utvrđenu vrednost *MedDiet* skora, a da ne postoji statistički značajna razlika između dijastolnog krvnog pritiska i BMI između dve grupe ispitanika (ispitanici sa akutnim koronarnim sindromom i ispitanici sa povećanim rizikom za razvoj kardiovaskularnih bolesti bez klinički manifestne koronarne bolesti) u odnosu na utvrđenu vrednost *MedDiet* skora možemo zaključiti da je III hipoteza istraživanja delimično potvrđena.

6.2.4 IV hipoteza

Određena vrednost MedDiet skora predstavlja graničnu vrednost (*cut-off*) između zaštitnog i rizičnog načina ishrane za nastanak akutne koronarne bolesti.

U našem istraživanju određena je granična vrednost *MedDiet* skora ona je iznosila je 22,5. Vrednosti *MedDiet* skora $\leq 22,5$ označili smo kao visoko rizične (loš/pozitivan *MedDiet* skor) za nastanak AKS, dok smo vrednosti *MedDiet* skora $> 22,5$ označili kao vrednosti koje su povezane sa smanjenjem rizika (dobar/negativan *MedDiet* skor) za nastanak AKS. Upoređivanjem srednjih vrednosti posmatranih varijabli između ove dve grupe ispitanika (pozitivan i negativan *MedDiet* skor) uočeno je da je razlika srednjih vrednosti SKP između dve grupe statistički značajna. Takođe, razlika između srednjih vrednosti glikemije naše između dve grupe je statistički značajna. Statistički značajna razlika je uočena i za vrednosti serumskog HDL holesterola, indeksa ateroskleroze: LDL/HDL i faktora rizika: ukupan holesterol/HDL.

Grupa grčkih naučnika (*Panagiotakos* i saradnici) su u svom istraživanju takođe odredili *cut off* vrednost, predstavljenu kao optimalnu vrednost *MedDiet* skora koja pravi razliku između pacijenta sa AKS od kontrolne grupe i ona je iznosila 28. *MedDiet* skor baziran na ovoj tački preloma, pokazivao je procenat stvarno pozitivnih slučajeva od 78%, dok je procenat stvarno negativnih slučajeva bio 43% (171).

U istom istraživanju, *Panagiotakos* i saradnici su veliki raspon skale *MedDiet* skora podelili u nekoliko kategorija (predstavljenih tercilima) 0-20 prva kategorija, 21-35 druga kategorija i 36-55 treća kategorija. Rezultati logističke regresije, koja je procenjivala *MedDiet* skor i pojavu AKS pokazali su da su ispitanici u poslednjem tercilu *MedDiet* skora imali čak 46% manje šanse za pojavu AKS u odnosu na kategoriju prvog tercila

MedDiet skora. Ovim modelom predstavljena je konzistentna negativna korelacija između vrednosti *MedDiet* skora i pojave AKS (171).

Do sličnih saznanja dolaze i *Katsarou* i saradnici. Oni su u istraživanju koje je proučavalo ulogu MNI i drugih navika u ishrani i verovatnoću pojave nefatalnog AKS, raspon skale *MedDiet* skora podelili su u dve kategorije (I kategorija: nisko do umereno pridržavanje principa MNI (0-30) i II kategorija: umereno do značajno pridržavanje principa MNI (31-55) (250). Rezultati istraživanja su pokazali da postoji statistički značajna povezanost između pridržavanja MNI i pojave AKS, tj. da umereno do značajno pridržavanje MNI dovodi do 43% manje verovatnoće za nastanak AKS, zaključili su naučnici (250).

U našem istraživanju, vrednost *MedDiet* skora predstavili smo kvartilima (4 kategorije): I kategorija vrednost *MedDiet* skora 0-19, II kategorija 20-23, III kategorija 24-28 i IV kategorija 29-55. Binarnom logističkom regresijom pokazali smo da postoje statistički značajne razlike između srednjih vrednosti pojedinih varijabli prikazanih u odnosu na kvartile *MedDiet* skora. Razlike srednjih vrednosti sistolnog krvnog pritiska, glikemije naše i nivoa serumskog HDL holesterola bile su statistički značajne između kvartila *MedDiet* skora.

Utvrđena granična vrednost *MedDiet* skora u našem istraživanju od 22,5, omogućava kategorisanje ispitanika u dve grupe: *MedDiet* skor $\leq 22,5$ – ispitanici pod visokim rizikom za nastanak AKS i *MedDiet* skor $> 22,5$ ispitanici pod niskim rizikom za nastanak AKS, čime je potvrđena IV hipoteza istraživanja.

Sve do nedavno, brojna istraživanja u oblasti nutritivne epidemiologije proučavala su uticaj pojedinačnih nutrijenata, nekoliko nutrijenata ili namirnica na zdravlje (251). Međutim, ljudska ishrana se zasniva na istovremenom unošenju različitih vrsta namirnica i nutrijenata u različitim kombinacijama. Upravo iz tog razloga, da bi se prevazišli nedostaci

ispitivanja uticaja pojedinačnih nutrijenata na zdravlje, u poslednje vreme naučnici u svojim istraživanjima pokušavaju da uspostave vezu između kompleksnog, celokupnog načina ishrane i zdravlja (251).

U našem istraživanju, prvi put u našoj zemlji, predstavili smo jedan relativno jednostavan model za procenu stanja ishrane - skor ishrane (*MedDiet* skor). Ovim jednostavnim skorom ishrane se na brz i precizan način može proceniti stepen pridržavanja principa MNI pojedinca i populacije. S obzirom na to da postoji konsenzus naučne javnosti, da MNI ima brojne zdravstvene koristi, ne samo na KV zdravlje već i u prevenciji drugih hroničnih bolesti, smatramo da je opravdano ovakav model koristiti u brzjoj proceni stanja ishrane u populaciji, posebno u populaciji pod povećanim rizikom.

Takođe, smatramo da nam rezultati ovog istraživanja, koji su u značajnoj meri u saglasnosti sa podacima sličnih istraživanja u svetu, daju za pravo da predložimo MNI kao model pravilne ishrane za implementaciju u zvanične nutritivne vodiče što treba imati u vidu prilikom kreiranja politike hrane i ishrane u državi.

Ova studija može dati okvir za buduće istraživanje i predlaganje lokalnog skor sistema ishrane, koji bi možda bio prikladniji za naše, nemediteransko, područje.

6.3 Ograničenja i prednosti sprovedenog istraživanja

Ograničenja istraživanja

Ono što bismo izdvojili kao nedostatak našeg istraživanja jeste činjenica da nismo imali podatak o tome koliko dugo su se ispitanici pridržavali načina ishrane koji su nam opisali prilikom sprovedenog intervjua. U definisanju metodologije vodili smo se dostupnim podacima slično koncipiranih istraživanja sprovedenih u svetu, gde su u istraživanja uključivani ispitanici koji najmanje godinu dana unazad nisu menjali navike u ishrani i nisu gubili više od 2kg na težini (171,252). Smatramo da bi podatak o dužini pridržavanja određenim navikama u ishrani i stilu života mogao unaprediti istraživanje i učvrstiti uspostavljenu uzročno-posledičnu vezu i zaključke do kojih se došlo.

Takođe, kao nedostatak našeg istraživanja izdvojili bismo i činjenicu da prilikom intervjuisanja ispitanika nismo u obzir uzimali podatke o tome da li ispitanici pored terapije za lečenje poremećaja metabolizma glukoze i lipida i antihipertenzivne terapije, uzimaju još neke lekove ili dodatke ishrani koji mogu imati uticaj na pojedine definisane faktore rizika koje smo istraživanjem obuhvatili.

Prilikom sprovođenja ovog istraživanja u obzir takođe, nisu uzeti podaci o ukupnom dnevnom energetske unosu ispitanika, kao ni podaci o nivou fizičke aktivnosti koju ispitanici, učesnici u studiji, sprovode na dnevnom nivou. Prilikom definisanja metodologije našeg istraživanja vodili smo se dostupnim podacima slično koncipiranih istraživanja. U nekima od njih, u obzir nije uziman ukupni dnevni energetske unos (253). U pojedinim istraživanjima koja su za instrument istraživanja odabrala druge scoring sisteme, u obzir čak nije uzimana ni količina namirnica (količina porcija), već je korištena binarna skala scoring sistema, odnosno podatak da li je ispitanik konzumirao ili nije konzumirao

namirnice iz predefinisanih grupa (195,197,253). Svakako, smatramo da bi se, uzimajući u obzir i podatke o ukupnom dnevnom energetske unosu i nivou fizičke aktivnosti u nekom narednom istraživanju, dobilo na značaju i težini uspostavljanja uzročno-posledične veze između MNI i očuvanja zdravlja, primarne ili sekundarne prevencije KVB kao i ublažavanja posledica bolesti kod već obolelih.

