

# Prevenencia kardiovaskulárnych ochorení – čo dokáže diéta?

J. Murín

## Súhrn

V Európe i na Slovensku dominuje kardiovaskulárna morbidita a mortalita, pričom kardiovaskulárna mortalita u nás predstavuje až 53 % všetkých úmrtí. Autor rozobral patofyziológiu procesu aterosklerózy a aterotrombózy, ktorá je v pozadí kardiovaskulárnych ochorení. Sústredil sa predovšetkým na účasť trombocytov v aterotrombotických procesoch. V ďalšej časti sa venuje antitrombotickému (antiagregačnému) účinku prirodzených látok v potravinách, najmä v extrakte z paradajky. Tento extrakt však blokuje aj enzým ACE (enzým konvertujúci angiotenzín), čo je jeho ďalším kardiovaskulárnym pozitívnym prínosom. V klinických štúdiách tento extrakt preukázal antitrombotický vplyv a jeho užívanie bolo bezpečné.

## Kľúčové slová

ateroskleróza – kardiovaskulárne ochorenia – trombóza – primárna kardiovaskulárna prevencia – extrakt z paradajky

## Summary

**Cardiovascular prevention – what can we expect from our diet?** Both in Europe and in Slovakia, cardiovascular morbidity and mortality dominates, with cardiovascular mortality in our country representing 53% of all-cause mortality. The author described the pathophysiology of the process of atherosclerosis and atherothrombosis, which is in the background of most cardiovascular diseases. He focused on the place of platelets in atherothrombotic processes. In the second part he presents data concerning antithrombotic (antiaggregational) effects of natural substances in food, mostly in tomato extract. This extract also inhibits the ACE (angiotensin converting enzyme) which further enhances its cardiovascular benefit. This extract has shown an antithrombotic influence in clinical studies and it was safe for use.

## Keywords

atherosclerosis – cardiovascular diseases – thrombosis – primary cardiovascular prevention – tomato extract

## ÚVOD

### Epidemiológia kardiovaskulárnych ochorení, aterogenéza a kedy začať s prevenciou

Epidemiologické údaje o ochoreniach v Európe, Slovensko nevynímajúc, svedčia o tom, že naši občania trpia prevažne práve na kardiovaskulárnu (KV) mortalitu a morbiditu. **Mortalita u nás na KV ochorenia tvorí asi 53 % všetkých úmrtí** a podľa európskych údajov predstavuje u mužov 44 % a u žien 57 % [1]. V našej populácii sa na tom podieľa vysoký výskyt KV rizikových faktorov. Je to hypertenzia, diabetes mellitus, dyslipidémia, fajčenie (dnes hlavne u mladých dievčat a žien), obezita či nadváha a tiež nesprávny životný štýl (málo telesnej aktivity, nezdravé stravovanie a pod.) [2].

**Medzi KV ochoreniami dominujú tie, kde je v pozadí aterosklerotické**

**postihnutie artérií; sem patria ischemická choroba srdca, cerebrovaskulárne aj periférne vaskulárne ochorenia.** Ateroskleróza je zápalovým ochorením, ktoré v aktivite poháňa pôsobenie už spomínaných rizikových faktorov. Najskorším stupňom ochorenia je prítomnosť poškodenia endotelovej výstelky (hovoríme o endotelovej dysfunkcii) a dnes ju vieme v klinickej praxi istými citlivými funkčnými testmi merať, charakterizovať a diagnostikovať [3]. Na poškodení endotelu a progresii aterosklerózy sa spolupodieľajú aj krvné doštičky, trombocyty. Trombocyty prispievajú k „hojeniu endotelového poškodenia“, ale pri svojej aktivácii (ak je nadmerná a dlhotrvajúca, alebo ak k nej dochádza opakovane) dokážu spustiť aj proces aterotrombotickej príhody – sem patrí akútny koronárny syndróm, končiaci obvykle infarktomyokardu, alebo

cerebrálny infarkt, kde je príčinou prerušenie toku krvi spomínanými orgánmi práve pre vznik intravaskulárneho trombu (spočiatku je trombocytárny, ale neskôr už plnohodnotný s účasťou aj krvnej koagulácie) [4].

