

# RISK FACTORS FOR ATHEROSCLEROSIS IN THE LIGHT OF EXISTING SCIENTIFIC FACTS

## FAKTORI RIZIKA ZA NASTANAK ATEROSKLEROZE U SVETLU POSTOJEĆIH NAUČNIH SAZNANJA

Danijela Vučević<sup>1</sup>, Bojan Jorgačević<sup>1</sup>, Milica Radosavljević<sup>1</sup>, Drago Đorđević<sup>1</sup>, Đorđe Radak<sup>2,3,4</sup>

### Summary

Atherosclerosis is a progressive, multifactorial, diffuse, multisystemic, chronic, inflammatory disease, which is manifested by disorders of vascular, immune and metabolic system. Atherosclerosis is a disease of the large and intermediate sized arteries in which one can observe five stages (endothelial dysfunction, fatty stain, transitory lesion, fibrotic plaque and complex lesion). Pathogenesis of this disease is not fully understood. Numerous scientific theories, as well as functional, experimental and clinical studies try to explain pathogenesis of atherosclerosis, whose the frequentative consequences, coronary disease and cerebral infarction, are currently the leading worldwide cause of death. In this review, we provide an overview of recent literature data and practical knowledge related to most important risk factors for atherosclerosis. Having in mind increase of prevalence of atherosclerosis and its complications in future, it is necessary to take preventive actions to decrease risk factors (inappropriate diet rich in carbohydrates and saturated fat, obesity, smoking, sedentary lifestyle and physical inactivity). Except to lifestyle changes, usage of hypocaloric diet and increase level of physical activity, in patients with progressive atherosclerosis it is necessary to apply appropriate medical treatment.

**Keywords:** atherosclerosis, risk factors, inflammation, pathological angiogenesis

### Sažetak

Ateroskleroza je progresivna, višefaktorska, difuzna, multisistemska, hronična, zapaljenjska bolest kod koje postoji poremećaj vaskularnog, imunskog i metaboličkog sistema. Ova bolest se manifestuje u velikim arterijama i arterijama srednje veličine, prolazeći kroz pet stadijuma (endotelna disfunkcija, masna mrlja, tranzitorna lezija, fibrozni plak i komplikovana lezija). Patogeneza ateroskleroze nije do kraja razjašnjena. Brojne naučne teorije, kao i funkcijske, eksperimentalne i kliničke studije pokušavaju da objasne nastanak i razvoj ateroskleroze, čije najčešće posledice, a to su koronarna bolest i cerebralni infarkt, predstavljaju vodeće uzroke mortaliteta širom sveta. U okviru ovog preglednog članka dat je prikaz najnovijih literaturnih podataka i praktičnih saznanja o najznačajnijim faktorima rizika za nastanak ateroskleroze. Imajući u vidu tendenciju daljeg porasta prevalencije ateroskleroze i njenih komplikacija u narednim dekadama, neophodno je preduzimanje preventivnih mera za suzbijanje faktora rizika na koje se može uticati (neodgovarajuća ishrana bogata ugljenim hidratima i zasićenim masnim kiselinama, gojaznost, pušenje, sedentarni način života i fizička neaktivnost). Osim promene stila života, primene hipokalorijske dijetete i povećanja fizičke aktivnosti, kod bolesnika sa progresivnom aterosklerozom neophodna je i primena odgovarajuće medikamentne terapije.

**Ključne reči:** ateroskleroza, faktori rizika, inflamacija, patološka angiogeneza

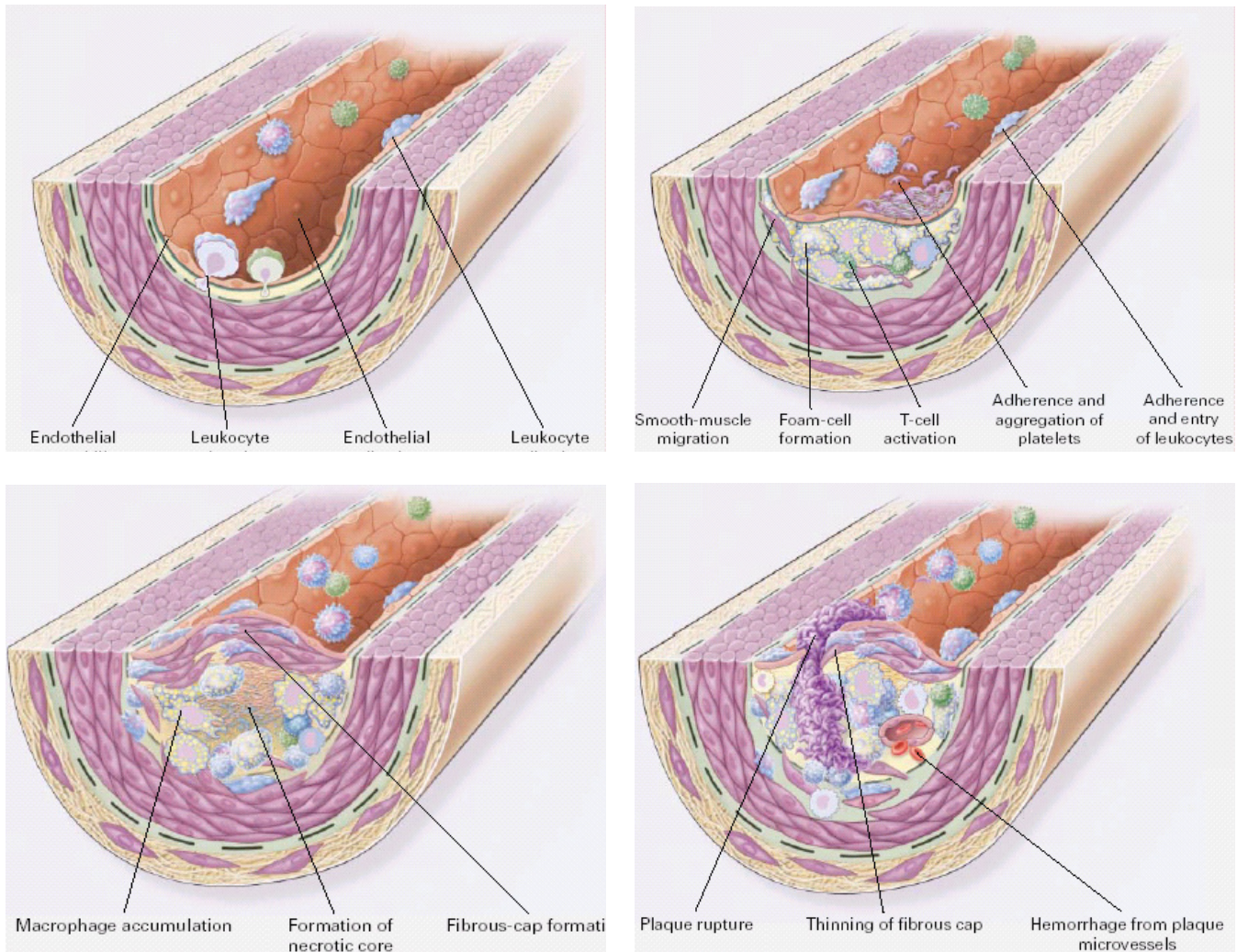
### UVOD

*Bio sam i još uvek sam istraživač, ali prestao sam da pitam zvezde i knjige. Počeo sam da slušam i shvatam šta mi šapuće moja krv.*

*Herman Hese*

Ateroskleroza (*atherosclerosis*) je progresivna bolest koja dovodi do očvršćavanja, zakrečavanja i suženja velikih arterija (aorte, karotidne arterije, ilijačne arterije, arterije mozga, koronarne arterije) i arterija srednje veličine, sa predilekcionom lokalizacijom na mestima račvanja, odnosno njihovog odvajanja (1). U zavisnosti od lokalizacije, stepena suženja, anatomskih karakteristika vaskularne mreže i dužine trajanja okluzije, ateroskleroza i ishemijska tkiva koju ona izaziva najčešće uzrokuju infarkt miokarda, moždani udar i perifernu vaskularnu bolest (1-4).

Aterogeneza je diskretan i podmukao proces, koji počinje u ranom uzrastu i traje doživotno (4). Ona neumitno zahvata celokupnu humanu populaciju. Međutim, kliničko lečenje zahtevaju samo njene posledice. Drugim rečima, ateroskleroza ostaje neotkrivena sve do kliničkog ispoljavanja njenih komplikacija (hemodinamski značajne stenoze krvnih sudova, fisure, rupture, hemoragije, tromboza, embolija, i dr.), koje se ne javljaju obavezno kod svih, a kod onih kod kojih se javljaju, događaju se u različitom dobu, u različitom stepenu i na različitim mestima (1-4). S tim u vezi, savremeno poimanje ateroskleroze definiše kao proces čije su sastavne komponente arterioskleroza (*arteriosclerosis*) i ateromatoza (*atheromatosis*) (3). Prema ovom konceptu, arterioskleroza je progresivna, multifaktorska, difuzna, multisistemska, hronična zapaljenjska bolest kod koje postoji poremećaj vaskularnog, imunskog i metaboličkog sistema. Druga komponenta ovog koncepta je ateromatoza, koja predstavlja lokalizovano nakupljanje



Slika 1. Ateroskleroza kao inflamacijsko oboljenje (1; modifikivano)

mekih depozita (masti i fibrina) u subendotelnom sloju arterijskog zida, usled koje nastaje zadebljanje, a kasnije i otvrdnuće zida krvnog suda (2, 3). Zbog bliskih patofizioloških mehanizama, praktično se ne sreću odvojeni procesi arterioskleroze i ateromatoze, zbog čega su objedinjeni u zajednički entitet ateroskleroze (1, 3).