Prednosti istraživanja

Ispitivanje zastupljenosti elemenata MNI kao preporučenog modela pravilne ishrane, upotrebom *MedDiet* skora, prvi put je sprovedeno u našoj sredini. Smatramo da ovakav model istraživanja pruža mogućnost da se na jednostavan i brz način u svakodnevnom radu sa pacijentima proceni u kojoj meri se oni hrane u skladu sa preporukama MNI i koje su mogućnosti da se odgovarajućim preporukama poboljša način ishrane.

Dobijeni rezultati sprovedenog istraživanja omogućavaju nam poređenje sa rezultatima drugih, slično koncipiranih istraživanja sprovedenih u različitim zemljama Evrope i sveta, kao i formiranje specifičnih preporuka u ishrani na populacionom i na individualnom nivou. Smatramo da je formiranje preporuka moguće kako na polju primarne prevencije u cilju očuvanja i unapređenja zdravlja stanovništva, tako i na polju sekundarne prevencije i ublažavanja posledica bolesti kod već obolelih od hroničnih bolesti.

Činjenica da smo u istraživanju odredili graničnu vrednost (*cut-off*) *MedDiet* skora, koja iznosi 22,5, pruža nam mogućnost da savetima za jednostavne izmene u navikama u ishrani kod pacijenta, ishranu učinimo zaštitnim faktorom za zdravlje kardiovaskularnog sistema. Ovi saveti se sada mogu iskazati konkretnim numeričkim vrednostima (npr. savet za povećanje broja porcija određenih namirnica na nedeljnom nivou) i na taj način povećati vrednost *MedDiet* skora kod pacijenta preko 22,5.

Smatramo da istraživanje pruža mogućnosti kreiranja javno-zdravstvene politike i predloga lokalnih strategija, naročito na polju prevencije hroničnih nezaraznih oboljenja, pre svega, KVB ali i u drugim oblastima medicine.

Sve navedeno može bitno uticati na smanjenje ozbiljnih posledica, uključujući i ekonomske troškove, koji pogađaju obolele, članove njihovih porodica i društvo u celini.

7 Zaključci i preporuke

1. Pojava akutnog koronarnog sindroma pokazuje snažnu statistički značajnu povezanost sa sledećim socijalno-demografskim varijablama: starijom životnom dobi, muškim polom, nižim stepenom obrazovanja, pozitivnom porodičnom anamnezom i pušenjem.
2. Pojava akutnog koronarnog sindroma pokazuje snažnu statistički značajnu povezanost sa sledećim kliničkim i biohemijskim pokazateljima: indeksom telesne mase (prekomerna telesna masa), povišenim sistolnim krvnim pritiskom, povišenom glikemijom našte, povišenim nivoom ukupnog serumskog holesterola i sniženim vrednostima HDL holesterola.
3. Pojava akutnog koronarnog sindroma pokazuje snažnu statistički značajnu negativnu korelaciju sa sledećim kategorijama namirnica definisanih *MedDiet* skorom: nerafinisanim žitaricama, voćem i povrćem, mahunarkama, živinskim mesom, ribom, maslinovim uljem i alkoholom. Drugim rečima, učestalo konzumiranje ovih grupa namirnica povezano je sa smanjenjem rizika za nastanak akutnog koronarnog sindroma.
4. Pojava akutnog koronarnog sindroma pokazuje snažnu statistički značajnu pozitivnu korelaciju sa sledećim kategorijama namirnica definisanih *MedDiet* skorom: crvenim mesom i mesnim prerađevinama i punomasnim mlečnim proizvodima. Drugim rečima, učestalo konzumiranje ovih grupa namirnica povezano je sa povećanjem rizika za nastanak akutnog koronarnog sindroma.
5. Razlika srednjih vrednosti *MedDiet* skora između dve grupe ispitanika (ispitanici sa akutnim koronarnim sindromom i ispitanici sa povećanim rizikom za razvoj

- kardiovaskularnih bolesti bez klinički manifestne koronarne bolesti) je statistički značajna.
6. Rezultati istraživanja pokazali su da su vrednosti *MedDiet* skora i vrednosti glikemije naše nezavisni prediktori za nastanak akutnog koronarnog sindroma.
 7. Rezultati istraživanja pokazali su da postoji statistički značajna povezanost između vrednosti *MedDiet* skora i sledećih varijabli: godina starosti, indeksa telesne mase, sistolnog krvnog pritiska, vrednosti glikemije naše, serumskih vrednosti triglicerida, serumskih vrednosti HDL holesterola, indeksa ateroskleroze (LDL holesterol/HDL holesterol), kardiovaskularnog faktora rizika (ukupan holesterol/HDL holesterol) i biomarkera srčane nekroze CK-MB.
 8. Ukoliko vrednost *MedDiet* skora posmatramo kao faktor rizika za nastanak akutnog koronarnog sindroma, odredili smo vrednost u odnosu na koju kažemo da je faktor rizika prisutan ili nije. Ta vrednost graničnog preseka (*cut-off*) za *MedDiet* skor iznosi 22,5. Ukoliko je vrednost *MedDiet* skora $\leq 22,5$ kažemo da je on kao faktor rizika prisutan i da postoji povećan rizik za nastanak akutnog koronarnog sindroma. U suprotnom, ukoliko je vrednost *MedDiet* skora $> 22,5$ kažemo da je on negativan i da je smanjen rizik za nastanak akutnog koronarnog sindroma.
 9. Multivarijantnom regresionom analizom pokazano je da na pojavu akutnog koronarnog sindroma utiču sledeći faktori rizika: godine starosti, pol, pušenje, indeks telesne mase, sistolni pritisak, vrednost glikemije naše i *MedDiet* skor.
 10. Rezultati istraživanja su pokazali da se kao nezavisni prediktori nastanka akutnog koronarnog sindroma mogu smatrati smanjen unos voća, povrća, živinskog mesa i maslinovog ulja i povećan unos crvenog mesa i mesnih prerađevina.
 11. Istraživanjem je utvrđeno da povećanje vrednosti *MedDiet* skora za 1 bod smanjuje rizik od nastanka akutnog koronarnog sindroma za 21,7%.

12. Ova disertacija može predstavljati okvir za razvoj lokalnog skoring sistema ishrane, prikladnog za nemediteransko područje, kao i modela za procenu rizika za nastanak akutnog koronarnog sindroma, u koji će, pored poznatih faktora rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti, biti uvršteni i elementi ishrane pojedinca.

Poštujući zvanične nutritivne preporuke autoriteta u oblasti hrane i ishrane, rezultati našeg istraživanja omogućavaju nam da preporučimo konzumiranje pojedinih kategorija namirnica definisanih *MedDiet* skorom za koje je pokazano da snižavaju rizik za nastanak akutnog koronarnog sindroma, kao i da savetujemo oprez, umerenost i manje učestalo konzumiranje određenih kategorija namirnica za koje je pokazano da povećavaju rizik za nastanak akutnog koronarnog sindroma.

Na osnovu rezultata sprovedenog istraživanja preporučuje se:

1. Svakodnevno konzumiranje sledećih kategorija namirnica: voća, povrća, maslinovog ulja i živinskog mesa. Podaci istraživanja ukazuju da sa povećanjem konzumiranja voća za 4 porcije na nedeljnom nivou u našoj populaciji ispitanika rizik za nastanak akutnog koronarnog sindroma bio manji za 52,9 %. Podaci istraživanja ukazuju da sa povećanjem konzumiranja povrća za 4 porcije na nedeljnom nivou u našoj populaciji ispitanika rizik za nastanak akutnog koronarnog sindroma bio manji za 70,1 %. Podaci istraživanja takođe ukazuju da sa povećanjem učestalosti upotrebe maslinovog ulja za 2 puta na nedeljnom nivou u našoj populaciji ispitanika rizik za nastanak akutnog koronarnog sindroma bio manji za 42,5 %. Podaci istraživanja ukazuju da sa povećanjem konzumiranja

živinskog mesa za 4 porcije na nedeljnom nivou u našoj populaciji ispitanika rizik za nastanak akutnog koronarnog sindroma bio manji za 58,8 %.