Je lepšie proces aterosklerózy i aterotrombózy spomaliť či pozdržať, než toto ochorenie riešiť až v čase vážnej KV príhody. Tak sa dostávame k prevencii aterosklerózy. Nesprávny životný štýl ako nevhodná strava, nedostatočná telesná aktivita, fajčenie či nadmerný príjem alkoholu (tzv. **ovplyvniteľné rizikové faktory**) sa začína už v detstve, a tým sa spúšťa prvá fáza vo vývoji KV ochorenia [5,6]. Postupom času k nim pribúdajú ďalšie ovplyvniteľné rizikové faktory ako vysoký krvný tlak, nadváha či obezita a neskôr diabetes. Máme aj isté, tzv. **neovplyvniteľné rizikové faktory**, ako sú vyšší vek ( $\geq 50$  rokov), mužské pohlavie

vie, istá rodinná či genetická záťaž (porucha krvných doštičiek, porucha koagulačných faktorov – ktoré podporujú vznik tzv. trombofilných stavov s ľahšou tvorbou krvných zrazenín). Ak nefarmakologicky alebo farmakologicky (napr. kyselinou acetylsalicylovou, aspirínom) zasahujeme do procesu rozvoja aterosklerózy predtým, než vzniknú prvé KV ochorenia, hovoríme o primárnej KV prevencii. Tá by mala mať prednosť pred tzv. sekundárnou KV prevenciou, keď sa snažíme zabrániť ďalšej KV príhode po tom, čo už KV ochorenie niekde prepuklo (tu ide obvykle o intenzívnejší antitrombotický prístup, spolu s liečbou nielen rizikových faktorov, ale aj príslušného KV ochorenia). V priebehu života, teda aj **u osôb v primárnej KV prevencii, sú niektorí ľudia exponovaní liečivám či farmakám, ktoré tiež podporujú trombofilný stav (antikoncepcia, neuroleptiká či antibiotiká pri liečbe infekcie)**. Radi by sme sa na tomto mieste držali viac-menej primárnej prevencie.

V istom výskume sa preukázalo, že nezdravá strava ovplyvňuje KV rizikové faktory už v ranej fáze života, a ochorenia ako dyslipidémia, hypertenzia, porucha glukózovej tolerancie, nadváha/obezita a metabolický syndróm sa môžu začať už asi v treťom roku života; následne trvale zvyšujú riziko vývoja aterosklerózy v adolescencii a vo včasnej dospelosti [7,8]. Zdá sa, že spustenie nezdravých životných návykov v detstve je zložitým behaviorálnym psychologickým problémom [9,10], ktorý určuje neskôr, a často i natrvalo, náš ďalší spôsob života a životný štýl [11].

Z tohto dôvodu je potrebné už v detstve a v adolescencii zavádzať preventívne stratégie na ochranu KV zdravia po celý život. Hoci edukácia prebieha v školách, v rodinách, občas na edukačných mítingoch a trocha aj v médiách, je to nedostatočné – preto stále máme v populácii Slovenska vysoký výskyt KV rizikových faktorov. Ideálny stav rizikových faktorov a životného štýlu má napr. v USA len asi 1 % občanov [12–14]. Istotne aj preto Americká kardiolo-

gická spoločnosť vyslala na svojom mítingu v novembri 2015 v Orlande (kongres AHA) výzvu: „Včasná a celoživotná prevencia KV ochorenia je dnes nutnosťou!“ [15]. Domnievam sa, že podobne to platí i pre Slovensko.

V tejto súvislosti treba pripísať významné miesto aj „výberu stravy“ u rizikových osôb a dennej konzumácie „antitrombotickej diéty“.

Príkladom je Francúzsko, kde je mortalita na KV ochorenia významne nižšia než v iných krajinách EÚ, napriek tomu, že Francúzi konzumujú tiež stravu s vysokým obsahom tukov. Už dávnejšie sa zrodila domnienka, že vysoká spotreba červeného vína je práve touto KV prevenciou [16]. Vznikol i špeciálny termín „**francúzsky paradox**“; zrejme nielen víno, ale i iné zložky v strave Francúzov tu zohrávajú svoju úlohu (vyššia spotreba ovocia a zeleniny). Jestvujú však potraviny s experimentálnym dôkazom svojho antitrombotického pôsobenia [17–20].

