

PATOGENETSKI ASPEKTI ATEROSKLEROZE

Mirjana Bakić

Ateroskleroza je hronična bolest sa progresivnim tokom čiji razvoj praktično počinje od rođenja. Osnovni supstrat aterosklerotske lezije je deponovanje lipida u intimu krvnog suda, što dovodi do postupnog suženja i otežanog protoka krvi kroz tkiva. Kliničke manifestacije aterosklerotskog procesa su brojne i pre svega zavise od stepena suženja i brzine nastanka stenozе. Najčešće kliničke manifestacije su posledica rupturе aterosklerotskog plaka što aktivira proces trombogeneze i dovodi do razvoja začepljenja krvnih sudova. Uklanjanje faktora rizika, kao što su gojaznost, hiperlipidemija, hipertenzija, dovodi do popravljavanja endotelne disfunkcije i usporavanja patogeneze aterosklerotskog plaka. *Acta Medica Medianae 2007;46(1):25-29.*

Ključne reči: ateroskleroza, faktori rizika, evolucija plaka

Kontakt: Mirjana Bakić
18000 Niš, Srbija
Tel.: 018/253-666
E-mail: nbakic@eunet.yu

Uvod

Ateroskleroza je difuzno oboljenje arterijskih krvnih sudova koje zahvata sva vaskularna korita i karakteriše se zadebljanjem i otvrdnućem arterijskog zida.

Primarno nastaje u intimi abdominalne aorte, njenim velikim i širokim ograncima, arterijama za donje ekstremitete, kao i koronarnim i cerebralnim arterijama. Karakteriše se akumulacijom ekstracelularnih i intracelularnih lipida, monocitno/makrofagnom infiltracijom, formiranjem penastih ćelija, proliferacijom glatkih mišićnih ćelija i akumulacijom vezivno-tkivnih proteina.

Klinički se ateroskleroza može manifestovati kao: koronarna bolest srca (angina pectoris, infarkt, nagla srčana smrt); cerebrovaskularna bolest (prolazni ishemični ataci- TIA, šlog); periferna vaskularna bolest (intermitentne klaudikacije, gangrena).

Faktori koji podstiču aterogenezu

Ateroskleroza je kompleksna bolest sa brojnim predisponirajućim faktorima koje zovemo faktorima rizika. Sve faktore rizika za aterosklerozu delimo na promenjive i nepromenjive. Najnovija istraživanja su pokazala da pored klasičnih faktora rizika, od kojih su najznačajniji dislipidemija, hipertenzija, konzumiranje cigareta i dijabetes, postoje i netradicionalni faktori rizika, koji podrazumevaju povišeni oksidativni stres, endotelnu disfunkciju i inflamaciju.

Uprkos tome što u patogenezi ateroskleroze učestvuje veliki broj patogenetskih faktora i dalje se centralna uloga pripisuje poremećajima

lipida, za koje je dokazano da predstavljaju glavni katalizator aterosklerotskog procesa (1).

Dislipidemija je poremećaj metabolizma masti. Rezultira poremećajem koncentracije pojedinih lipida (hiperlipidemija, hiperholesterolemija, hiperlipoproteinemija). Hiperlipidemija je glavni uzrok ateroskleroze i bolesti udruženih sa njom, kardiovaskularnih bolesti, ishemične cerebrovaskularne bolesti i periferne vaskularne bolesti. Najbitniji faktori rizika za aterosklerozu su povišeni LDL, smanjeni HDL, konzumiranje cigareta, hipertenzija, tip II diabetes mellitus, starost, porodična anamneza za kardiovaskularne bolesti kod rođaka u prvoj liniji (muškarci mlađi od 55 godina, žene mlađe od 65 godina)(1,2).

Prva veza holesterola i ateroskleroze utvrđena je 1841. godine, kada je Vogel pokazao prisustvo holesterola u aterosklerotskom plaku, da bi 1884. godine Carl Von Rokitanski izneo trombogenu teoriju, a 1856. godine Virchow teoriju odgovora na oštećenje endotela, koja smatra da je povreda endotela osnov za kasniju inflamaciju i ćelijsku proliferaciju. Anitschkov i Chalotov su 1913. godine pokazali da ishrana bogata holesterolom izaziva aterosklerotske promene, a Goldstein i Brown identifikovali su LDL čestice kao glavne aterogene lipoproteine.