2. Manje učestalo konzumiranje sledećh kategorija namirnica: crvenog mesa i mesnih prerađevina i punomasnih mlečnih proizvoda. Podaci istraživanja ukazuju da sa povećanjem konzumiranja crvenog mesa i mesnih prerađevina za 4 porcije na nedeljnom nivou u našoj populaciji ispitanika rizik za nastanak akutnog koronarnog sindroma bio veći za 80,5 %. Takođe, potrebno je ograničiti i unos punomasnih mlečnih proizvoda jer su podaci istraživanja pokazali da je sa povećanjem konzumiranja punomasnih mlečnih proizvoda za 4 porcije na nedeljnom nivou u našoj populaciji ispitanika rizik za nastanak akutnog koronarnog sindroma bio veći za 156,1 %.

8 Literatura

1. Menotti A, Puddu PE. How the Seven Countries Study contributed to the definition and development of the Mediterranean diet concept: a 50-year journey. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2015;25(3):245-52.
2. Rees K, Hartley L, Flowers N, Clarke A, Hooper L, Thorogood M, Stranges S. 'Mediterranean' dietary pattern for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;8:CD009825.
3. Simopoulos AP. The Mediterranean diets: What is so special about the diet of Greece? The scientific evidence. *J Nutr.* 2001;131(11 Suppl):3065S-73S.
4. Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“. Incidencija i mortalitet od akutnog koronarnog sindroma u Srbiji, 2014. Dostupno na: <http://www.batut.org.rs> (20.11.2017.)
5. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med.* 2013;368(14):1279-90.
6. De Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation.* 1999;99(6):779-85.
7. De Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Mamelle N, Monjaud I, Touboul P, Delaye J. Effect of a mediterranean type of diet on the rate of cardiovascular complications in patients with coronary artery disease. Insights into the cardioprotective effect of certain nutriments. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28(5):1103-8.
8. Booth JN 3rd, Levitan EB, Brown TM, Farkouh ME, Safford MM, Muntner P. Effect of sustaining lifestyle modifications (nonsmoking, weight reduction, physical activity, and mediterranean diet) after healing of myocardial infarction, percutaneous intervention, or coronary bypass (from the REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke Study). *Am J Cardiol.* 2014;113(12):1933-40.

9. World Health Organization, and World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2014: attaining the nine global noncommunicable diseases targets; a shared responsibility. WHO, Geneva, 2015.
10. Gaining health, The European Strategy for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases. World Health Organization. Regional Office for Europe, WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, 2006.
11. World Health Organization. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. World Health Organization, Geneva, 2009.
12. Sanderson JE, Mayosi B, Yusuf S, Reddy S, Hu S, Chen Z, Timmis A. Global burden of cardiovascular disease. *Heart*. 2007;93(10):1175.
13. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1459-1544.
14. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1545-1602.
15. Bygbjerg IC. Double burden of noncommunicable and infectious diseases in developing countries. *Science*. 2012;337(6101):1499-501.
16. Boutayeb A. The double burden of communicable and non-communicable diseases in developing countries. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2006;100(3):191-9.
17. Savezni zavod za zaštitu zdravlja. Međunarodna klasifikacija bolesti, X revizija. Beograd: Savremena administracija, 1996.
18. The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. Cambridge, Harvard School of Public Health on behalf of the World Health Organization and the World Bank, 1996 (Global Burden of Disease and Injury Series, Vol. 1).
19. Moran AE, Forouzanfar MH, Roth GA, Mensah GA, Ezzati M, Flaxman A, Murray CJ, Naghavi M. The global burden of ischemic heart disease in 1990 and 2010: the Global Burden of Disease 2010 study. *Circulation*. 2014;129(14):1493-501.

20. Mickovski N, Jakovljevic B, Lapcevic M. Klasifikacija, epidemiologija, faktori rizika i primarna prevencija ishemijske bolesti srca. *Srce i krvni sudovi* 2011;30(3):145-149.
21. Atlas Writing Group, Timmis A, Townsend N, Gale C, Grobbee R, Maniadakis N, et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2017. *Eur Heart J*. 2017.
22. Atanasković-Marković Z, Bjegović V, Janković S, et al. The burden of disease and injury in Serbia. Belgrade: Ministry of Health of the Republic of Serbia, 2003.
23. Schofield D, Shrestha R, Percival R, Passey M, Callander E, Kelly S. The personal and national costs of CVD: impacts on income, taxes, government support payments and GDP due to lost labour force participation. *Int J Cardiol*. 2013;166(1):68-71.
24. Lakić D, Tasić L, Kos M. Kardiovaskularne bolesti u Srbiji - ekonomski teret. *Vojnosanit Pregl*. 2014;71(2):137-143.
25. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje ishemijske bolesti srca. Klinički vodič 2/11. Beograd, 2012. Dostupno na: <http://www.zdravlje.gov.rs/downloads/2011/Decembar/Vodici/Vodic%20za%20dijagnostikovanje%20i%20lecenje%20ishemijske%20bolesti%20srca.pdf> (20.11.2017.)
26. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:2999-3054.
27. Gelfand EV, Cannon CP. Pathophysiology of acute coronary syndromes. In: *Management of acute coronary syndromes*. John Wiley & Sons, Ltd; 2009:1–12.
28. Schaar JA, Muller JE, Falk E, Virmani R, Fuster V, Serruys PW. Terminology for high-risk and vulnerable coronary artery plaques. Report of a meeting on the

- vulnerable plaque, June 17 and 18, 2003, Santorini, Greece. *Eur Heart J.* 2004;25(12):1077-82.
29. Wright RS, Anderson JL, Adams CD, Bridges CR, Casey DE Jr, Ettinger SM, et al. 2011 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the American Academy of Family Physicians, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol.* 2011 May 10;57(19):e215-367.
 30. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2017.
 31. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. [2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC)]. *G Ital Cardiol (Rome).* 2016;17(10):831-872.
 32. Stramba-Badiale M, Fox KM, Priori SG, Collins P, Daly C, Graham I, et al. Cardiovascular diseases in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2006;27(8):994-1005.
 33. Claassen M, Sybrandy KC, Appelman YE, Asselbergs FW. Gender gap in acute coronary heart disease: Myth or reality? *World J Cardiol.* 2012;4:36-47.
 34. Authors/Task Force Members, Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular

- Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(11):NP1-NP96.
35. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation.* 2001;104(22):2746-53.
 36. Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, Fox KA, Anand SS, Yusuf S. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation.* 2010;121(6):750-8.
 37. World Health Organization/Food and Agriculture Organization. Joint Expert consultation. Diet, Nutrition and Prevention of Chronic Diseases. WHO Technical Report Series 916, WHO, Geneva, 2003.
 38. World Cancer Research Fund. Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective. Washington, DC, American Institute for Cancer Research, 1997.
 39. Burns PB, Rohrich RJ, Chung KC. The levels of evidence and their role in evidence-based medicine. *Plast Reconstr Surg.* 2011;128(1):305-10.
 40. Clayton D, McKeigue PM. Epidemiological methods for studying genes and environmental factors in complex diseases. *Lancet* 2001;358(9290): 1356–60.
 41. Fats and oils in human nutrition. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation. Rome, Food and Agriculture Organization of the United Nations, 1994 (FAO Food and Nutrition Paper, No. 57).
 42. Buckland G, Gonzalez CA. The role of olive oil in disease prevention: a focus on the recent epidemiological evidence from cohort studies and dietary intervention trials. *Br J Nutr.* 2015;113 Suppl 2:S94-101.
 43. Swanson D, Block R, Mousa SA. Omega-3 fatty acids EPA and DHA: health benefits throughout life. *Adv Nutr.* 2012;3(1):1-7.
 44. Campbell TC, Parpia B, Chen J. Diet, lifestyle, and the etiology of coronary artery disease: the Cornell China study. *Am J Cardiol.* 1998;82(10B):18T-21T.
 45. Flock MR, Kris-Etherton PM. Dietary Guidelines for Americans 2010: implications for cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep.* 2011;13(6):499-507.
 46. Michas G, Micha R, Zampelas A. Dietary fats and cardiovascular disease: putting together the pieces of a complicated puzzle. *Atherosclerosis.* 2014;234(2):320-8.