Osnovna karakteristična lezija je aterosklerozna ploča (plak /franc. *plaque*/), tj. aterom (grčki *atheroma* /kaša/) (1, 3, 4). On se sastoji od uzdignute fibrolipidne lokalne ploče unutar intime, koja ima lipidnu srž i prekrivena je vezivnom presvlakom (Slika 1c) (1). Centralnu ulogu u razvoju ateroma, posebno u ranim fazama njegovog stvaranja, imaju potencijalno reverzibilni faktori (poremećena sinteza azot monoksida /NO/), odgovor na vazodilatacijske supstance, zapaljenje, aktivnost makrofaga, slepljivanje trombocita i umnožavanje vaskularnih glatkih mišićnih ćelija (VGMĆ) (1, 3). Dalje napredovanje i rast ateroskleroznog plaka odvija se kao posledica međusobnog dejstva različitih frakcija lipida, povratnog transporta lipoproteina velike gustine (HDL, eng. *high density lipoproteins*) i lokalnih faktora endotela (Tabela 1) (3). S tim u vezi, aterogeneza prolazi kroz pet stadijuma (endotelna disfunkcija, masna mrlja, tranzitorna lezija, fibrozni plak i komplikovana lezija) (1). U početku su ovi ateromi oskudno raspoređeni. Međutim,

kako bolest napreduje, oni postaju sve brojniji i ponekad prekrivaju čitavu unutrašnju površinu arterija, otežavajući cirkulaciju (2). Shodno tome, pojam razvijene ateroskleroze obuhvata karakteristične ćelijske i vanćelijske lipidne depozite, razaranje građe arterijskog zida, umnožavanje VGMĆ, fibrozu, hijalinizaciju, angiogenezu i periarterijsku limfocitnu infiltraciju sa mogućom kalcifikacijom arterijskog zida (1, 3, 4). Osim toga, imajući u vidu da hiperkoagulabilnost krvi ima važnu ulogu u aterogenezi i da ateroskleroza predstavlja najvažniji uzrok arterijske tromboze, danas se smatra da tromboza i ateroskleroza predstavljaju međusobno isprepletane procese u okviru istog oboljenja, koje se sve češće označava kao aterotromboza (*atherothrombosis*) (2).

Aterosklerozi se na svim nivoima medicinskog istraživanja s razlogom pridaje veliki značaj, imajući u vidu da ova bolest u toku poslednjih nekoliko decenija poprima pandemijski karakter, dovodeći do smrti više od 19 miliona ljudi godišnje (4). S tim u vezi, epidemiološke studije su pokazale da je smrtnost od ishemijske bolesti srca (ISB) naročito visoka u zemljama u tranziciji, sa tendencijom daljeg porasta za 137% kod muškaraca i 120% kod žena (5). Takođe, u Srbiji, prema podacima Instituta za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“ vodeći uzrok smrti je ISB (5, 6). Štaviše, svakoga



**Tabela 1.** Najznačajnije biološki aktivne supstance koje oslobađa endotel

<b>Vazodilatacijski i vazokonstriksijski faktori</b>
Azot monoksid (NO)
Prostaciklin (prostaglandin I <sub>2</sub> /PGI <sub>2</sub> /)
Bradikinin
Endotelni hiperpolarišući faktor
Angiotenzin
Endotelini (ET)
Tromboksan
<b>Faktori rasta</b>
Trombocitni faktor rasta (PDGF, eng. <i>platelet-derived growth factor</i> )
Insulinu sličan faktor rasta (IGF, eng. <i>insulin-like growth factor</i> )
Transformišući faktor rasta (TGF, eng. <i>transforming growth factor</i> )
Bazni faktor rasta fibroblasta (bFGF, eng. <i>basic fibroblast growth factor</i> )
<b>Faktori koagulacije i fibrinolize</b>
Trombomodulin
Heparin
Protein C
Protein S
Glikozaminoglikani
Tkivni aktivator plazminogena
Urokinaza
fon Vilebrandov (von Willebrand) faktor
Faktor V
Inhibitor aktivatora plazminogena
Tkivni faktor
<b>Modulatori zapaljenjskog i imunskog odgovora</b>
Selektini
Ćelijski adhezivni molekuli
Vaskularni ćelijski adhezivni molekuli
Trombocitni adhezivni molekuli
Faktor tumorske nekroze alfa (TNF $\alpha$ , eng. tumor necrosis factor $\alpha$ )

**Tabela 2.** Najznačajniji faktori rizika za nastanak ateroskleroze

<b>Faktori na koje se ne može uticati - nepromenljivi (urođeni)</b>
Životno doba (starenje)
Genetsko nasleđe (porodična anamneza)
Pol
Etnička pripadnost ili rasa
<b>Faktori na koje se može uticati - promenljivi (stečeni)</b>
Hiperlipidemija (hiperholesterolemija, povišen nivo lipoproteina /a/ , hipertrigliceridemija, odnos ukupnog holesterola i HDL)
Pušenje cigareta
Povišen krvni pritisak
Šećerna bolest (/diabetes mellitus/)
Rezistencija na insulin i hiperinsulinemija
Gojaznost
Metabolički sindrom
Hiperglikemija
Odsustvo fizičke aktivnosti (sedentarni način života)
Psihosocijalni činioci (stres /tip A ličnosti/)
Upotreba određenih lekova (oralna kontracepcijska sredstva i hormonska supstitucijska terapija)
Alkoholizam
Prekomeran unos industrijski proizvedenih trans izomera nezasićenih masnih kiselina
Zapaljenje
Hronična infekcija
Hipertrofija leve komore
<b>Novi faktori</b>
Povišene vrednosti homocisteina u krvi (hiperhomocisteinemija)
Pasivno pušenje cigareta
Genetske mutacije
Loš kvalitet vode za piće
Faktori koji utiču na hemostazu
Imunski odgovor zida krvnog suda

dana 47 ljudi u našoj zemlji doživi infarkt miokarda, a 15 ga ne preživi (6).

Uprkos izrazitoj pažnji koja se posvećuje proučavanju ateroskleroze, pokretač primarnog patološkog događaja još uvek je nepoznat. U tom smislu, posebno polje istraživanja predstavljaju faktori rizika.

## FAKTORI RIZIKA

Kod velikog broja ljudi različiti faktori korelišu sa nstankom i razvojem ateroskleroze i njenim komplikacijama (1, 2). Do danas je otkriveno preko 300 faktora rizika, među kojima su najznačajniji prikazani u Tabeli 2. U prisustvu više faktora rizika, njihova dejstva se višestruko povećavaju (rizik raste geometrijskom progresijom) (7).

Hiperholesterolemija, pušenje cigareta i povišeni krvni pritisak su najvažniji faktori rizika za nstanak i razvoj ateroskleroze i njenih komplikacija (6, 7). Kriterijumi za glavne faktore rizika su visoka prevalencija u različitim populacijama, nezavisni značaj za rizik od koronarne bolesti i moždanog udara i smanjenje aterogenog rizika koje nastaje tretmanom i kontrolom ovih faktora (7).

U razvijenim zemljama i zemljama u tranziciji minimum jedna trećina svih kardiovaskularnih oboljenja je povezana sa pet faktora rizika (2, 7). To su hiperholesterolemija, povišen krvni pritisak, pušenje cigareta, upotreba alkohola i gojaznost (7). Postoje brojni dokazi da prestanak pušenja, normalizovanje povišenog holesterola i krvnog pritiska, pravilna ishrana i povećana fizička aktivnost usporavaju aterogenezu (2, 7).

## FAKTORI NA KOJE SE NE MOŽE UTICATI - NEPROMENLJIVI (UROĐENI) FAKTORI

**Životno doba (starenje)** - Starenje povećava delovanje ostalih faktora rizika (7). Broj ateroskleroznih ploča vremenom se progresivno povećava (8). Međutim, to se obično klinički manifestuje tek u srednjim godinama ili kasnije, kada promene dostignu kritični prag i započne oštećenje organa (1-4, 7, 8). Zbog toga se incidencija infarkta miokarda kod muškaraca povećava pet puta između 40. i 60. godine života, dok stopa mortaliteta od koronarne bolesti raste sa svakom decenijom, čak i u poodmaklim godinama (8). Takođe, rizik od moždanog udara se udvostručuje u svakoj dekadi posle 55. godine života (9, 10). Pored toga, utvrđeno je da starenje povećava oksidacijski stres i smanjuje bazalno i stimulisano oslobađanje NO (8). Pokazano je, takođe, da starenje povećava nivo endotelina, a smanjuje broj njihovih receptora (7, 8).

**Genetsko nasleđe (porodična anamneza)** - Pojava hiperlipoproteinemije, hipertenzije i šećerne bolesti u

porodici takođe predstavlja faktor rizika (7). Tome pridonosi porodični obrazac običaja i navika, kao što su pušenje cigareta, smanjena telesna aktivnost, preterano uzimanje hrane i gojaznost (2, 7). Međutim, kod nekih bolesnika porodična predispozicija za nastanak ateroskleroze i IBS se dovodi u vezu sa genetskim poremećajima metabolizma lipoproteina, kao na primer kod familijarne hiperholesterolemije (11).

**Pol** - U poređenju sa muškarcima istih godina starosti i u prisustvu drugih istovetnih faktora rizika, žene su pre menopauze relativno zaštićene od razvoja ateroskleroze i njenih posledica (2, 7). Međutim, posle menopauze raste incidencija bolesti koje su uzrokovane aterosklerozom, tako da u starijim godinama može čak i da nadmaši onu kod muškaraca (8). Ovo dejstvo se objašnjavalo povoljnim uticajem estrogena (7, 8). Nasuprot tome, nekoliko kliničkih istraživanja nije pokazalo nikakvu korist od hormonske terapije u prevenciji vaskularne bolesti, bez obzira na pol bolesnika. Naime, ispostavilo se da je zamena postmenopauzalnog estrogena verovatno povezana sa povećanim rizikom za nastanak kardiovaskularnih bolesti, tako da se njena primena više ne preporučuje u prevenciji bolesti srca kod žena (6). S tim u vezi, interesantno je pomenuti da pol, osim na aterosklerozu, utiče i na druge parametre od značaja za ishod IBS. Tako je utvrđeno da žene pokazuju razlike u hemostazi, reparaciji infarkta i remodelovanju srca (6, 12).