Brojne studije su pokazale ključnu ulogu lipida u aterogenezi, odnosno da je rizik od kardiovaskularnih bolesti značajno manji ukoliko je LDL niži od 4,2 mmol/l, čak i u prisustvu ostalih faktora rizika. Kombinacija faktora rizika povećava mogućnost nastanka disfunkcije endotela i incidencu infarkta miokarda (3,4).

Holesterol je sastavni deo ćelijske membrane i ima važnu ulogu u nastanku steroidnih hormona. Organizam dobija holesterol na dva načina: biosintezom holesterola u jetri ili unosom hrane. Ako se u organizam unosi više holesterola doći će do smanjene sinteze u jetri. Ostale ćelije ne mogu sintetisati holesterol de novo, ne-

go ga dobijaju iz plazme. U telesnim tečnostima, holesterol se prenosi lipoproteinima – hilomikroni, lipoproteini niske gustine (LDL) i lipoproteini visoke gustine /HDL). Hilomikroni transportuju trigliceride, holesterol i ostale lipide iz hrane do jetre i masnog tkiva. Lipoproteini niske gustine prenose holesterol (koji je esterifikovan oleatom) do perifernog tkiva, a lipoproteini visoke gustine prenose holesterol od perifernog tkiva prema jetri. Kako periferne ćelije ne mogu sintetisati holesterol, njihov glavni izvor holesterola jesu LDL čestice. Mehanizam preuzimanja holesterola iz LDL obavlja se pomoću LDL receptora koji se nalazi na površini ćelije. LDL se veže za specifični receptor te dolazi do internalizacije, tj. LDL se endocitozom prebacuje u citosol i to u obliku endocitnog mehurića. On se stapa s lizozomima, a enzimi lizozoma razgrađuju LDL na sastavne aminokiseline dok se holesterol oslobađa za potrebe ćelije. Oslobođeni, neestricirani holesterol može se upotrebiti za biosintezu membrana ili, ako nije trenutno potreban, može se ponovno esterifikovati i deponovati u ćeliju dok ne zatreba.

Porodična hiperholesterolemija posledica je mutacije samo u jednom lokusu, usled čega je poremećena ekspresija LDL receptora. Kod homozigota, javlja se potpuna afunkcionalnost LDL receptora pa oni vrlo brzo umiru od fulminantnog razvoja ateroskleroze, dok kod heterozigota, jedna polovina su afunkcionalni LDL receptori. Kako LDL receptori nemaju normalnu funkciju, nakupljaju se u krvotoku, kao i holesterol, što je povezano s njihovim odlaganjem u zidu krvnog suda i nastankom ateroskleroze.

Lipoproteini velike gustine (HDL) imaju dokazano zaštitno delovanje. Osnova tog delovanja je inverzni transport holesterola – transport holesterola iz perifernih tkiva prema jetri. HDL-čestice nose i antioksidativne enzime (PAF-acetilhidrolazu i paraoksinazu) koji razgrađuju oksidovane LDL-čestice i neutrališu njihov proinflatorni efekat. Osim toga, sprečavaju i ekspresiju određenih adhezivnih molekula (vascular cell adhesive molecule 1 - VCAM-1) (3).

Hipertrigliceridemija dovodi do promene strukture ćelijskih membrana i aktiviranja adenil ciklaze sa nastankom oksidativnog stresa u endotelnim ćelijama, monocitima i limfocitima. Takođe se stimuliše agregacija i adhezija trombocita kao i proliferacija glatkomišićnih ćelija.

Nezavistan faktor za nastanak ateroskleroze je i povišena koncentracija Lp(a) u krvnoj plazmi kao posledica povećane oksidacije i lakog prodiranja ovog malog lipoproteina u intimu krvnog suda.

Korekcija hiperlipidemije je istovremeno prevencija i lečenje ateroskleroze i njenih posledica. Terapija hiperlipidemije smanjuje smrtnost od kardiovaskularnih bolesti za 30-40% i smanjuje incidencu nefatalnih kardiovaskularnih događaja (1,3).