### ÚČASŤ TROMBOCYTOV V ATEROTROMBOTICKÝCH PROCESOCH

Trombocyty či krvné doštičky sú popri erytrocytoch a leukocytoch časticami našej krvi. Nemajú jadro, uvoľňujú sa z kostnej drene z materskej častice megakaryocyty, prežívajú v cirkulácii asi 7 – 10 dní a ich úlohou je „zaceliť rany na endotelovej výstelke ciev, prevažne v artériách“. A proces tohto zacelovania je procesom aterotrombotickým [21]. Ak je však endotelové poškodenie veľké (plochou, hĺbkou, intenzitou), proces aterotrombózy (trombocytárnej trombózy) prejde do „koagulačnej trombózy“ s upchatím tepny trombom a vznikom KV príhody. Tomu chceme predísť.

Niektoré lieky, tzv. agreganciá, napr. kyselina acetylsalicylová (aspirín) alebo tienopyridíny (tiklopidín, klopidogrel) a ďalšie, dokážu blokovat' spomínaný trombocytárny účinok (antiagregačný či antitrombotický). A tak vznikli štúdie a práce, analyzujúce antiagregačný (antitrombotický) vplyv aj v prirodzených látkach, ktoré konzumujeme v potravinách (ovocie, ale najmä zelenina).

Najpoužívanejším *in vitro* testom funkcie trombocytov v tejto oblasti je trombocytárna agregometria (meria trombocytárnu agregáciu indukovanú rôznymi chemickými agonistami). Trombocytárna agregácia, indukovaná tzv. strihovým napätím („shear stress“), je však podobnejšia patologickému procesu arteriálnej trombózy oproti testom s použitím agonistov agregácie [22,23].

### ANTITROMBOTICKÝ (ANTIAGREGAČNÝ) ÚČINOK PRIRODZENÝCH LÁTOK V POTRAVINÁCH

V laboratórnych (animálnych) experimentoch sa preukázali významné antitrombotické či antiagregačné účinky prirodzených látok v našej výžive:

- a) červené víno (1987 Chateaufort-Pape, vyrábané zo špecifickej odrody hrozna),
- b) Welchova prírodná hroznová šťava (zo špecifickej odrody hrozna) [24],
- c) špeciálny cibuľový džús (z osobitej odrody cibule) [25].

Na druhej strane oranžáda, bežne predávaný grapefruitový džús, vyrobený bez špeciálneho technologického postupu, antitrombotický vplyv nemali [26]. Z tohto dôvodu musíme skúmať uvedené „výživové“ antitrombotické účinky v experimentálnych (ale neskôr aj v humánných) podmienkach.

### EXTRAKT Z PARADAJKY MÁ ANTITROMBOTICKÉ ÚČINKY

Po zemiakoch sú plody paradajky (*Lycopersicon esculentum*) najrozšírenejšie pestovaná a najčastejšie konzumovaná zelenina na svete. Vedecky boli preukázané účinky paradajkových zložiek v kontexte znižovania KV rizík [27] – antioxidantná aktivita so znížením reaktívnych foriem kyslíka a s inhibíciou oxidácie lipidov, znižovanie hladiny celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu a triacylglycerolov v sére (všetko prostredníctvom pôsobenia lykopénu), redukcia krvného tlaku a inhibícia agregácie krvných doštičiek (frakcie rajčiny rozpustné vo vode).