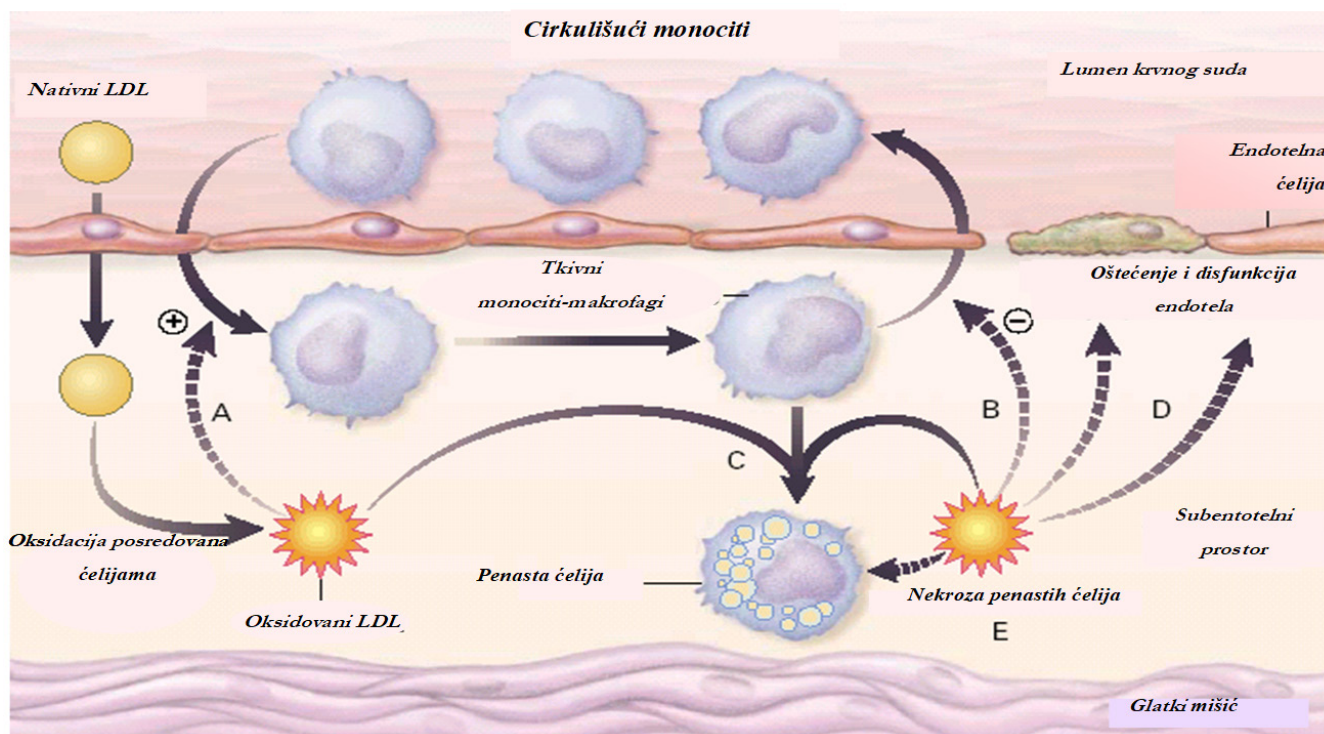
**Etnička pripadnost ili rasa** - Pripadnici nekih rasa imaju veći rizik za nastanak ateroskleroze (npr., Ameri-

kanci meksičkog porekla u odnosu na Amerikance poreklom iz evropskih zemalja) (2, 7). Takođe je ustanovljena povećana učestalost cerebrovaskularnih bolesti kod crne, hispano-američke, kineske i japanske populacije u odnosu na američku belu populaciju. U odnosu na američku belu populaciju, zabeležena je i povećana učestalost kardiovaskularnih oboljenja kod južnoazijske i američke crne populacije (7).

### FAKTORI NA KOJE SE MOŽE UTICATI - PROMENLJIVI (STEČENI) FAKTORI

**Hiperholesterolemija** je glavni faktor rizika za nastanak ateroskleroze (1-17). Prekomerno unošenje holesterola i zasićenih masti hranom dovodi do povećanja njihove koncentracije u krvi (1-7). Suprotno tome, ishrana siromašna holesterolom, i/ili sa većim odnosom višestruko nezasićenih masti smanjuje nivo holesterolemije (5, 17). Omega-3 masne kiseline, koje se nalaze u velikoj koncentraciji u ribljem ulju, imaju blagotvorno dejstvo na holesterolski profil (17). Poznato je, takođe, da vežbanje i umereno konzumiranje alkohola povećavaju vrednosti HDL, dok ih gojaznost i pušenje smanjuju (18). U ekonomski razvijenim zemljama i zemljama u tranziciji hiperholesterolemija je prisutna kod 25-33% odraslog stanovništva (5-7). Zabrinjavajući je podatak da je njena učestalost u dečjem uzrastu do 10% (6).

**Lipoprotein (a) /Lp(a)** deluje poput lipoproteina male gustine (LDL, eng. *low density lipoproteins*) tako da oksidacijom zadobija aterogena svojstva (12, 14). Kon-



Slika 2. Rani događaji u aterogenezi (1; modifikivano)

Hiperholesterolemija udružena sa povišenim nivoima aterogenih lipoproteina male gustine (LDL, eng. *low density lipoproteins*) u krvi, dovodi do hroničnog prisustva LDL čestica u arterijskom zidu. Ustanovljeno je da male guste LDL čestice odlikuje naglašena moć penetracije u arterijski zid, smanjen afinitet za LDLR, produžen poluživot u plazmi, kao i podložnost oksidacijskoj modifikaciji i stvaranju penastih ćelija, što doprinosi ranom oštećenju endotela i ubrzanju ateroskleroznog procesa.

centracija ovog lipoproteina u krvi je genetski određena (12). Sa njenim povećanjem, ubrzava se aterogeneza, naročito koronarnih i cerebralnih arterija, nezavisno od nivoa ukupnog holesterola (UH), triglicerida (TG) i LDL (7). Osim toga, povišene vrednosti Lp(a) putem kompeticije sa plazminogenom za određena vezna mesta mogu inhibirati prirodnu trombolizu (12, 16).

**Visok UH, LDL i TG i niske vrednosti HDL** povećavaju rizik za nastanak koronarne bolesti i moždanog udara (5-7, 9, 10, 14, 15). Pokazalo se da *odnos UH prema HDL* najbolje ukazuje na preteću koronarnu bolest u poređenju sa bilo kojom lipidnom frakcijom (14). Povišene vrednosti TG često su udružene sa povišenim vrednostima holesterola i sniženim vrednostima HDL (5, 19, 20). Ostaje nejasno kada je nivo TG nezavisan faktor rizika za nastanak koronarne bolesti (7). LDL u odnosu na sve ostale lipidne materije u krvi najviše doprinosi razvoju ateroskleroze (12, 16). Svako povećanje LDL dovodi do povećanja koncentracije UH u krvi (21).

**Pušenje cigareta** - Konzumiranje duvana izaziva vazokonstrikciju (smanjenje sinteze prostaglandina I<sub>2</sub> / PGI<sub>2</sub>/, povećan oksidacijski stres i smanjena sinteza NO), trombogeno dejstvo (povećana adhezija i agregacija trombocita i hiperfibrinogenemija) i povećanu adheziju monocitno-makrofagnih ćelija (povećanje oksidacijski modifikovanog LDL /oxLDL/) (7). Utvrđeno je da pušenje cigareta povećava rizik za nastanak kardiovaskularnih bolesti, posebno kod dugogodišnjih pušača (2, 6, 7). S tim u vezi, pušači sa povišenim holesterolom imaju sedam puta veći rizik za nastanak ateroskleroze (7). Štaviše, dugogodišnje pušenje jednog ili više pakovanja cigareta dnevno, povećava stopu smrtnosti od ISB za 200%, pri čemu prekid pušenja bitno umanjuje ovaj rizik (6, 7).

**Povišen krvni pritisak** - Povišen krvni pritisak predstavlja glavni faktor rizika za nastanak koronarne bolesti i najvažniji faktor rizika za nastanak moždanog udara (2, 7, 9, 10, 14, 22). U poređenju sa normotenzivnom populacijom, hipertenzija sama po sebi može da poveća rizik za nastanak ISB za približno 60% (14, 22). Ukoliko se ne leče, polovina bolesnika sa povišenim krvnim pritiskom će umreti od ISB ili zastoje srčane insuficijencije, a jedna trećina od moždanog udara (22).

**Gojaznost** - Vrednosti UH u serumu, kao i LDL i TG su često povišene, a HDL snižene kod gojaznih osoba (23). Kod ovih osoba je povišena i sinteza lipoproteina vrlo male gustine (VLDL, eng. *very low density lipoproteins*) i time omogućena povećana konverzija VLDL u LDL [20]. Nagomilavanje masnog tkiva u abdominalnoj regiji (visceralna gojaznost) često je udruženo sa pojavom hiperglikemije, hiperinsulinemije, dislipidemije, hipertenzije i povećanjem smrtnosti od koronarne bolesti (5, 20, 22). Pad telesne mase za samo 10% u odnosu na njenu početnu vrednost može značajno doprineti korekciji

ovih pojava (22). Gojaznost na aterogenezu može uticati i nezavisno od ostalih faktora rizika (7, 22).