47. Sacks FM, Lichtenstein AH, Wu JHY, Appel LJ, Creager MA, Kris-Etherton PM, et al. Dietary Fats and Cardiovascular Disease: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;136(3):e1-e23.
48. Castro I, Waclawovsky G, Marcadenti A. Nutrition and physical activity on hypertension: implication of current evidence and guidelines. *Curr Hypertens Rev*. 2015;11(2):91-9.
49. Verschuren WMM, Jacobs DR, Bloemberg BPM, et al. Serum total cholesterol and long-term coronary heart disease mortality in different cultures: twenty-five year follow-up of the Seven Country Study. *Journal of the American Medical Association* 1995;274:131-6.
50. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje lipidskih poremećaja. Klinički vodič 5/11. Beograd, 2012. Dostupno na: <http://www.zdravlje.gov.rs/downloads/2011/Decembar/Vodici/Vodic%20za%20dijagnostikovanje%20i%20lecenje%20lipidskih%20poremecaja.pdf> (20.11.2017.)
51. Assmann G, Schulte H. Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience). Prospective Cardiovascular Münster study. *Am J Cardiol*. 1992;70(7):733-7.
52. Hopkins PN. Effects of dietary cholesterol on serum cholesterol: a meta-analysis and review. *Am J Clin Nutr*. 1992;55(6):1060-70.
53. Aranceta J, Pérez-Rodrigo C. Recommended dietary reference intakes, nutritional goals and dietary guidelines for fat and fatty acids: a systematic review. *Br J Nutr*. 2012;107 Suppl 2:S8-22.
54. Katan MB, Zock PL, Mensink RP. Dietary oils, serum lipoproteins, and coronary heart disease. *Am J Clin Nutr*. 1995;61(6 Suppl):1368S-1373S.
55. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Rimm E, Colditz GA, Rosner BA, Hennekens CH, Willett WC. Dietary fat intake and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med*. 1997;337(21):1491-9.
56. Guasch-Ferré M, Babio N, Martínez-González MA, Corella D, Ros E, Martín-Peláez S, et al. Dietary fat intake and risk of cardiovascular disease and all-cause

- mortality in a population at high risk of cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 2015;102(6):1563-73.
57. Kromhout D, Menotti A, Bloemberg B, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, et al. Dietary saturated and trans fatty acids and cholesterol and 25-year mortality from coronary heart disease: the Seven Countries Study. *Prev Med.* 1995;24(3):308-15.
58. Campbell TC, Junshi C. Diet and chronic degenerative diseases: perspectives from China. *Am J Clin Nutr.* 1994;59(5 Suppl):1153S-1161S.
59. de Roos NM, Schouten EG, Katan MB. Trans fatty acids, HDL-cholesterol, and cardiovascular disease. Effects of dietary changes on vascular reactivity. *Eur J Med Res.* 2003;8(8):355-7.
60. Judd JT, Clevidence BA, Muesing RA, Wittes J, Sunkin ME, Podczasy JJ. Dietary trans fatty acids: effects on plasma lipids and lipoproteins of healthy men and women. *Am J Clin Nutr.* 1994;59(4):861-8.
61. Booker CS, Mann JI. Trans fatty acids and cardiovascular health: translation of the evidence base. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2008;18(6):448-56.
62. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for fats, including saturated fatty acids, polyunsaturated fatty acids, monounsaturated fatty acids, trans fatty acids, and cholesterol. *EFSA Journal* 2010;8(3):1461
63. Kris-Etherton PM. Monosaturated fatty acids and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 1999;100:1253-8.
64. Wiktorowska-Owczarek A, Berezińska M, Nowak JZ. PUFAs: Structures, Metabolism and Functions. *Adv Clin Exp Med.* 2015;24(6):931-41.
65. Mozaffarian D, Wu JH. (n-3) fatty acids and cardiovascular health: are effects of EPA and DHA shared or complementary? *J Nutr.* 2012;142(3):614S-625S.
66. Mori TA, Beilin LJ. Long-chain omega 3 fatty acids, blood lipids and cardiovascular risk reduction. *Curr Opin Lipidol.* 2001(1):11-7.
67. Kris-Etherton P, Daniels SR, Eckel RH, Engler M, Howard BV, Krauss RM, et al. Summary of the scientific conference on dietary fatty acids and cardiovascular health: conference summary from the nutrition committee of the American Heart Association. *Circulation.* 2001;103(7):1034-9.

68. von Schacky C, Harris WS. Cardiovascular benefits of omega-3 fatty acids. *Cardiovasc Res.* 2007;73(2):310-5.
69. 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 23;347(9004):781-6.
70. McLennan PL, Abeywardena MY, Charnock JS. Dietary fish oil prevents ventricular fibrillation following coronary artery occlusion and reperfusion. *Am Heart J.* 1988;116(3):709-17.
71. Grundy SM. The optimal ratio of fat-to-carbohydrate in the diet. *Annu Rev Nutr.* 1999;19:325-41.
72. Harris C, Buyken A, Koletzko S, von Berg A, Berdel D, Schikowski T, et al. Dietary Fatty Acids and Changes in Blood Lipids during Adolescence: The Role of Substituting Nutrient Intakes. *Nutrients.* 2017;9(2).
73. Truswell AS. Food carbohydrates and plasma lipids-an update. *Am J Clin Nutr.* 1994;59(3 Suppl):710S-718S.
74. Aroor AR, Jia G, Sowers JR. Cellular Mechanisms Underlying Obesity-Induced Arterial Stiffness. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2017:ajpregu.00235.2016.
75. Jenkins DJ, Jenkins AL, Wolever TM, Vuksan V, Rao AV, Thompson LU, et al. Low glycemic index: lente carbohydrates and physiological effects of altered food frequency. *Am J Clin Nutr.* 1994;59(3 Suppl):706S-709S.
76. Liu S, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB, Franz M, Sampson L, et al. A prospective study of dietary glycemic load, carbohydrate intake, and risk of coronary heart disease in US women. *Am J Clin Nutr.* 2000;71(6):1455-61.
77. Turati F, Edefonti V, Bravi F, Ferraroni M, Talamini R, Giacosa A, et al. Adherence to the European food safety authority's dietary recommendations and colorectal cancer risk. *Eur J Clin Nutr.* 2012;66(4):517-22.
78. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA). Dietary Reference Values for carbohydrates and dietary fibre. *EFSA Journal* 2010;8(3):1462 [77 pp.].

79. Stephen AM, Champ MM, Cloran SJ, Fleith M, van Lieshout L, Mejbourn H, et al. Dietary fibre in Europe: current state of knowledge on definitions, sources, recommendations, intakes and relationships to health. *Nutr Res Rev.* 2017;1-42.
80. Otles S, Ozgoz S. Health effects of dietary fiber. *Acta Sci Pol Technol Aliment.* 2014;13(2):191-202.
81. Slavin JL. Dietary fiber and body weight. *Nutrition.* 2005;21(3):411-8.
82. Ness AR. Commentary: Beyond beta-carotene-antioxidants and cardiovascular disease. *Int J Epidemiol.* 2001;30(1):143-4.
83. Thies F, Mills LM, Moir S, Masson LF. Cardiovascular benefits of lycopene: fantasy or reality? *Proc Nutr Soc.* 2017;76(2):122-129.
84. Ye Y, Li J, Yuan Z. Effect of antioxidant vitamin supplementation on cardiovascular outcomes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PloS One.* 2013;8(2):e56803.
85. Clarke MW, Burnett JR, Croft KD. Vitamin E in human health and disease. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2008;45(5):417-50.
86. Núñez-Córdoba JM, Martínez-González MA. Antioxidant vitamins and cardiovascular disease. *Curr Top Med Chem.* 2011;11(14):1861-9.
87. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, Yusuf S, Dagenais G, Pogue J, Bosch J, Sleight P. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2000;342(3):154-60.
88. Collaborative group of the primary prevention project (PPP). Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomized trial in general practice. *Lancet* 2001;357: 89–95.
89. Arnesen E, Refsum H, Bønaa KH, Ueland PM, Førde OH, Nordrehaug JE. Serum total homocysteine and coronary heart disease. *Int J Epidemiol.* 1995;24(4):704-9.
90. Brouwer IA, van Dusseldorp M, Thomas CMG, Duran M, Hautvast JGAJ, Eskes TKAB, Steegers-Theunissen RP. Low-Dose folic acid supplementation decreases plasma homocysteine concentrations: a randomised trial. *Indian Heart J.* 2000;52(7 Suppl):S53-58.
91. Cheng Y, Kong FZ, Dong XF, Xu QR, Gui Q, Wang W, Feng HX, et al. Influence of renal function on the association between homocysteine level and risk of ischemic stroke. *Am J Transl Res.* 2017;9(10):4553-4563.