Pracovisko pod vedením prof. Asima Dutta-Roya (Rowett Research Institute, Aberdeen) bolo prvé, čo opisalo **antitrombotický účinok vo vode rozpustných látok v paradajke**. Bolo tiež schopné vysledovať tento účinok až po zložky rôsolovitého semenáčika rajčín. Rôsol obklopujúci paradajkové semenko obsahuje jedinečnú kombináciu bioaktívnych látok a stopových prvkov, ktoré majú zdraviu prospešné antitrombotické vlastnosti. Tento účinok je nezávislý od lykopénu, červeného lipofilného paradajkového farbiva. Aktívny komplex z rôsolu obklopujúceho paradajkové semenka je základom pre účinný antitrombotický efekt paradajkového extraktu (**water soluble tomato concentrate – WSTC**). WSTC existuje v dvoch variantných formách ako WSTC I (vo vode rozpustný sirup) a ako WSTC II, jeho derivát s nízkym obsahom cukru vo forme prášku. Na výrobu extraktu sa používajú iba zrelé paradajky z rôznych odrôd. Extrakt obsahuje **komplex 37 identifikovaných bioaktívnych funkčných zlúčenín**. Sú medzi nimi početné bioaktívne látky ako napr. **nukleozidy a nukleotidy** (napr. adenosín), **fenoly a polyfenoly** (napr. chlorogénová kyselina), **flavonoidy** (napr. rutín), ale aj **iné zlúčeniny s nízkou molekulovou hmotnosťou** [28,29].

Mechanizmus účinku špeciálneho extraktu WSTC II a jeho priaznivé účinky boli preukázané vo viacerých randomizovaných humánných intervenčných štúdiách [30]. Do klinického skúšania boli zaradení zdraví probandi, pričom štúdie boli kontrolované placebom (jednoducho a dvojito zaslepené, so skríženým usporiadaním štúdie). Veľkosť súboru zaradených sa pohybovala v rozpätí 20 – 90 probandov. Rozdiely v množstve a trvaní podávania extraktu WSTC korelovali so zmenami agregácie krvných doštičiek. Po príslušnom období užívania extraktu WSTC bola probandom odobratá krv a z nej separovaná plazma. Analyzovaný bol stupeň agregácie krvných doštičiek. **Vo všetkých štúdiách sa potvrdili u 97 % probandov aktívne a porovnateľné antitrom-**

**botické účinky** po konzumácii WSTC II. Znamená to, že len 3 % probandov nereagovalo na podávanie paradajkovému extraktu (non-respondenti).

Treba pripomenúť, že najčastejším farmakologickým antiagregačným prístupom v primárnej prevencii (vo vybraných prípadoch) i sekundárnej prevencii je **aspirín** (kyselina acetylsalicylová), pričom skúsenosti klinickej praxe dokladujú prítomnosť **20 – 30% rezistencie** pacientov [31].

### VPLYV EXTRAKTU Z PARADAJOK NA RENÍN-ANGIOTENZÍN-ALDOSTERÓNOVÝ SYSTÉM (RAAS)

Aktivácia RAAS ovplyvňuje KV systém. Významne upravuje krvný tlak [32,33] a u hypertonikov so zvýšenou plazmatickou renínovou aktivitou je až päťnásobný vzostup incidencie infarktu myokardu [34,36]. V klinických štúdiách sa jasne dokázalo, že ACE-inhibítory (blokujúce produkciu angiotenzínu II, hlavného rizikového faktora systému RAAS) významne redukujú morbiditu i mortalitu u pacientov po prekonanom infarkte myokardu a tiež incidenciu ischemických príhod u pacientov s KV ochoreniami [35,37]. Blokovanie RAAS má antioxidačný vplyv, upravuje krvný tlak, má antiproliferatívny a antiagregačný vplyv [32,38,39].

**Aj v potrave nájdeme pôsobky s blokovaním enzýmu ACE (konvertujúci enzým): peptidy, flavonoidy, polyfenoly.** Dokážu upravovať krvný tlak, inhibujú syntézu tromboxánu A2 (ktorá aktivuje trombocytárnu agregáciu) [40,41]. Paradajky tiež obsahujú viaceré polyfenoly a skúmalo sa, ktoré z nich blokujú aktivitu ACE [42,28].

Bisvas et al analyzovali aktivitu **anti-ACE paradajkového extraktu** v ľudskej plazme a v králičích pľúcach [43]. Zo 100 g paradajok vzniklo 72,2 mg paradajkového džúsu, tento džús inhiboval (dávково závisle) aktivitu ACE v ľudskej plazme (v maximálnej dávke až o 40 %) a inhiboval i trombocytárnu agregáciu (o 79 %), pričom agregáciu trombocytov podporovalo podávanie ADP, kolagénu

a arachidónovej kyseliny k plazme. Táto antiagregačná aktivita bola sčasti vysvetlená redukciami uvoľňovania trombocytárneho faktora 4 (o 72 %).