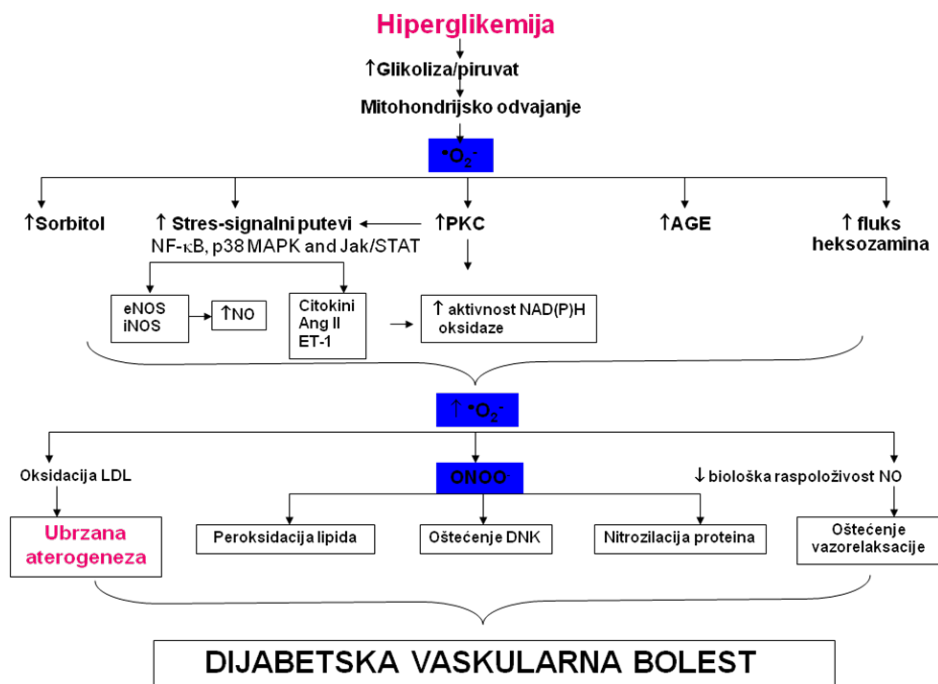
**Metabolički sindrom** - Metabolički sindrom, u čijoj je osnovi rezistencija na insulin, u sebi objedinjuje niz patofizioloških entiteta sa nedvosmislenim rizikom za nastanak ateroskleroze (arterijsku hipertenziju, dislipidemiju, gojaznost, poremećaj tolerancije glukoze, hiperfibrinogenemiju) (5,20, 22-26).

**Odsustvo fizičke aktivnosti (sedentarni način života)** - Odsustvo fizičke aktivnosti povećava rizik za nastanak koronarne bolesti i moždanog udara za 50% (7). Ovaj faktor zavisi od ostalih faktora, s obzirom da su osobe koje se manje kreću i ne bave se sportom češće gojazne i imaju hipertenziju (6, 7, 22). Osim toga, telesna aktivnost nezavisno podstiče povećanje koncentracije HDL i aktivnost lipoproteinske lipaze (LPL), tj. deluje antiaterogeno (27). Pokazano je, takođe, da odsustvo fizičke aktivnosti uzrokuje smanjenje aktivnosti NO sintaze (NOS) (23). Redovna fizička aktivnost podiže vrednost HDL za 5-15%, snižava nivo TG, smanjuje rizik za nastanak gojaznosti i hipertenzije (7). Fizička aktivnost umerenog intenziteta (pešačenje, penjanje uz stepenice, rad u bašti, i sl.) snižava dijasoltni pritisak za 8 mmHg, čime se za 46% smanjuje rizik za nastanak cerebrovaskularnih bolesti i 29% rizik za nastanak koronarne bolesti (7, 12). Najveća zdravstvena dobrobit se postiže kada fizički neaktivne osobe u svoje dnevne aktivnosti uvrste umerenu fizičku aktivnost (27). Na populacionom nivou preporučeno je najmanje 30 minuta svakodnevnih umerenih fizičkih aktivnosti (6, 27).

**Šećerna bolest (dijabetes melitus /diabetes mellitus/)** - Šećerna bolest je ekvivalent za koronarnu bolest (28). Dijabetes melitus uzrokuje hiperholesterolemiju, čime povećava predispoziciju za razvoj ateroskleroze (5, 20, 22, 29). U uslovima kada su drugi faktori istovetni, incidencija infarkta miokarda je dva puta veća kod dijabetičara u odnosu na osobe koje ne boluju od ove bolesti (22). Takođe postoji i povećana incidenca moždanog udara, dok se rizik za nastanak aterosklerozom indukovane gangrene donjih ekstremiteta povećava čak sto puta (6, 7). Hiperglikemija inhibira proliferaciju endotelnih ćelija, tj. ometa popravku oštećenja endotela (22, 29, 30). U takvim uslovima, povećava se adhezija trombocita neenzimskom glikacijom kolagena zida krvnog suda (Slika 3) (23, 29). Uz to, glikacija LDL omogućava njihovo vezivanje za receptore čistače (eng. *scavenger receptors*) (29). Povremena hiperinsulinemija, koja je zbog lečenja insulinom i peroralnim antidijabeticima česta u dijabetičara, takođe deluje aterogeno, jer insulin podstiče umnožavanje VGMĆ i aktivnost njihovih receptora za LDL (29, 30).

**Rezistencija na insulin i hiperinsulinemija** - Rezistencija na insulin je praćena kompenzacijskom hiperinsulinemijom i često je udružena sa nizom drugih



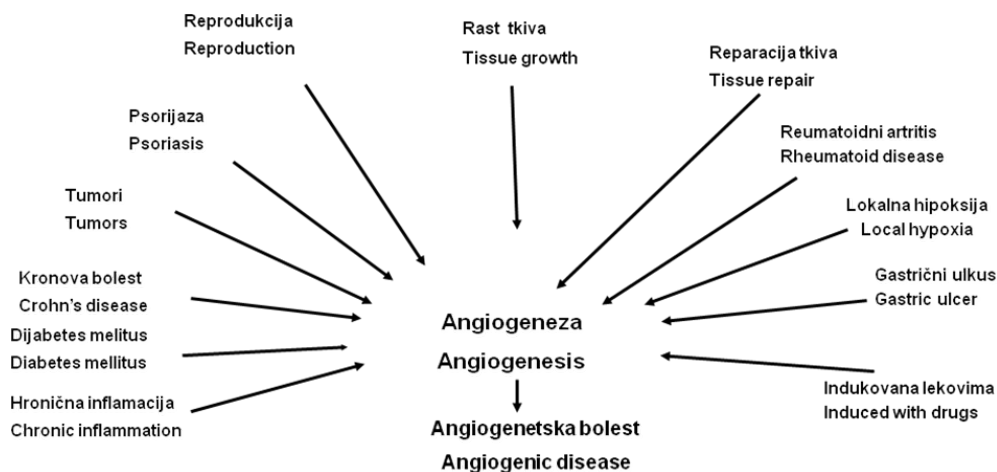


Slika 3. Dijabetska vaskularna bolest

aterogenih faktora rizika (dislipidemijom, arterijskom hipertenzijom, hiperglikemijom, i dr.), tako da je endotelna disfunkcija posledica njihovog udruženog dejstva (22, 23, 29, 30). Međutim, postoje podaci da hiperinsulinemija sama po sebi može da poveća oksidacijski stres aktivacijom nikotinamid adenin dinukleotid fosfat oksidaze (NADPH oksidaze), (pokazano je dozno zavisno povećanje stvaranja vodonik peroksida /H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/ u adipocitima) i aktivacijom simpatikusnog nervnog sistema (autooksidacija kateholamina) (22, 29).

**Hiperglikemija** - U stanjima hiperglikemije nastaje povećano stvaranje superoksidnih anjona (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) koji smanjuju biološke efekte NO, pri čemu nastaje povećano stvaranje endotelina i vazokonstriktorskih eikosanoida (22). Poznato je da se u vaskularnom endotelu NO, kao ključni endotelni vazodilatacijski faktor, stvara u hemijskoj reakciji katalitički regulisanoj dejstvom endotelne NO-sintaze (eNOS), sa L-argininom kao osnovnim supstratom, kao i flavin adenin dinukleotidom (FAD), flavin mononukleotidom (FMN) i tetrahidrobiopterinom (BH4), kao neophodnim kofaktorima za adekvat-

no funkcionisanje NOS. Nasuprot tome, u nedostatku L-arginina ili BH4 ne dolazi do pravilne aktivacije NOS, usled čega ovaj enzim pojačano katalizuje reakcije stvaranja slobodnih kiseonikovih radikala (30). Ovo predstavlja jedan od važnijih mehanizama nastanka endotelne disfunkcije (1, 2, 29, 30). S tim u vezi, arginaza kao esencijalni enzim u metabolizmu ureje takođe koristi L-arginin kao svoj supstrat, i na taj način se može naći u direktnoj kompeticiji sa eNOS, što sve može prouzrokovati smanjenu aktivaciju ovog enzima i preusmeravanje signalne kaskade ka povećanoj produkciji slobodnih kiseonikovih radikala u endotelnim ćelijama (29, 30). Značajno je napomenuti da je povećana ekspresija i aktivnost arginaze (arginaza II je predominantna izoforma u humanim endotelnim ćelijama) registrovana u mnogim patološkim stanjima, kao što su ateroskleroza, hipertenzija, dijabetes melitus, ishemijsko-reperfuzijsko oštećenje srčanog mišića, pluća i bubrega, i dr. Pored ovoga, aktivnost arginaze može biti indukovana dejstvom lipopolisaharida, faktora tumorske nekroze alfa (TNFα), interferonom gama (INFγ), 8-bromo-cGMP i hipoksijom. Iako je koncept razvoja



Slika 4. Fiziološka i patološka angiogeneza

specifičnih i potentnih inhibitora arginaze u popravljanju endotelne disfunkcije prisutan već određeni niz godina, najnovija saznanja iz ove oblasti ukazuju da bi farmakološki aktivne supstance sa opisanim dejstvom mogle biti od značaja u smanjenju oksidacijskog stresa i pomeranju biohemijских signalnih mehanizama sa patološke produkcije slobodnih kiseonikovih radikala prema povećanoj sintezi endotelnog NO. Među ovim supstancama se posebno izdvajaju piceatanol-3'-O-beta-D-glukopiranozid, flavanoidi izolovani iz biljke *Scutellaria indica*, kao i 2-amino-6-boronoheksanoična kiselina (30). Ovo bi sve moglo biti od posebnog značaja u tretmanu pacijenata sa dijagnozom dijabetesa melitusa tip 2, imajući u vidu potvrđeno pojačano dejstvo arginaze sa udruženim poremećajem aktivnosti NOS kod ovih bolesnika (2, 7, 30).