92. Bellamy MF, McDowell IF, Ramsey MW, Brownlee M, Newcombe RG, Lewis MJ. Oral folate enhances endothelial function in hyperhomocysteinaemic subjects. *Eur J Clin Invest.* 1999;29(8):659-62.
93. Wotherspoon F, Laight DW, Turner C, Meeking DR, Allard SE, Munday LJ, et al. The effect of oral folic acid upon plasma homocysteine, endothelial function and oxidative stress in patients with type 1 diabetes and microalbuminuria. *Int J Clin Pract.* 2008;62(4):569-74.
94. Panche AN, Diwan AD, Chandra SR. Flavonoids: an overview. *J Nutr Sci.* 2016;5:e47.
95. Hertog 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(8878):1007-11.
96. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. Intersalt Cooperative Research Group. *BMJ.* 1988;297(6644):319-28.
97. Vollmer WM, Sacks FM, Svetkey LP. New insights into the effects on blood pressure of diets low in salt and high in fruits and vegetables and low-fat dairy products. *Curr Control Trials Cardiovasc Med.* 2001;2(2):71-74.
98. Bibbins-Domingo K, Chertow GM, Coxson PG, Moran A, Lightwood JM, Pletcher MJ, et al. Projected effect of dietary salt reductions on future cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2010;362(7):590-9.
99. Appel LJ; American Society of Hypertension Writing Group. ASH position paper: Dietary approaches to lower blood pressure. *J Am Soc Hypertens.* 2009;3(5):321-31. 227.
100. Mozaffarian D, Appel LJ, Van Horn L. Components of a cardioprotective diet: new insights. *Circulation* 2011;123:2870-91.
101. Whelton PK, He J, Cutler JA, Brancati FL, Appel LJ, Follmann D, et al. Effects of oral potassium on blood pressure. Meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *JAMA.* 1997;277(20):1624-32.
102. Griffith LE, Guyatt GH, Cook RJ, Bucher HC, Cook DJ. The influence of dietary and nondietary calcium supplementation on blood pressure: an updated

- metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Hypertens*. 1999;12(1 Pt 1):84-92.
103. Houston M. The role of magnesium in hypertension and cardiovascular disease. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011;13(11):843-7.
104. Ness AR, Powles JW. Fruit and vegetables, and cardiovascular disease: a review. *Int J Epidemiol*. 1997;26(1):1-13.
105. Liu S, Manson JE, Lee IM, Cole SR, Hennekens CH, Willett WC, et al. Fruit and vegetable intake and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Study. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(4):922-8.
106. Joshipura KJ, Ascherio A, Manson JE, Stampfer MJ, Rimm EB, Speizer FE, et al. Fruit and vegetable intake in relation to risk of ischemic stroke. *JAMA*. 1999;282(13):1233-9.
107. Gillman MW, Cupples LA, Gagnon D, Posner BM, Ellison RC, Castelli WP, et al. Protective effect of fruits and vegetables on development of stroke in men. *JAMA*. 1995;273(14):1113-7.
108. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1997;336(16):1117-24.
109. Blanch N, Clifton PM, Keogh JB. A systematic review of vascular and endothelial function: effects of fruit, vegetable and potassium intake. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015;25(3):253-66.
110. Aune D, Giovannucci E, Boffetta P, Fadnes LT, Keum N, Norat T, et al. Fruit and vegetable intake and the risk of cardiovascular disease, total cancer and all-cause mortality-a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Int J Epidemiol*. 2017;46(3):1029-1056.
111. Marckmann P, Grønbaek M. Fish consumption and coronary heart disease mortality. A systematic review of prospective cohort studies. *Eur J Clin Nutr*. 1999;53(8):585-90.
112. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, Rogers S, Holliday RM, Sweetnam PM, et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet*. 1989;2(8666):757-61.
113. Bechthold A, Boeing H, Schwedhelm C, Hoffmann G, Knüppel S, Iqbal K, et al. Food groups and risk of coronary heart disease, stroke and heart failure: A

- systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2017;1-20.
114. Kris-Etherton PM, Zhao G, Binkoski AE, Coval SM, Etherton TD. The effects of nuts on coronary heart disease risk. *Nutr Rev.* 2001;59(4):103-11.
115. Hu FB, Stampfer MJ. Nut consumption and risk of coronary heart disease: a review of epidemiologic evidence. *Curr Atheroscler Rep.* 1999;1(3):204-9.
116. Gholami F, Khoramdad M, Esmailnasab N, Moradi G, Nouri B, Safiri S, et al. The effect of dairy consumption on the prevention of cardiovascular diseases: A meta-analysis of prospective studies. *J Cardiovasc Thorac Res.* 2017;9(1):1-11.
117. Alexander DD, Bylsma LC, Vargas AJ, Cohen SS, Doucette A, Mohamed M, et al. Dairy consumption and CVD: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr.* 2016;115(4):737-50.
118. Qin LQ, Xu JY, Han SF, Zhang ZL, Zhao YY, Szeto IM. Dairy consumption and risk of cardiovascular disease: an updated meta-analysis of prospective cohort studies. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2015;24(1):90-100.
119. Tapsell LC. Fermented dairy food and CVD risk. *Br J Nutr.* 2015;113 Suppl 2:S131-5.
120. Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stampfer MJ. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ.* 1999;319(7224):1523-8.
121. Shield KD, Parry C, Rehm J. Chronic diseases and conditions related to alcohol use. *Alcohol Res.* 2013;35(2):155-73.
122. Chiva-Blanch G, Arranz S, Lamuela-Raventos RM, Estruch R. Effects of wine, alcohol and polyphenols on cardiovascular disease risk factors: evidences from human studies. *Alcohol Alcohol.* 2013;48(3):270-7.
123. Carbohydrates in human nutrition. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation. *FAO Food Nutr Pap.* 1998;66:1-140.
124. Joint WHO/FAO/UNU Expert Consultation. Protein and amino acid requirements in human nutrition. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2007;(935):1-265, back cover.

125. Preparation and use of food-based dietary guidelines. Report of a joint FAO/WHO consultation. FAO/WHO. World Health Organ Tech Rep Ser. 1998;880:i-vi, 1-108.
126. López-Miranda J, Pérez-Jiménez F, Ros E, De Caterina R, Badimón L, Covas MI, et al. Olive oil and health: summary of the II international conference on olive oil and health consensus report, Jaén and Córdoba (Spain) 2008. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2010;20(4):284-94.
127. Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ.* 2008;337:a1344.
128. Hu FB. The Mediterranean diet and mortality--olive oil and beyond. *N Engl J Med.* 2003;348(26):2595-6.
129. Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, Reguant J, Trichopoulou A, Dernini S, et al. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutr.* 2011;14(12A):2274-84.
130. León-Muñoz LM, Guallar-Castillón P, Graciani A, López-García E, Mesas AE, Aguilera MT, et al. Adherence to the Mediterranean diet pattern has declined in Spanish adults. *J Nutr.* 2012;142(10):1843-50.
131. Tangney CC, Kwasny MJ, Li H, Wilson RS, Evans DA, Morris MC. Adherence to a Mediterranean-type dietary pattern and cognitive decline in a community population. *Am J Clin Nutr.* 2011;93(3):601-7.
132. Carter SJ, Roberts MB, Salter J, Eaton CB. Relationship between Mediterranean Diet Score and atherothrombotic risk: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), 1988-1994. *Atherosclerosis.* 2010;210(2):630-6.
133. Da Silva R, Bach-Faig A, Raidó Quintana B, Buckland G, Vaz de Almeida MD, Serra-Majem L. Worldwide variation of adherence to the Mediterranean diet, in 1961–1965 and 2000–2003. *Public Health Nutr.* 2009;12(9A):1676-84.
134. Novak D, Štefan L, Prosoli R, Emeljanovas A, Mieziene B, Milanović I, et al. Mediterranean Diet and its correlates among adolescents in non-mediterranean European countries: a population-based study. *Nutrients.* 2017;9(2):177.
135. Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“. Rezultati istraživanja zdravlja stanovništva Srbije, 2013. godina. Beograd: Službeni Glasnik; 2014.