Teda aj inhibícia ACE (t. j. potlačenie aktivácie RAAS) sa pridáva k antiagregačnému (antitrombotickému) pôsobeniu spomínaného extraktu a jeho benefitom.

### ČO SME SA DOZVEDELI?

Je pozoruhodné, čo všetko ponúka „prírodná lekárňa“. Na tomto mieste jeden jej zástupca, paradajka. Údaje sú pozoruhodné a z pohľadu nášho článku ide hlavne o antitrombotický (prevažne antiagregačný) účinok. Je dvojaký – jednak vplyv paradajkového extraktu na **brzdenie priamej aktivácie trombocytov (na viacerých receptoroch)**, ale i nepriamy vplyv prostredníctvom **blokovania enzýmu ACE**, t. j. potlačením aktivácie renín-angiotenzín-aldosterónového systému.

Blokovanie enzýmu ACE chráni cievy a endotel aj potlačením tvorby angiotenzínu II, čo má ďalší prídavný priaznivý vplyv.

Nie je potom prekvapivé, že istý výrobca siahol po spracovaní paradajkového extraktu do tabletovej formy so skoncentrovaným extraktom. Je vhodný na konzumáciu v zimnom a jarnom období, keď je u nás menej dostupné ovocie a zelenina.

Dôležitou otázkou je, pre koho je extrakt určený? Vo všeobecnosti sú to „zdravé“ osoby, ale predsa len sú stigmatizované. Patria sem **ľudia, ktorých rodičia predčasne trpeli KV ochorením** (úmrtie či výskyt vážnej KV príhody u matky pred jej 60. rokom života a u otca pred jeho 50. rokom života). Ďalej sú to **ženy užívajúce antikoncepciu**, osoby vystavené **zvýšenému stresu** v práci či v rodine (dlhý pracovný čas, úkolované pracovné úlohy, pracovný či rodinný zhon a pod). Určite sem treba zaradiť **fajčiarov** a ľudí s **nadváhou/obezitou**, kde sa často nebadane vyvíja nielen KV ochorenie, ale i diabetes.

**Kedy a ako dlho extrakt z paradajok užívať?** Už sme spomenuli zimu

a jar s nedostatkom čerstvých paradajok. Okrem toho to môže byť epizodické užívanie v čase väčšieho stresu a zhonu u osôb s nadváhou/obezitou, či u inak stigmatizovaných osôb (fajčiari, antikoncepcia, rodinná záťaž). Môže sa však užívať aj dlhodobo.

### ČO PONÚKNUŤ NA ZÁVER?

Osud nášho života (jeho dĺžka, kvalita, zdravie) závisí nielen od toho, ako sme sa narodili. Závisí aj od toho, ako žijeme a dbáme o seba, teda ako investujeme do svojho zdravia. Investovať tu treba od narodenia – športom, správnym stravovaním a životosprávu.

Sme však rôzni. Niektorí z nás musia už skôr siahnuť po liekoch ako napr. po aspiríne (kyseline acetylsalicylovej), po antihypertenzívach či po statínoch, iní až neskôr. I prírodná lekárňa však má čo ponúknuť. Jej sily nie sú malé. Sem patria aj paradajky a ich extrakty. V čase ich nedostupnosti sú k dispozícii vo forme tabliet. Je na nás, ako tieto vedomosti využijeme – prírodnou formou (konzumáciou paradajok), alebo náhradnou formou, t. j. koncentrovanými extraktmi vo forme tekutej či tuhej (v tabletách).

Syntrival® je výživový doplnok založený na jedinečnom komplexe účinných látok; ide o extrakt rôsolu obklopujúceho paradajkové semienka rozpustný vo vode (WSTC II). Vďaka svojmu vedecky preukázanému priaznivému zdravotnému účinku je tento štandardizovaný špeciálny extrakt prvým, ktorému je udelené zdravotné tvrdenie (v zmysle článku 13.5 podľa ustanovenia Nariadenia /ES/ č. 1924/2006 Európskym úradom pre bezpečnosť potravín EFSA): „**vo vode rozpustný paradajkový koncentrát (WSTC) I a II pomáha udržiavať normálne zhlukovanie krvných doštičiek, čím prispieva k zdravému prietoku krvi**“.