Patološki razvoj mikrocirkulacije, koji se manifestuje prekomernom ili deficitarnom angiogenezom (**angiogenezna bolest**), uključen je u etiopatogenezu mnogih neoplastičnih i neneoplastičnih bolesti, uključujući i ateroskleroza. U regulaciji angiogeneze učestvuju brojni solubilni faktori, kao i faktori koji su povezani sa ćelijskom membranom (4). Na osnovu nedavnih naučnih nalaza postojanja pozitivne povezanosti patološke angiogeneze i endotelne disfunkcije sa specifičnim metaboličkim poremećajima identifikovanim u endotelnim ćelijama, i to naročito u metaboličkim poremećajima vezanim za metabolizam glukoze, može se pretpostaviti da bi popravljanje ili reverzija metaboličkih alteracija u endotelnim ćelijama mogao biti jedan od novih tera-

pijskih pravaca u poboljšanju različitih parametara endotelne disfunkcije. Ovo je u saglasnosti sa činjenicom da brojni faktori rizika za pojavu različitih kardiovaskularnih oboljenja (hiperholesterolemija, hipertenzija, dislipidemija, dijabetes, gojaznost i starenje) dovode do specifičnih metaboličkih alteracija u endotelnim ćelijama, i na posletku do endotelne disfunkcije. Takođe je pokazana i povezanost promena metabolizma endotelnih ćelija i patološke angiogeneze, a sa tim u vezi i patološke migracije i proliferacije endotelnih ćelija u tkiva sa smanjenom perfuzijom i oksigenacijom, to jest u tkiva sa patološkim poremećajem metaboličkih signalnih mehanizama (30).

Uzimajući u obzir značaj i sveukupni doprinos promena metabolizma glukoze u endotelnim ćelijama u odnosu na endotelnu disfunkciju i patološku angiogenezu (4, 29, 30), nedavno je pokazano da farmakološka inhibicija glikolitičkog enzima 6-fosfofrukto-2-kinaza/fruktoza-2,6-bifosfataze-3 (PFKFB3) prouzrokuje inhibiciju patološke angiogeneze, što bi moglo predstavljati značajan pomak terapijskom pristupu poboljšanja vaskularne funkcije u različitim patološkim stanjima. Ovome doprinosi i nalaz da parcijalna i kratkotrajna redukcija glikolize antiglikolitičkom terapijom može biti dovoljna da prouzrokuje adekvatnu inhibiciju patološke angiogeneze, bez istovremene pojave sistemskih neželjenih efekata uzrokovanih kompletnom i trajnom blokadom ovog važnog metaboličkog procesa (30).

**Psihosocijalni činioci (stres /tip A ličnosti/) - Ateroskle-**

**Tabela 3.** Najznačajniji proangiogeni molekuli

Aktivatori plazminogena	<i>Plasminogen activators</i>
Angiopoetini	<i>Angiopoietins</i>
Angiotenzin II	<i>Angiotensin II</i>
CXC hemokini sa ELR motivom	<i>CXC chemokines with ELR motif</i>
Endotelini	<i>Endothelins</i>
Eritropoetin (EPO)	<i>Erythropoietin (EPO)</i>
E-selektin	<i>E-selectin</i>
Familija vaskularnih endotelnih faktora rasta (familija-VEGF)	<i>Family of vascular endothelial growth factors (VEGF-family)</i>
Familija fibroblastnih faktora rasta (familija-FGF)	<i>Family of fibroblast growth factors (FGF-family)</i>
Faktori rasta slični insulinu (IGFi)	<i>Insulin-like growth factors (IGFs)</i>
Integrini	<i>Integrins</i>
Interleukini	<i>Interleukins</i>
Inhibitor aktivatora plazminogena (IAP)	<i>Plasminogen activator inhibitor (IAP)</i>
Leptin	<i>Leptin</i>
Metaloproteinaze matriksa (MMP)	<i>Matrix metalloproteinases (MMPs)</i>
Azot monoksid (NO)	<i>Nitric oxide (NO)</i>
Trombocitni faktor rasta (PDGF)	<i>Platelet derived growth factor (PDGF)</i>
Rezistin	<i>Resistin</i>
Neuropeptid Y (NPY)	<i>Neuropeptide Y (NPY)</i>
Transformišući faktor rasta $\beta$ (TGF $\beta$ )	<i>Transforming growth factor <math>\beta</math> (TGF<math>\beta</math>)</i>
Tumorski faktor nekroze $\alpha$ (TNF $\alpha$ )	<i>Tumor necrosis factor <math>\alpha</math> (TNF<math>\alpha</math>)</i>
Urotenzin II	<i>Urotensin II</i>
Vaskularni ćelijski adhezivni molekul-1 (VCAM-1)	<i>Vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1)</i>
Vazoaktivni intestinalni peptid (VIP)	<i>Vasoactive intestinal peptide (VIP)</i>

Tabela 4. Najznačajniji antiangiogeni molekuli

Angiostatin	<i>Angiostatin</i>
Antitrombin III	<i>Antithrombin III</i>
Arestin	<i>Arrestin</i>
Endorepelin	<i>Endorepellin</i>
Endostatin	<i>Endostatin</i>
Fibulin	<i>Fibulin</i>
Fragment prolaktina	<i>Prolactin fragment</i>
Grelin	<i>Ghrelin</i>
Inhibitor aktivatora plazminogena (IAP)	<i>Plasminogen activator inhibitor (IAP)</i>
Interferon $\alpha$ (INF $\alpha$ )	<i>Interferon <math>\alpha</math> (INF<math>\alpha</math>)</i>
Interferon $\beta$ (INF $\beta$ )	<i>Interferon <math>\beta</math> (INF<math>\beta</math>)</i>
Kanstatin	<i>Canstatin</i>
Kolagen XVIII	<i>Collagen XVIII</i>
Metaloproteinaze matriksa (MMP)	<i>Matrix metalloproteinases (MMPs)</i>
Natriuretikički peptidi	<i>Natriuretic peptides</i>
Prolaktin	<i>Prolactin</i>
Somatostatin	<i>Somatostatin</i>
Tkivni inhibitori MMP	<i>Tissue inhibitors of MMP</i>
Trombocitni faktor-4	<i>Platelet factor-4</i>
Trombospondin-1	<i>Thrombospondin-1</i>
Trombospondin-2	<i>Thrombospondin-2</i>
Troponin-1	<i>Troponin-1</i>
Tumstatin	<i>Tumstatin</i>
Vaskulostatin	<i>Vasculostatin</i>
CXC hemokini bez ELR motiva	<i>CXC chemokines free of ELR motif</i>

roza i njene posledice (npr. infarkt miokarda) češći su u osoba nižeg društveno-ekonomskog statusa i nezaposlenih osoba (9). Te osobe zbog hroničnog emocionalnog stresa imaju veće lučenje kortizola uzrokovano neodgovarajućom aktivacijom hipotalamo-hipofizne osovine, zbog čega nastaje izrazito povećanje sistolnog krvnog pritiska, kao i povećanje koncentracije holesterola, TG i insulina u krvi (9, 10). Naime, već više decenija prevladava mišljenje da postoji jasan uticaj tipa ličnosti na razvoj ateroskleroze (9). Osobe tipa A (ambiciozne, agresivne, nestrpljive, prodorne, sklone radu i samopotvrđivanju) dva puta češće oboljevaju od ateroskleroze od osoba tipa B (ove osobe imaju suprotne karakteristike u odnosu na tip A) (9, 14). Psihosocijalni faktori i ponašanje, koji rezultuju pojavom hroničnog mikrostroma, anksioznosti i depresije, dovode do narušavanja ravnoteže između simpatikusnog i parasimpatikusnog nervnog sistema, pa nastaju nagle oscilacije arterijskog pritiska i rezistencija na insulin, koje mogu da izazovu endotelnu disfunkciju (9). Pokazano je da postoji obrnuta korelacija između nekih aterogenih faktora (centralne gojaznosti i fibrinogena) i socioekonomskog statusa (9, 24).

**Upotreba određenih lekova** - Oralna kontracepcijska sredstva i hormonska supstitucijska terapija povećavaju rizik za nastanak koronarne bolesti (5-7, 14, 16, 20, 21). S druge strane, kada je reč o farmakološkom pristupu endotelnoj disfunkciji i njenim posledicama, danas je prihvaćen konsenzus da ne postoji uvek vidljiva i direktna korelacija između različitih terapijskih opcija i popravljivanja endotelne disfunkcije, već da se radi o kompleksnim transdukcionim procesima i vezama između

brojnih celularnih i subcelularnih ciljnih mesta vezivanja farmakološki aktivnih supstanci. Ovo se poklapa sa dosadašnjim nalazima da postignuto poboljšanje endotelne disfunkcije primenom određenih lekova nije uvek i održivo, niti uvek postoji jasna korelacija između krajnjeg kliničkog ishoda primenjene terapije i reverzije endotelne disfunkcije. Smatra se da je jedan od uzroka za ovakve kliničke nedoumice još uvek nedovoljno poznavanje pleiotropnih mehanizama dejstva lekova za koje je pokazano da popravljaju endotelnu disfunkciju, kakvi su, na primer, statini, ACE inhibitori, blokatori angiotenzinskih AT1 receptora, tiazolidindioni, i druge farmakološki aktivne supstance, čiji se mehanizmi dejstva u ovoj oblasti još uvek ispituju (30).