136. Willett WC, Sacks F, Trichopoulos A, Drescher G, Ferro-Luzzi A, Helsing E, et al. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr.* 1995;61(6 Suppl):1402S-1406S.
137. Tang L, Zirpoli GR, Guru K, Moysich KB, Zhang Y, Ambrosone CB, et al. Consumption of raw cruciferous vegetables is inversely associated with bladder cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17(4):938-44.
138. Ascherio A. Epidemiologic studies on dietary fats and coronary heart disease. *Am J Med.* 2002;113 Suppl 9B:9S-12S.
139. Casal S, Malheiro R, Sendas A, Oliveira BP, Pereira JA. Olive oil stability under deep-frying conditions. *Food Chem Toxicol.* 2010;48(10):2972-9.
140. Bertuzzi M, Tavani A, Negri E, La Vecchia C. Olive oil consumption and risk of non-fatal myocardial infarction in Italy. *Int J Epidemiol.* 2002;31(6):1274-7;author reply 1276-7.
141. Pérez-Jiménez F, Lista JD, Pérez-Martínez P, López-Segura F, Fuentes F, Cortés B, et al. Olive oil and haemostasis: a review on its healthy effects. *Public Health Nutr.* 2006;9(8A):1083-8.
142. La Vecchia C. Association between Mediterranean dietary patterns and cancer risk. *Nutr Rev.* 2009;67 Suppl 1:S126-9.
143. Sabaté J, Ros E, Salas-Salvadó J. Nuts: nutrition and health outcomes. Preface. *Br J Nutr.* 2006;96 Suppl 2:S1-2.
144. Popovic M. Unos soli u uzorku odraslog stanovništva Novog Sada. *Disertacija.* 2013.
145. Pasten C, Grenett H. [Wine, fibrinolysis and health]. *Rev Med Chil.* 2006;134(8):1040-8.
146. Vidavalur R, Otani H, Singal PK, Maulik N. Significance of wine and resveratrol in cardiovascular disease: French paradox revisited. *Exp Clin Cardiol.* 2006;11(3):217-25.
147. Mink PJ, Scrafford CG, Barraj LM, Harnack L, Hong CP, Nettleton JA, et al. Flavonoid intake and cardiovascular disease mortality: a prospective study in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(3):895-909.
148. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ; American Heart Association. Nutrition Committee. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation.* 2002;106(21):2747-57.

149. Micha R, Wallace SK, Mozaffarian D. Red and processed meat consumption and risk of incident coronary heart disease, stroke, and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2010;121(21):2271-83.
150. Willett W, Manson J, Liu S. Glycemic index, glycemic load, and risk of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr*. 2002;76(1):274S-80S.
151. Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, Reguant J, Trichopoulou A, Dernini S, et al. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutr*. 2011;14(12A):2274-84.
152. Gotsis E, Anagnostis P, Mariolis A, Vlachou A, Katsiki N, Karagiannis A. Health benefits of the Mediterranean Diet: an update of research over the last 5 years. *Angiology*. 2015;66(4):304-18.
153. Lessons from the Seven Countries Study. In: Toshima H, Koga Y, Blackburn H, editors; Dontas A, editor. *CVD risk factor and trends in Greece*. Tokyo: Springer Verlag; 1994.
154. Martínez-González MA, Bes-Rastrollo M, Serra-Majem L, Lairon D, Estruch R, Trichopoulou A. Mediterranean food pattern and the primary prevention of chronic disease: recent developments. *Nutr Rev*. 2009;67 Suppl 1:S111-6.
155. Martínez-González MA. The SUN cohort study (Seguimiento University of Navarra). *Public Health Nutr*. 2006;9(1A):127-31.
156. Alonso A, Martínez-González MA. Olive oil consumption and reduced incidence of hypertension: the SUN study. *Lipids*. 2004;39:1233-8.
157. Sánchez-Villegas A, Bes-Rastrollo M, Martínez-González MA, Serra-Majem L. Adherence to a Mediterranean dietary pattern and weight gain in a follow-up study: the SUN cohort. *Int J Obes*. 2006;30:350-8.
158. Bes-Rastrollo M, Sabaté J, Gómez-Gracia E, Alonso A, Martínez JA, Martínez-González MA. Nut consumption and weight gain in a Mediterranean cohort: the SUN Study. *Obesity*. 2007;15:107-16.
159. Vincent-Baudry S, Defoort C, Gerber M, et al. The Medi-RIVAGE study: reduction of cardiovascular disease risk factors after a 3-mo intervention with a Mediterranean-type diet or a low-fat diet. *Am J Clin Nutr*. 2005;82:964-971.

160. Masana L, Ros E, Sudano I, Angoulvant D; lifestyle expert working group. Is there a role for lifestyle changes in cardiovascular prevention? What, when and how? *Atheroscler Suppl.* 2017;26:2-15.
161. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med.* 2003;348:2599–2608.
162. Trichopoulou A, Orfanos P, Norat T, et al. Modified Mediterranean diet and survival: the EPIC-Elderly study. *BMJ.* 2005;330:991–998.
163. Ginsberg HN, Barr SL, Gilbert A, Karmally W, Deckelbaum R, Kaplan K, et al. Reduction of plasma cholesterol levels in normal men on an American Heart Association Step 1 diet or a Step 1 diet with added monounsaturated fat. *N Engl J Med.* 1990;322(9):574-9.
164. Prentice AM. Nutrition and chronic disease: lessons from the developing and developed world. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser.* 2014;78:155-60.
165. Ricceri F, Giraudo MT, Sieri S, Pala V, Masala G, Ermini I, et al. [Dietary habits and social differences: the experience of EPIC-Italy]. *Epidemiol Prev.* 2015;39(5-6):315-21.
166. Panagiotakos DB, Miliatis GA, Pitsavos C, Stefanadis C. MedDietScore: a computer program that evaluates the adherence to the Mediterranean dietary pattern and its relation to cardiovascular disease risk. *Comput Methods Programs Biomed.* 2006;83(1):73-7.
167. Sofi F, Macchi C, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Mediterranean diet and health status: an updated meta-analysis and a proposal for a literature-based adherence score. *Public Health Nutr.* 2014;17(12):2769-82.
168. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Arvaniti F, Stefanadis C. Adherence to the Mediterranean food pattern predicts the prevalence of hypertension, hypercholesterolemia, diabetes and obesity, among healthy adults; the accuracy of the MedDietScore. *Prev Med.* 2007;44(4):335-40.
169. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med.* 2003;348(26):2599-608.