### Literatúra

1. International Statistical Classification of Illnesses. 10th ed. Geneva 2010.
2. Anand SS, Islam S, Rosengren A et al. Risk factors for myocardial infarction in women and men: Insights from the INTERHEART study. *Eur Heart J* 2008; 29(7): 932–942. doi: 10.1093/eurheartj/ehn018.

3. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation* 2005; 111(25): 3481–3488.
4. Libby P. The molecular mechanisms of the thrombotic complications of atherosclerosis. *J Intern Med* 2008; 263(5): 517–527. doi: 10.1111/j.1365-2796.2008.01965.x.
5. Institute of Medicine. Promoting Cardiovascular Health in the Developing World: A Critical Challenge to Achieve Global Health. In: Fuster V, Kelly BB (eds.) Washington: The national Academies Press 2010.
6. Carlsson AC, Wändell PE, Gigante B et al. Seven modifiable lifestyle factors predict reduced risk for ischemic cardiovascular disease and all-cause mortality regardless of body mass index: a cohort study. *Int J Cardiol* 2013; 168(2): 946–952. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.10.045.
7. Rodrigues AN, Abreu GR, Resende RS et al. Cardiovascular risk factor investigation: a pediatric issue. *Int J Gen Med* 2013; 6: 57–66. doi: 10.2147/IJGM.S41480.
8. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart study. *N Engl J Med* 1998; 338(23): 1650–1656.
9. Mikkilä V, Räsänen L, Raitakari OT et al. Longitudinal changes in diet from childhood into adulthood with respect to risk of cardiovascular diseases: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58(7): 1038–1045.
10. Schwartz C, Scholtens PA, Lalanne A et al. Development of healthy eating habits early in life. Review of recent evidence and selected guidelines. *Appetite* 2011; 57(3): 796–807. doi: 10.1016/j.appet.2011.05.316.
11. Katz DL. School-based interventions for health promotion and weight control: not just waiting on the world to change. *Ann Rev Public Health* 2009; 30: 253–272. doi: 10.1146/annurev.publhealth.031308.100307.
12. Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D et al. 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; 121(4): 586–613. doi: 10.1161/CIRCULATION-AHA.109.192703.
13. Yang Q, Cogswell ME, Flanders WD et al. Trends in cardiovascular health metrics and associations with all-cause and CVD mortality among US adults. *JAMA* 2012; 307(2): 1273–1283. doi: 10.1001/jama.2012.339.
14. Ford ES, Greenlund KJ, Hong Y. Ideal cardiovascular health and mortality from all causes and diseases of the circulatory system among adults in the United States. *Circulation* 2012; 125(8): 987–995. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.049122.
15. AHA kongres v USA, Orlando, 7–11 November 2015, osobné zdedenie účastníka.
16. Renaud S, de Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet* 1992; 339(8808): 1523–1526.
17. Gillman MW, Cupples LA, Gagnon D et al. Protective effect of fruits and vegetables on development of stroke in men. *JAMA* 1995; 273(4): 1113–1117.
18. Josphipura KJ, Ascherio A, Manson JE et al. Fruit and vegetable intake in relation to risk of ischemic stroke. *JAMA* 1999; 282(13): 1233–1239.
19. Liu S, Manson JE, Lee IM et al. Fruit and vegetable intake and risk of cardiovascular disease: the women's health study. *Am J Clin Nutr* 2000; 72(4): 922–928.
20. Bazzano LA, He J, Ogden LG et al. Fruit and vegetable intake and risk of cardiovascular disease in US adults: the first national health and nutrition examination survey epidemiologic follow-up study. *Am J Clin Nutr* 2002; 76(1): 93–99.
21. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation* 2005; 111(25): 3481–3488.
22. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ et al. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992; 326(4): 242–250.
23. Sixma JJ. Interaction of blood platelets with the vessel wall. In: Bloom AL, Forbes CD, Thomas DP et al. (eds.) *Haemostasis and Thrombosis* 1994; 259–285.
24. Demrow HS, Slane PR, Folts JD. Administration of wine and grape juice inhibits in vivo platelet activity and thrombosis in stenosed canine coronary arteries. *Circulation* 1995; 91(4): 1182–1188.
25. Briggs WH, Folts JD, Osman HE et al. Administration of raw onion inhibits platelet-mediated thrombosis in dogs. *J Nutr* 2001; 131(10): 2619–2622.
26. Keevil JG, Osman HE, Reed JD et al. Grape juice, but not orange juice or grapefruit juice, inhibits human platelet aggregation. *J Nutr* 2000; 130(1): 53–56.
27. Dutta-Roy AK, Crosbie L, Gordon MJ. Effects of tomato extract on human platelet aggregation in vitro. *Platelets* 2001; 12(4): 218–227.
28. O'Kennedy N, Crosbie L, van Lieshout M et al. Effects of antiplatelet components of tomato extract on platelet function in vitro and ex vivo: a time-course cannulation study in healthy humans. *Am J Clin Nutr* 2006; 84(3): 570–579.
29. EFSA: European Food Safety Authority: Scientific opinion of the panel on dietetic products, nutrition and allergies on a request from provexis natural products limited on water-soluble tomato concentrate (WSTC I and II) and platelet aggregation. *The EFSA Journal* 2009; 1101: 1–15.
30. O'Kennedy N, Crosbie L, Whelan S et al. Effects of tomato extract on platelet function: a double-blinded crossover study in healthy. *Am J Clin Nutr* 2006; 84(3): 561–569.
31. Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA et al. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(6): 961–965.