**Prekomeran unos industrijski proizvedenih trans izomera nezasićenih masnih kiselina** - Do porasta nivoa serumskog holesterola, pored unosa samog holesterola i određenih zasićenih masnih kiselina dugog lanca (laurinska, miristinska i palmitinska kiselina), posebno dovode industrijski proizvedeni *trans* izomeri nezasićenih masnih kiselina, koji su u tom pogledu i daleko potentniji (5). Zbog toga se danas u dozvoljen unos ukupnih zasićenih masnih kiselina, koji bi trebalo da iznosi manje od 7% celokupnog dnevnog energetskeg unosa, uračunava i količina industrijski proizvedenih *trans* izomera nezasićenih masnih kiselina, čiji je prihvatljiv unos manji od 1% celokupnog energetskeg unosa (31).

Povećan unos *trans* izomera povezan je sa povećanim rizikom za nastanak ateroskleroze (5, 31). *Trans* izomeri dovode do povećanja UH, LDL, TG, Lp(a), a snižava-



ju HDL. Ustanovljeno je da imaju i druge štetne efekte (nepovoljno utiču na rast i razvoj odojčadi i male dece, kao i na hemostazne mehanizme, ubrzavaju endotelnu disfunkciju, olakšavaju nastanak insulinske rezistencije i povećavaju rizik za nastanak šećerne bolesti tip 2). Ovi izomeri se nalaze u mastima dobijenim postupkom delimične hidrogenizacije biljnih i ribljih ulja (31).

Najveće količine *trans* izomera nalaze se u margarinima (posebno tvrdim margarinima), u svim proizvodima na bazi margarina, u raznim prelivima i premazima, i što je naročito značajno, u biljnim mastima i ribljim uljima čvrste konzistencije, a takve masti se baš najčešće koriste prilikom pripremanja brze hrane, raznih vrsta peciva i konditorskih proizvoda (31).

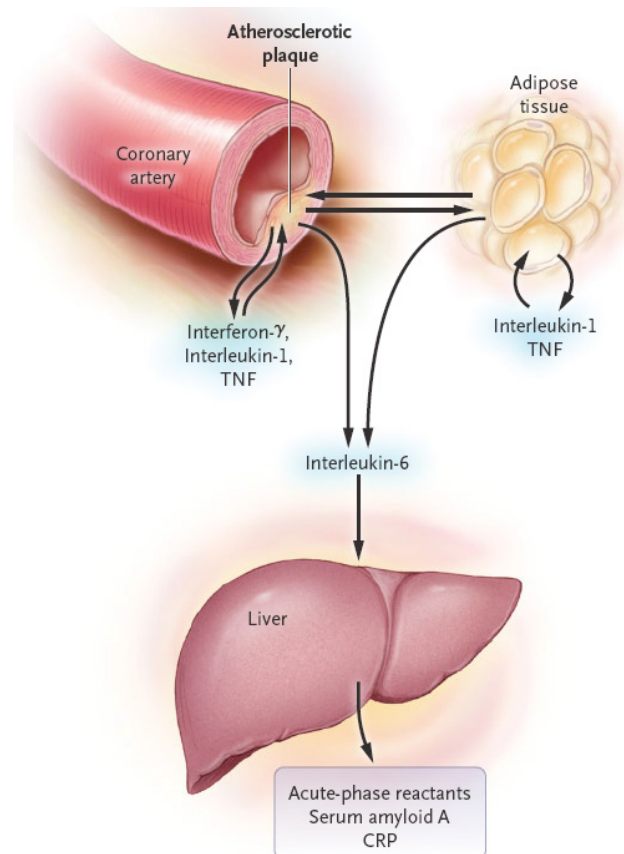
**Zapaljenje** - Zapaljenje postoji tokom svih stadijuma aterosogeneze i blisko je povezano sa stvaranjem i rupturom ateromatozne ploče (1, 3, 22, 29). S tim u vezi, procena sistemskog inflamacijskog statusa postaje značajna u određivanju rizika za nastanak ateroskleroze (3, 26, 28). Iako je veći broj markera sistemskog zapaljenja u korelaciji sa povećanim rizikom za nastanak ISB (interleukin-6 /IL-6/, ćelijski adhezivni molekul-1 /ICAM-1, eng. *intercellular adhesion molecule-1*, ligand CD40, i dr.), kao najjeftiniji i najosetljiviji se pokazao C-reaktivni protein (CRP) (7, 32). CRP je protein reakcije akutne faze zapaljenja, koji se sintetiše u jetri. Kada se stvara lokalno unutar aterosklerozno izmenjene intime, tada takođe može da reguliše lokalnu adheziju endotelnih ćelija i trombocita (2). Mnogo značajnije je to što snažno i nezavisno predskazuje rizik za nastanak infarkta miokarda, moždanog udara, bolesti perifernih arterija i nagle srčane smrti, čak i među naizgled zdravim ljudima (6). Iako nema direktnog dokaza da sniženje CRP umanjuje rizik za nastanak kardiovaskularnih bolesti, interesantno je da prestanak pušenja cigareta, gubitak telesne težine i vežbanje redukuju nivo CRP (7).

Sve je više dokaza koji ukazuju na povezanost hroničnih autoimunskih inflamacijskih bolesti sa ubrzanim procesom razvoja ateroskleroze, kao i generalno povećanim kardiovaskularnim morbiditetom i mortalitetom. Ovo je posledica brojnih nalaza u kojima se nastanak i progresija ateroskleroze sve više posmatra kao inflamacijski proces i dovodi u direktnu korelaciju sa patogenetskim mehanizmima od značaja za napredovanje hroničnih autoimunskih inflamacijskih bolesti. Iako je u ovom kontekstu reumatoidni artritis najviše proučavan, sve je veći broj pozitivnih pokazatelja za povećani kardiovaskularni rizik kod pacijenata sa sistemskim lupusom eritematozusom (SLE), seronegativnim spondiloartropatijama, psorijazom i inflamacijom debelog creva. S tim u vezi, endotelna disfunkcija se kod osoba koje pate od hroničnih inflamacijskih bolesti često može identifikovati u ranim fazama razvoja bolesti. Stoga se danas smatra da se mehanizmi koji povezuju sistemsku inflamacijska oboljenja i aterosklerozu možda najbolje

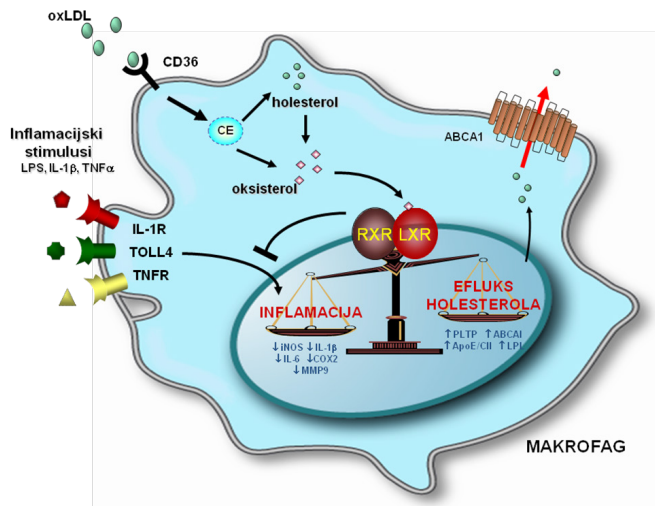
moгу razumeti upravo na nivou endotelnih ćelija (30).

Pojačana produkcija TNF $\alpha$  i drugih inflamacijskih citokina direktno doprinosi razvoju endotelne disfunkcije i posledičnoj aterosklerozi. Naime, utvrđeno je da TNF $\alpha$  indukuje povećanu ekspresiju adhezivnih molekula sa sledstvenim privlačenjem cirkulišućih imunskih ćelija prema ateromatoznom plaku, smanjuje biološku raspoloživost azot monoksid (NO) sintaze, pojačava oksidacijski stres i apoptozu endotelnih ćelija i negativno utiče na funkciju i broj endotelnih progenitorskih ćelija. Sa druge strane, za inhibitore TNF $\alpha$  je pokazano da redukuju serumski nivo, ne samo TNF $\alpha$ , već i drugih markera inflamacije (CRP i IL-6). Uz to, ovi inhibitori stimulišu povećanu ekspresiju eNOS. Stoga se u ovom trenutku sa velikom sigurnošću pretpostavlja da bi farmakološki aktivne supstance usmerene protiv inflamacijskog dejstva TNF $\alpha$  (infliksimab, etanercept i adalimumab) mogle u značajnoj meri redukovati rizik za nastanak endotelne disfunkcije i pridruženih kardiovaskularnih oboljenja kod pacijenata sa hroničnim sistemskim inflamacijskim bolestima (30).

**Hronična infekcija** - Pretpostavlja se da bi mikroorganizmi (*Chlamydia pneumoniae*, *Cytomegalovirus* i *Herpes simplex virus*) delovali neposrednom aktivacijom endotela, podstičući lučenje citokina i ekspresiju adhezivnih molekula, kao i oksidaciju LDL (1, 3). Moguće je, takođe, i posredno pokretanje sistemske reakcije organizma na infekciju, koje na različite načine može oštetiti endotel



**Slika 5.** Sistemski inflamacijski markeri u aterosklerozi  
(Izvor: <http://slideplayer.com/slide/8247109/>)



Slika 6. Odgovor makrofaga na inflamacijske stimulse

krvnog suda (3). *Chlamydia pneumoniae* je pronađena u mnogim ateroskleroznim plakovima. Međutim, uzročna veza između infekcije i ateroskleroze nije dokazana (1, 3, 7). Uz to, rezultati istraživanja skorijeg datuma ukazuju na direktnu povezanost poremećaja mehaničke funkcije endotelne ćelije i povećane mikrovaskularne propustljivosti sa patogenezi disfunkcije različitih organa prouzrokovanom infektivnim agensima. Tako je pokazano da povećana mikrovaskularna propustljivost izazvana kompromitovanom mehaničkom funkcijom endotelne barijere ima važnu ulogu u patogenezi i progresiji brojnih infektivnih sindroma (sepsa, akutna povreda pluća, denga hemoragijska groznica, hemoragijska groznica virusnog porekla, ili, na primer, plućni sindrom povezan sa *hantavirus* infekcijom). U fiziološkim uslovima, polupropustljivi sloj endotelne ćelije omogućava ograničeni prenos različitih materija iz krvi u tkivo zida krvnog suda. Međutim, u patološkim uslovima, nekontrolisana permeabilnost endotelne ćelije rezultuje povećanom propustljivošću za molekule proteina i vode, što dovodi do stvaranja paracelularnog edema. Smatra se da je ovaj proces delimično stimulisan postojanjem infektivnog procesa u organizmu. Stoga se pretpostavlja da bi jedan od mogućih novih pravaca u popravljaju endotelne disfunkcije mogao biti usmeren na osmišljavanje terapijskih strategija za ograničavanje propustljivosti endotelne ćelije prouzrokovane infektivnim agensima, čime bi se poboljšala prevencija, a u isto vreme redukovala dalja oštećenja i gubitak funkcije različitih organa (30).