170. Trichopoulou A, Kouris-Blazos A, Wahlqvist ML, Gnardellis C, Lagiou P, Polychronopoulos E, et al. Diet and overall survival in elderly people. *BMJ*. 1995;311(7018):1457-60.
171. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Stefanadis C. Dietary patterns: a Mediterranean diet score and its relation to clinical and biological markers of cardiovascular disease risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2006;16(8):559-68.
172. Beunza JJ, Toledo E, Hu FB, Bes-Rastrollo M, Serrano-Martínez M, Sánchez-Villegas A, et al. Adherence to the Mediterranean diet, long-term weight change, and incident overweight or obesity: the Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) cohort. *Am J Clin Nutr*. 2010;92(6):1484-93.
173. Martínez-González MA, Martín-Calvo N. Mediterranean diet and life expectancy; beyond olive oil, fruits, and vegetables. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2016;19(6):401-407.
174. Alberti-Fidanza A, Fidanza F. Mediterranean Adequacy Index of Italian diets. *Public Health Nutr*. 2004;7(7):937-41.
175. Scali J, Richard A, Gerber M. Diet profiles in a population sample from Mediterranean southern France. *Public Health Nutr*. 2001;4(2):173-82.
176. Sánchez-Villegas A, Martínez JA, De Irala J, Martínez-González MA. Determinants of the adherence to an "a priori" defined Mediterranean dietary pattern. *Eur J Nutr*. 2002;41(6):249-57.
177. Karamanos B, Thanopoulou A, Anastasiou E, Assaad-Khalil S, Albache N, Bachaoui M, et al. Relation of the Mediterranean diet with the incidence of gestational diabetes. *Eur J Clin Nutr*. 2014;68(1):8-13.
178. World Health Organization. Methodology of Nutritional Surveillance. Physical Condition: Use and Interpretation of Anthropometric Data. Joint FAO/UNICEF/WHO Expert Consultation. Technical Report Series no. 854. Geneva, 1995.
179. World Health Organization. Measuring obesity – Classification and Description of Anthropometric data. Report on a WHO Consultation on the Epidemiology of Obesity. EUR/ICPINUT 125, Warsaw, 1987.
180. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje arterijske hipertenzije. Klinički vodič

- 7/11. Oktobar 2011. Dostupno na:
<http://www.minzdravlja.info/downloads/2011/Decembar/Vodici/VodicZaDijagnostikovanjeIlečenjeArterijskeHipertenzije.pdf> (20.11.2017.)
181. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mallion JM, Mancia G, et al. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens*. 2003;21(5):821-48.
182. Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series, No 894. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Geneva, 2000.
183. British Hypertension Society. Standardization of blood pressure measurement. *J Hypertens* 1985;3:29-31.
184. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31(7):1281-357.
185. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H. [ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)]. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2012;13(3):171-228.
186. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(24):e44-e164.
187. Braunwald E. Heart disease. 5th ed. London: WB Saunders Co; 1997.
188. Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, Eckel RH, Fair JM, Fortmann SP, et al. AHA Guidelines for Primary prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult

- Patients Without Coronary or Other Atherosclerotic Vascular Diseases. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. *Circulation*. 2002;106(3):388-91.
189. Liu K, Daviglus ML, Loria CM, Colangelo LA, Spring B, Moller AC, et al. Healthy lifestyle through young adulthood and the presence of low cardiovascular disease risk profile in middle age: the Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults (CARDIA) study. *Circulation*. 2012;125(8):996-1004.
190. Reis JP, Sidney S, Liu K. Healthy lifestyle change and subclinical atherosclerosis in young adults: Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *Circulation*. 2014;130(1):10-7.
191. Eguchi E, Iso H, Tanabe N, Wada Y, Yatsuya H, Kikuchi S, et al. Healthy lifestyle behaviours and cardiovascular mortality among Japanese men and women: the Japan collaborative cohort study. *Eur Heart J*. 2012;33(4):467-77.
192. Chomistek AK, Chiuve SE, Eliassen AH, Mukamal KJ, Willett WC, Rimm EB. Healthy lifestyle in the primordial prevention of cardiovascular disease among young women. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(1):43-51.
193. Ignarro LJ, Balestrieri ML, Napoli C. Nutrition, physical activity, and cardiovascular disease: an update. *Cardiovasc Res*. 2007;73(2):326-40.
194. Davis C, Bryan J, Hodgson J, Murphy K. Definition of the Mediterranean Diet; a Literature Review. *Nutrients*. 2015;7(11):9139-53.
195. Fung TT, Rexrode KM, Mantzoros CS, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Mediterranean diet and incidence of and mortality from coronary heart disease and stroke in women. *Circulation*. 2009;119(8):1093-100.
196. Viscogliosi G, Cipriani E, Liguori ML, Marigliano B, Saliola M, Ettore E, et al. Mediterranean dietary pattern adherence: associations with prediabetes, metabolic syndrome, and related microinflammation. *Metab Syndr Relat Disord*. 2013;11(3):210-6.
197. Martínez-González MA, García-Arellano A, Toledo E, Salas-Salvadó J, Buil-Cosiales P, Corella D, et al. A 14-item Mediterranean diet assessment tool and obesity indexes among high-risk subjects: the PREDIMED trial. *PLoS One*. 2012;7(8):e43134.
198. Konidari Z, Kastorini CM, Milionis HJ, Bika E, Nikolaou V, Vemmos KN, et al. Eating behaviors and their relationship with cardiovascular disease. A case/case-control study. *Appetite*. 2014;80:89-95.

199. Towfighi A, Zheng L, Ovbiagele B. Sex-specific trends in midlife coronary heart disease risk and prevalence. *Arch Intern Med* 2009;169:1762-6.
200. Gordon T, Kannel WB, Hjortland MC, et al. Menopause and coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1978;89:157-61.
201. Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J* 1986;111:383-90.
202. Vedanthan R, Seligman B, Fuster V. Global perspective on acute coronary syndrome: a burden on the young and poor. *Circ Res.* 2014;114(12):1959-75.
203. Liu K, Cedres LB, Stamler J, Dyer A, Stamler R, Nanas S, et al. Relationship of education to major risk factors and death from coronary heart disease, cardiovascular diseases and all causes, Findings of three Chicago epidemiologic studies. *Circulation.* 1982;66(6):1308-14.
204. McEvoy JW, Blaha MJ, DeFilippis AP, Lima JA, Bluemke DA, Hundley WG, et al. Cigarette smoking and cardiovascular events: role of inflammation and subclinical atherosclerosis from the MultiEthnic Study of Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35(3):700-9.
205. Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, Mozaffarian D, Appel LJ, Van Horn L, et al. American Heart Association Strategic Planning Task Force and Statistics Committee. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's strategic Impact Goal through 2020 and beyond. *Circulation.* 2010;Ko121:586–613
206. Chang CM, Corey CG, Rostron BL, Apelberg BJ. Systematic review of cigar smoking and all cause and smoking related mortality. *BMC Public Health.* 2015; 15:390
207. Centers for Disease Control and Prevention (US), National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US), Office on Smoking and Health (US). *How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease: A Report of the Surgeon General.* Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2010.
208. Huxley RR, Woodward M. Cigarette smoking as a risk factor for coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Lancet.* 2011;378:1297–1305.

209. Lavie CJ, McAuley PA, Church TS, Milani RV, Blair SN. Obesity and cardiovascular diseases: implications regarding fitness, fatness, and severity in the obesity paradox. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(14):1345-54.
210. Cemerlić-Adjić N, Pavlović K, Jevtić M, Velicki R, Kostovski S, Velicki L. The impact of obesity on early mortality after coronary artery bypass grafting. *Vojnosanit Pregl.* 2014;71(1):27-32.
211. Curtis JP, Selter JG, Wang Y, Rathore SS, Jovin IS, Jadbabaie F, et al. The obesity paradox: body mass index and outcomes in patients with heart failure. *Arch Intern Med.* 2005;165(1):55-61.
212. Uretsky S, Messerli FH, Bangalore S, Champion A, Cooper-Dehoff RM, Zhou Q, et al. Obesity paradox in patients with hypertension and coronary artery disease. *Am J Med.* 2007;120(10):863-70.
213. Mentz A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med.* 2009;169(7):659-69.
214. Jensen MK, Koh-Banerjee P, Hu FB, Franz M, Sampson L, Grønbaek M, et al. Intakes of whole grains, bran, and germ and the risk of coronary heart disease in men. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(6):1492-9.
215. Jacobs DR Jr, Meyer KA, Kushi LH, Folsom AR. Whole-grain intake may reduce the risk of ischemic heart disease death in postmenopausal women: the Iowa Women's Health Study. *Am J Clin Nutr* 1998;68:248 –57.
216. Liu S, Stampfer MJ, Hu FB, Giovannucci E, Rimm E, Manson JE et al. Whole-grain consumption and risk of coronary heart disease: results from the Nurses' Health Study. *Am J Clin Nutr.* 1999;70(3):412-9.
217. Fraser GE, Sabate J, Beeson WL, Strahan TM. A possible protective effect of nut consumption on risk of coronary heart disease. The Adventist Health Study. *Arch Intern Med* 1992;152:1416 –24.
218. Liu S, Sesso HD, Manson JE, Willett WC, Buring JE. Is intake of breakfast cereals related to total and cause-specific mortality in men? *Am J Clin Nutr* 2003;77:594 –9.
219. Marquart L, Slavin JL, Fulcher RG, ed. Whole-grain foods in health and disease. St Paul, MN: American Association of Cereal Chemists, Inc, 2002.