32. Griendling KK, Tsuda T, Berk BC et al. Angiotensin II stimulation of vascular smooth muscle cells. Secondary signalling mechanisms. *Am J Hypertens* 1989; 2(8): 659–665.
33. Boustany CM, Bharadwaj K, Daugherty A et al. Activation of the systemic and adipose renin-angiotensin system in rats with diet-induced obesity and hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004; 287(4): R943–R949.
34. Winter KH, Tuttle LA, Viera AJ. Hypertension. *Prim Care* 2013; 40(1): 179–194. doi: 10.1016/j.pop.2012.11.008.
35. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: metaanalysis of 147 randomised trials in the context of expectation from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338: b1665. doi: 10.1136/bmj.b1665.
36. Alderman MH, Madhavan S, Ooi WL et al. Association of the renin-sodium profile with the risk of myocardial infarction in patients with hypertension. *N Engl J Med* 1991; 324(16): 1098–1104.
37. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA et al. The SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the survival and ventricular enlargement trial. *N Engl J Med* 1992; 327(10): 669–677.
38. Dzau VJ. Circulating versus local renin-angiotensin system in cardiovascular homeostasis. *Circulation* 1988; 77(6 Pt 2): 14–13.
39. Kowala MC, Grove RI, Aberg G. Inhibitors of angiotensin converting enzyme decrease early atherosclerosis in hyperlipidemic hamsters. Fosinopril reduces plasma cholesterol and captopril inhibits macrophage-foam cell accumulation independently of blood pressure and plasma lipids. *Atherosclerosis* 1994; 108(1): 61–72.
40. Guang C, Phillips RD. Plant food-derived Angiotensin 1 converting enzyme inhibitory peptides. *J Agric Food Chem* 2009; 57(12): 5113–5120. doi: 10.1021/jf900494d.
41. Dutta-Roy AK. Dietary components and human platelet activity. *Platelets* 2002; 13(12): 67–75.
42. Willcox JK, Catignani GL, Lazarus S. Tomatoes and cardiovascular health. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2003; 43(1): 1–18.
43. Biswas D, Uddin M, Dizdarevic L et al. Inhibition of angiotensin converting enzyme by aqueous extract of tomato. *Eur J Nutr* 2014; 53(8): 1699–1706. doi: 10.1007/s00394-014-0676-1.

**prof. MUDr. Ján Murín, CSc.**

I. Interná klinika LF UK a UN

Bratislava

jan.murin@gmail.com