Uzimajući u obzir činjenicu da se radi o relativno novijem pristupu u popravljaju funkcije endotela, rezultati iz ove naučne oblasti predominantno dolaze iz prekliničkih istraživanja u kojima su korišćeni različiti modeli infektivnih bolesti. Od ispitivanih farmakološki aktivnih supstanci sa izraženim potencijalom za jačanje endotelne barijere svakako treba pomenuti antagoniste tipa 2 vaskularnog endotelne ćelije faktora rasta (VEGFR2/Src), agoniste sfingozin-1-fosfata, fibrinopeptid Bb, slit2N, secinH3, agoniste angiotenzin-1/Tie2, antagoniste angiotenzin-2, statine, atrijske

natriuretski peptid, kao i mezenhimalne stromalne (stem) ćelije. S obzirom na to da različite virusne infekcije mogu prouzrokovati poremećaj funkcije endotelne ćelije, terapijske opcije usmerene prema endotelu kao ciljnom mestu dejstva, potencijalno mogu imati široki opseg upotrebe u prevenciji i dopunskom tretmanu virusnih infekcija, a time i ograničavanju oštećenja ciljnih tkiva i organa. Ipak, uzimajući u obzir brojna ograničenja eksperimentalnih modela, neophodno je sprovođenje adekvatno dizajniranih kliničkih studija sa ciljem utvrđivanja da li strategija stabilizacije vaskularnog endotela zaista može biti efikasna u redukcivanju mortaliteta i morbiditeta povezanih sa endotelnom disfunkcijom uzrokovanom infektivnim procesom (30).

**Hipertrofija leve komore** - Hipertrofija leve komore je važan pokazatelj preteče smrti izazvane kardiovaskularnim oboljenjem (7, 22).

### NOVI FAKTORI RIZIKA

**Hiperhomocisteinemija** - Klinička i epidemiološka istraživanja su pokazala naglašenu povezanost između nivoa ukupnog serumskog homocisteina i bolesti koronarnih i perifernih arterija, moždanog udara i venske tromboze (2, 7, 9). Povišene vrednosti homocisteina mogu biti uzrokovane smanjenim unosom folata i vitamina B, mada još uvek nije procenjeno da li bi unos tih supstanci umanjio incidenciju kardiovaskularnih bolesti (7). Pokazano je, takođe, da homocistein povećava oksidacijski stres, izaziva endotelnu disfunkciju i oštećenje vaskularnog tkiva, pojačava inflamaciju, dovodi do proliferacije VGMĆ i olakšava nastanak tromboze (7, 9). U *in vitro* uslovima utvrđena je smanjena sinteza DNK u endotelne ćelijama izloženim homocisteinu, kao i njihova smanjena proliferacija (9). Homocistein u kulturi ćelija povećava ćelijski i vanćelijski holesterol (7, 9). Postoje mnogi dokazi da visok nivo homocisteina u krvi nagoveštava moždani udar (2, 7, 9).

Povećana koncentracija homocisteina u plazmi posledica je naslednih ili stečenih metaboličkih poremećaja (2, 7, 9). Normalna koncentracija ukupnog homocisteina u plazmi iznosi 5-15  $\mu\text{mol/L}$ . Uočeno je da koncentracije na gornjoj granici normale ili blago povišene (15-30  $\mu\text{mol/L}$ ) koje se nalaze u 5-7% opšte populacije deluju aterogeno, što se ispoljava ranom pojavom ISB, kao i arterijskim i venskim tromboembolijama (7, 9). Naime, oksidacijom homocisteina u homocistin oslobađa se  $\text{O}_2^-$ , od kojeg nastaju ostali slobodni kiseonički radikali koji svojim dejstvima učestvuju u patogenezi ateroskleroze (9). Uz to, metabolički produkti homocisteina sulfuriraju LDL, koji na taj način postaje aterogen (7, 9).

Mutacije gena koji nose informaciju za sintezu enzima važnih za metabolizam homocisteina uzrokuju nasledne hiperhomocisteinemije (2, 7, 9). Kod homozigo-

ta (izuzetno teška hiperhomocisteinemija veća od 100  $\mu\text{mol/L}$ ) dolazi do prerane teške ateroskleroze i razvojnih anomalija (ektopija očnog sočiva, poremećaji kostura). Kliničke manifestacije su rane neurološke komplikacije i arterijske i venske tromboze (7, 9). Heterozigoti (blaga hiperhomocisteinemija) imaju povećan rizik za nastanak ateroskleroze (prerana ISB) (2, 7, 9). Stečene blage hiperhomocisteinemije nastaju usled deficita vitamina, hronične bubrežne insuficijencije, hipotireoze, pušenja cigareta (pušenje ometa sintezu piridoksalfosfata), zloćudnih tumora (neki od njih ne mogu da metabolišu homocistein), uzimanja lekova (npr. antagonista folne kiseline) (7, 9).

**Tabela 5.** Moguća dejstva homocisteina u aterotrombozi

<b>Efekti na endotel</b>	Citotoksično oštećenje pri većim koncentracijama Poremećaj sinteze prostaciklina Poremećaj produkcije hemokina Promene posredovane adhezivnim molekulima Povećano stvaranje kolagena
<b>Efekti na trombocite i faktore koagulacije</b>	Povećana sinteza tromboksana $B_2$ Povećana koncentracija tromboksana $A_2$ Povećanje adhezije i agregacije trombocita Smanjen životni vek trombocita Aktivacija faktora XII Snižena koncentracija antitrombina III Aktivacija faktora V Smanjena aktivnost proteina C Inaktivacija trombomodulina ili njegovih produkata Povećan afinitet lipoproteina (a) za fibrin koji je modifikovan plazminom Inhibicija fon Vilebrandovog (von Willebrand) faktora Blokada vezivanja t-PA za endotelne ćelije

**Genetske mutacije** - Pojava ateroskleroze je povezana sa većom učestalošću mutacija gena HLA kompleksa, Gm lokusa i alela sistema krvnih grupa (7, 33).



**Slika 7.** Kliničke manifestacije nasledne hiperhomocisteinemije a), c) i d) poremećaji razvoja skeleta; b) ektopija očnog sočiva (Izvor: <http://sh.wikipedia.org/wiki/hiperhomocisteinemija>)

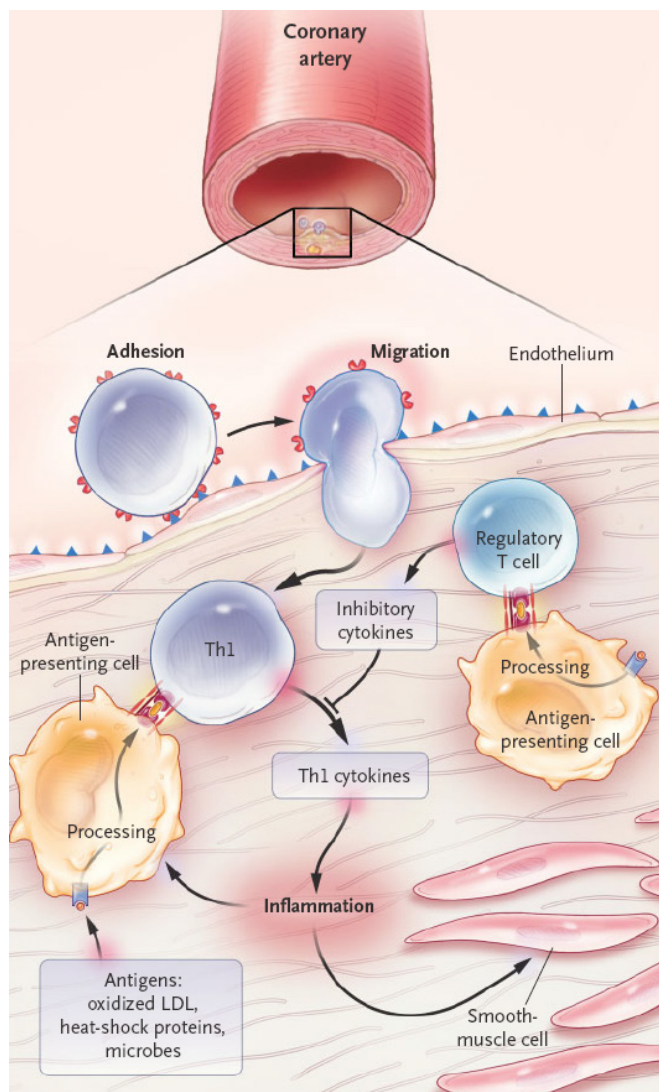
**Loš kvalitet vode za piće** - Voda bogata natrijumom ili nepovoljan odnos kalcijuma i magnezijuma u korist kalcijuma, uz prisustvo drugih faktora rizika, naročito masnih materija u krvi, dugotrajnom upotrebom dovodi do hipertenzije, remodelovanja i otvrdnuća krvnih sudova, oštećenja intime, kontrakcija medije, kao i rupture postojećih ateroskleroznih plakova (7).