220. Liu S. Intake of refined carbohydrates and whole grain foods in relation to risk of type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease. *J Am Coll Nutr* 2002;21:298–306.
221. Joshipura KJ, Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Rimm EB, Speizer FE, et al. The effect of fruit and vegetable intake on risk for coronary heart disease. *Ann Intern Med*. 2001;134(12):1106-14.
222. Dauchet L, Amouyel P, Hercberg S, Dallongeville J. Fruit and vegetable consumption and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of cohort studies. *J Nutr*. 2006;136(10):2588-93.
223. Boeing H, Bechthold A, Bub A, Ellinger S, Haller D, Kroke A, et al. Critical review: vegetables and fruit in the prevention of chronic diseases. *Eur J Nutr*. 2012;51(6):637-63.
224. Marventano S, Izquierdo Pulido M, Sánchez-González C, Godos J, Speciani A, Galvano F, et al. Legume consumption and CVD risk: a systematic review and meta-analysis. *Public Health Nutr*. 2017;20(2):245-254.
225. Bazzano LA, He J, Ogden LG, Loria C, Vupputuri S, Myers L, et al. Legume consumption and risk of coronary heart disease in US men and women: NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Arch Intern Med*. 2001;161(21):2573-8.
226. Nagura J, Iso H, Watanabe Y, Maruyama K, Date C, Toyoshima H, et al. Fruit, vegetable and bean intake and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women: the JACC Study. *Br J Nutr*. 2009;102(2):285-92.
227. Micha R, Michas G, Mozaffarian D. Unprocessed red and processed meats and risk of coronary artery disease and type 2 diabetes - an updated review of the evidence. *Curr Atheroscler Rep*. 2012;14(6):515-24.
228. Dilis V, Katsoulis M, Lagiou P, Trichopoulos D, Naska A, Trichopoulou A. Mediterranean diet and CHD: the Greek European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. *Br J Nutr*. 2012;108(4):699-709.
229. Tani S, Takahashi A, Nagao K, Hirayama A. Association of Fish Consumption-Derived Ratio of Serum n-3 to n-6 Polyunsaturated Fatty Acids and Cardiovascular Risk With the Prevalence of Coronary Artery Disease. *Int Heart J*. 2015;56(3):260-8.

230. Zheng J, Huang T, Yu Y, Hu X, Yang B, Li D. Fish consumption and CHD mortality: an updated meta-analysis of seventeen cohort studies. *Public Health Nutr.* 2012;15(4):725-37.
231. Lajous M, Willett WC, Robins J, Young JG, Rimm E, Mozaffarian D, et al. Changes in fish consumption in midlife and the risk of coronary heart disease in men and women. *Am J Epidemiol.* 2013;178(3):382-91.
232. Avalos EE, Barrett-Connor E, Kritz-Silverstein D, Wingard DL, Bergstrom JN, Al-Delaimy WK. Is dairy product consumption associated with the incidence of CHD? *Public Health Nutr.* 2013;16(11):2055-63.
233. Soedamah-Muthu SS, Masset G, Verberne L, Geleijnse JM, Brunner EJ. Consumption of dairy products and associations with incident diabetes, CHD and mortality in the Whitehall II study. *Br J Nutr.* 2013;109(4):718-26.
234. Schwingshackl L, Hoffmann G. Monounsaturated fatty acids, olive oil and health status: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Lipids Health Dis.* 2014;13:154.
235. Martínez-González MA, Salas-Salvadó J, Estruch R, Corella D, Fitó M, Ros E; et al. Benefits of the Mediterranean Diet: Insights From the PREDIMED Study. *Prog Cardiovasc Dis.* 2015;58(1):50-60.
236. Bulotta S, Celano M, Lepore SM, Montalcini T, Pujia A, Russo D. Beneficial effects of the olive oil phenolic components oleuropein and hydroxytyrosol: focus on protection against cardiovascular and metabolic diseases. *J Transl Med.* 2014;12:219.
237. Schwingshackl L, Christoph M, Hoffmann G. Effects of Olive Oil on Markers of Inflammation and Endothelial Function-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2015;7(9):7651-75.
238. Matsumoto C, Miedema MD, Ofman P, Gaziano JM, Sesso HD. An expanding knowledge of the mechanisms and effects of alcohol consumption on cardiovascular disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2014;34(3):159-71.
239. Widmer RJ, Flammer AJ, Lerman LO, Lerman A. The Mediterranean diet, its components, and cardiovascular disease. *Am J Med.* 2015;128(3):229-38.
240. Eguaras S, Toledo E, Hernández-Hernández A, Cervantes S, Martínez-González MA. Better Adherence to the Mediterranean Diet Could Mitigate the Adverse Consequences of Obesity on Cardiovascular Disease: The SUN Prospective Cohort. *Nutrients.* 2015;7(11):9154-62.

241. Buckland G, González CA, Agudo A, Vilardell M, Berenguer A, Amiano P, et al. Adherence to the Mediterranean diet and risk of coronary heart disease in the Spanish EPIC Cohort Study. *Am J Epidemiol.* 2009;170(12):1518-29.
242. Salas-Salvadó J, Bulló M, Babio N, Martínez-González MÁ, Ibarrola-Jurado N, Basora J, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. *Diabetes Care.* 2011;34(1):14-9.
243. Esposito K, Giugliano D. Mediterranean diet and type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2014;30 Suppl 1:34-40.
244. Esposito K, Maiorino MI, Ceriello A, Giugliano D. Prevention and control of type 2 diabetes by Mediterranean diet: a systematic review. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;89(2):97-102.
245. Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Ruiz-Gutiérrez V, Covas MI, et al. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2006;145(1):1-11.
246. Chiva-Blanch G, Badimon L, Estruch R. Latest evidence of the effects of the Mediterranean diet in prevention of cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep.* 2014;16(10):446.
247. Panagiotakos DB, Arapi S, Pitsavos C, Antonoulas A, Mantas Y, Zombolos S, Stefanadis C. The relationship between adherence to the Mediterranean diet and the severity and short-term prognosis of acute coronary syndromes (ACS): The Greek Study of ACS (The GREECS). *Nutrition.* 2006;22(7-8):722-30.
248. Schröder H, Fitó M, Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Lamuela-Raventós R, et al. A short screener is valid for assessing Mediterranean diet adherence among older Spanish men and women. *J Nutr.* 2011;141(6):1140-5.
249. Doménech M, Roman P, Lapetra J, García de la Corte FJ, Sala-Vila A, de la Torre R, et al. Mediterranean diet reduces 24-hour ambulatory blood pressure, blood glucose, and lipids: one-year randomized, clinical trial. *Hypertension.* 2014;64(1):69-76.
250. Katsarou A, Triposkiadis F, Skoularigis J, Papageorgiou C, Panagiotakos DB. Evaluating the role of Mediterranean diet and eating behaviors on the

- likelihood of having a non-fatal acute coronary syndrome, under the context of stress perception: a case-control study. *Eur J Clin Nutr.* 2014;68(9):1016-21.
251. Jacobs DR Jr, Steffen LM. Nutrients, foods, and dietary patterns as exposures i research: a framework for food synergy. *Am J Clin Nutr.* 2003;78(3 Suppl):508S-513S.
252. Grosso G, Pajak A, Mistretta A, Marventano S, Raciti T, Buscemi S, et al. Protective role of the Mediterranean diet on several cardiovascular risk factors: evidence from Sicily, southern Italy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014;24(4):370-7.
253. Viscogliosi G, Cipriani E, Liguori ML, Marigliano B, Saliola M, Ettorre E, et al. Mediterranean dietary pattern adherence: associations with prediabetes, metabolic syndrome, and related microinflammation. *Metab Syndr Relat Disord.* 2013;11(3):210-6.