**Faktori koji utiču na hemostazu** - Povišene vrednosti inhibitora aktivatora plazminogena-1 (PAI-1) i još nekoliko markera hemostazne i/ili fibrinolitičke aktivnosti predstavljaju bitne prognostičke faktore glavnih ateroskleroznih događaja, uključujući infarkt miokarda i moždani udar (7).

**Imunski odgovor zida krvnog suda** - Homeokineza krvnih sudova različitih organa i organskih sistema u direktnoj je korelaciji sa fiziološkim ili patološkim stanjem morfološkog i funkcionalnog integriteta vaskularnih endotelnih ćelija (30). Ateroskleroza češće nastaje nakon presađivanja organa, verovatno zato što dolazi do aktivacije endotela i makrofaga delovanjem IFN $\gamma$  kojeg proizvode T limfociti (28).

Brojne kliničke studije su pokazale da regulatorne T ćelije mogu imati značajnu ulogu u ishodu transplantacije matičnih ćelija i solidnih organa u ljudi. Međutim, mehanizmi kojima regulatorni T limfociti inhibiraju aloreaktivnost i indukuju transplantacijsku toleranciju nisu dovoljno poznati. Može se uopšteno reći da regulatorni T limfociti ostvaruju svoj modulatorni efekat na konvencionalne T limfocite posredstvom direktnih međućelijskih interakcija, pomoću citokina ili indirektno putem modulacije antigen prezentujućih ćelija (34). U cilju sprečavanja neželjenih transplantacijskih reakcija koriste se brojni imunosupresivni lekovi, koji, nažalost, nisu u potpunosti efikasni da ove reakcije spreče. Takođe, dugotrajna primena imunosupresivne terapije može imati i štetne efekte, što se manifestuje infekcijama ili pojavom maligniteta. S tim u vezi, idealna terapijska intervencija nakon transplantacije solidnih organa ili matičnih ćelija podrazumeva indukciju specifične tolerancije, odnosno odsustvo reaktivnosti na aloantigene transplantata ili zdravog tkiva domaćina bez primene imunosupresivnih lekova. Pri tome je neophodno da imunski odgovor primaoca prema drugim antigenima (tumorske ćelije i patogeni mikroorganizmi) bude očuvan. U tom kontekstu, terapijska primena regulatornih T limfocita bi mogla zadovoljiti gore navedene kriterijume, s obzirom da je u nekoliko animalnih modela pokazana njihova efikasnost u indukciji tolerancije prema aloantigenima. Takođe, zanimljivi su noviji rezultati o uticaju epigenetske terapije na regulatorne T limfocite. Ova terapija se bazira na primeni lekova koji menjaju gensku ekspresiju, delujući na hromozomsku DNK ili proteine koji su povezani sa DNK. U tom kontekstu, inhibitori DNK metilacije ili inhibitori histonske deacetilaze indukuju stvaranje regulatornih T limfocita sa





**Slika 8.** Interakcije makrofaga i T limfocita u aterosklerozi  
(Izvor: <https://www.nature.com/articles/ni.2001>)

supresorskom aktivnošću, kako u ljudi, tako i u eksperimentalnih životinja. Ovi nalazi otvaraju nove farmakološke pravce u cilju terapijske indukcije regulatornih T ćelija. Stoga je izučavanje mehanizama delovanja imunosupresivnih lekova na funkcije regulatornih T limfocita bitno pri njihovom odabiru (samostalno ili u kombinaciji), pri čemu se prioriteti daju onima koji povećavaju ili ne menjaju supresorsku aktivnost regulatornih T limfocita (34).

## ZAKLJUČAK

Uprkos neprekidnom ovladavanju biomedicinskim znanjima i tehnikama, naučnici su još uvek daleko od potpunog razumevanja etiopatogeneze ateroskleroze. Stoga je neophodno efikasno preduzimanje mera za suzbijanje ove bolesti i njenih posledica. U tom smislu, primarne preventivne mere podrazumevaju utvrđivanje, otklanjanje i lečenje faktora rizika u opštoj populaciji pre pojave simptoma bolesti, dok se sekundarna prevencija odnosi na otklanjanje ili smanjivanje naknadnog rizika kod bolesnika koji su već imali ili imaju simptome ishemijske.

## NAPOMENA

Ovaj rad je finansiran sredstvima iz projekta broj 175015 Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije.

## LITERATURA

- Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
- Owens CD, Gasper WJ. Blood vessel and lymphatic disorders. In: Mc Phee SJ, Papadakis MA, eds. *Current Medical Diagnosis and Treatment*. New York, Mc Graw Hill Companies, 2016, 468-94.
- Vučević D, Radak Đ, Radosavljević T, Mladenović D, Milovanović I. Zapaljenjski proces u aterogenezi: nove činjenice o starom plamenu. *Med Pregl* 2012;65:388-95.
- Vučević D, Radak Đ, Milovanović I, Radosavljević T, Mladenović D. Patofiziološki mehanizmi angiogeneze u aterogenezi. *Med Pregl* 2013;66:297-306.
- Vučević D, Đorđević D, Stanojević M, Jorgačević B, Đorović D, Radak Đ, i sar. Hiperholesterolemije: mehanizmi nastanka i patofiziološke implikacije. *Med Istraživ* 2016;50(2):30-43.
- Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse, Odbor za lipide Endokrinološke sekcije Srpskog lekarskog društva, Udruženje za aterosklerozu Srbije, Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje lipidskih poremećaja. Agencija za akreditaciju zdravstvenih ustanova Srbije, Beograd, 2012.
- Đurić D, uredn. Ateroskleroza-faktori rizika, patogeneza, terapija, prevencija. Društvo fiziologa Srbije, Beograd, 2005.
- Vučević D, Radosavljević T, Trbović A, Stanković M. Starenje. U: Pešić BČ, uredn. *Patofiziologija: mehanizmi poremećaja zdravlja - prvi deo*. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, 2015, 61-75.
- Vučević D, Ilijevski N, Radak Đ, Đorđević-Denić G. Patološka dinamika cerebralne ishemijske. Medicinski fakultet u Beogradu, Mladost biro, Beograd, 2006.
- Wang X. Cholesterol levels and risk of hemorrhagic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2013;44:1833-9.
- Santos RD. What is new in familial hypercholesterolemia? *Curr Opin Lipidol* 2014;25:183-8.
- Rached FH. An overview of the new frontiers in the treatment of atherogenic dyslipidemias. *Clin Pharmacol Ther* 2014;96:57-63.
- Sinderman AD. The severe hypercholesterolemia phenotype: clinical diagnosis, management and emerging therapies. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1935-47.
- Stone NJ. Treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk in adults: synopsis of the 2013 American College of Cardiology /American Heart Association Cholesterol Guideline. *Ann Intern Med* 2014;160:339-43.
- Wilkins JT. Coronary heart disease risks associated with high levels of HDL cholesterol. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e000519.
- Ridker PM. LDL cholesterol: controversies and future therapeutic directions. *Lancet* 2014; 384:607-17.
- Rees K. „Mediterranean“ dietary pattern for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 8:CD009825.
- Rader DJ. HDL and cardiovascular disease. *Lancet* 2014;384:618-25.
- Nordestgaard BG. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet* 2014;384:626-35.
- Vučević D, Pešić BČ. Stečeni poremećaji metabolizma masti. U: Pešić BČ, uredn. *Patofiziologija: mehanizmi poremećaja zdravlja - prvi deo*.

- Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, 2015, 425-33.
21. Manojlović D. Klinička klasifikacija i sindromi hiperlipoproteinemija. U: Manojlović D, uredn. Poremećaji metabolizma lipida. NEX Hemoform DD, Vršac, 1992, 15-30.
  22. Vučević D, Jorgačević B, Radosavljević T, Radak Đ, Kovačević D. Povezanost insulinske rezistencije i poremećaja kardiovaskularnog sistema. *Med Istraživ* 2015;49:5-15.
  23. Iantorno M, Campia U, Di Daniele N, Nisticó S, Forleo GB, Cardillo C. Obesity, inflammation and endothelial dysfunction. *J Biol Regul Homeost Agents* 2014;28:169-76.
  24. Harris MF. The metabolic syndrome. *Aust Fam Physician* 2013;42:524-7.
  25. Gaggini M, Morelli M, Buzzigoli E, DeFronzo RA, Bugianesi E, Gastaldelli A. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease. *Nutrients* 2013;5:1544-60.
  26. Jackson KG, Poppitt SD, Minihane AM. Postprandial lipemia and cardiovascular disease risk: interrelationships between dietary, physiological and genetic determinants. *Atherosclerosis* 2012;220:22-33.
  27. Mazić S. Vežbanje je lek. *Med Podmladak* 2016;67(2):1-4.
  28. Frostegård J. Immune mechanisms in atherosclerosis, especially in diabetes type 2. *Front Endocrinol* 2013;4:162-72.
  29. Vučević D, Jorgačević B, Đorđević D, Radak Đ, Radosavljević M, Lalić D. Dijabetska vaskularna bolest-ćelijski i molekularni pristup. *Med Istraživ* 2017;51(1):18-30.
  30. Radenković M, Stojanović M, Prostran M. Nova saznanja u farmakologiji endotelne disfunkcije. *Med Istraživ* 2015;49(2):18-22.
  31. Jorgačević B. Patofiziološki aspekt metaboličkog sindroma. Završni specijalistički akademski rad, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, 2014.
  32. Song Z. Crucial role of CD40 signaling in vascular wall cells in neointimal formation and vascular remodeling after vascular interventions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;32:50-64.
  33. Di Taranto MD. Altered expression of inflammation-related genes in human carotid atherosclerotic plaques. *Atherosclerosis* 2012;220(1):93-101.
  34. Vučević D, Čolić M. Regulatorni T limfociti: razvoj, funkcije i klinički značaj. Beograd, SANU, 2012.