Pored hiperlipidemije, hipertenzija je drugi važan faktor rizika za aterogenezu. Kod mnogih hipertenzivnih bolesnika postoji aktivacija sistema renin-angiotenzin (RAS). Aktivacija ovog sistema sa formiranjem angiotenzina II (AT II) i

sledstvenom aktivacijom AT II receptora, uglavnom tipa AT I, uključena je u proces aterogeneze. Angiotenzin II povećava ekspresiju inflamatornih faktora kao što su P-selektin i monocit chemo-attractant protein-1 (MCP-1), koji regulišu adheziju monocita i drugih inflamatornih ćelija. On takođe povećava preuzimanje oksidisanog lipo-proteina male gustine (ox-LDL) i biosintezu holesterola u makrofagima, prevodeći ih u pnušave ćelije; povećava aktivnost gena za LOX-1 u kulturi koronarnog endotela, dovodi do povećanja apoptoze u humanim endotelnim ćelijama, aktivnosti nikotinamid adenin dinukleotid fosfat (NADPH) oksidaze u makrofagima, a NADPH oksidaza povećava oksidativni stres. Mehanički stres zida krvnog suda je glavna karakteristika arterijske hipertenzije koja dovodi do aktivacije NADPH oksidaze u glatkomišićnim ćelijama i posledičnog porasta oksidativnog stresa.

Hipertenzija i hiperlipidemija, kao najznačajniji faktori rizika za koronarnu bolest, često su udruženi kod velikog broja bolesnika. Studije su pokazale da AT II i ox-LDL ne deluju nezavisno u procesu aterogeneze. Zajednička svojstva ogleđaju se u tome da oba faktora dovode do formiranja i oslobađanja slobodnih radikala, razgradnje ili smanjenja ekspresije endotelne azot oksid sintetaze, što utiče na smanjenje endotelno zavisne vazodilatacije. Ujedno, izazivaju aktivaciju redoks senzitivne transkripcije nuklearnog faktora kappa-B (NF-kB) i ispoljavaju proinflatorna svojstva (izazivaju ekspresiju adhezivnih molekula i citokina, ushodnu regulaciju gena za monocitni hemoatraktantni protein-1 i indukuju monocitnu adheziju i apoptozu.

Eksperimentalne studije su pokazale da hiperlipidemija povećava aktivnost RAS. Postoji linearna korelacija između koncentracije LDL holesterola u plazmi i ekspresije AT I receptora (4).

Hiperglikemija u dijabetesu povećava oksidativni stres, što doprinosi vaskularnoj disfunkciji. Ona utiče na endotelnu disfunkciju produkcijom slobodnih radikala, akumulacijom sorbitola, neenzimskom glikolizacijom makromolekula; direktnom aktivacijom protein kinaze C. Glikolizacija proteina i lipida odvija se kod svakog bolesnika sa dijabetesom i to ireverzibilno dovodi do dugotrajne vaskularne disfunkcije. U inicijalnoj glikooksidaciji proteina nastaju rani glikozirani produkti. Kasnije nastupa reorganizacija molekula, delimično oksidacijom, i nastaju završni produkti glikozilacije (AGE), koji reaguju sa površinskim receptorima stvarajući slobodne radikale, smanjuju nivo redukovano glutaciona i aktiviraju redoks senzitivnu transkripciju nuklearnog faktora NF-kB. Kod dijabetičara se oksidativna modifikacija LDL čestica dešava u cirkulaciji, za razliku od nedijabetičara, kod kojih je to obično zid krvnog suda, jer u cirkulaciji ima dovoljno antioksidanasa. Stvorene AGE (advanced glycation end products) LDL čestice dovode do ekspresije VCAM-1 i monocitno-endotelne interakcije sa formiranjem aterosklerotskih lezija (5).

U cilju lakšeg i organizovanijeg ispitivanja i kliničke primene, Svetska Zdravstvena Organizacija (WHO) i ekspertski panel NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program Adult

Treatment Panel) dale su definicije "metaboličkog sindroma". Tom prilikom je metabolički sindrom definisan i kao novi sekundarni cilj u terapiji redukcije kardiovaskularnih rizika (5,6)

Definicija Metaboličkog sindroma NCEP ATP III podrazumeva postojanje najmanje 3 od sledećih parametara: - obim struka (>102 cm za muškarce, >88 cm za žene); trigliceridi (>1.7 mmol/l); HDL-holesterol (<1 mmol/l za muškarce, <1.3 za žene); krvni pritisak (>130/85 mmHg); glikemija našte (>6.1 mmol/l).

Definicija metaboličkog sindroma data od strane WHO podrazumeva postojanje jednog od sledećih poremećaja: - insulinska rezistencija (HOMA > 2.5), - stečena tolerancija na glikozu i tip 2 šećerne bolesti, plus dva poremećaja od sledećih: krvni pritisak (>140/90 mmHg), indeks telesne mase (>30 kg/m²), odnos struk/kuk (>0.9 za muškarce, >0.85 za žene), trigliceridi (>1.7 mmol/l), HDL-holesterol (<0.9 mmol/l za muškarce, <1 mmol/l za žene), odnos albumin/kreatinin (>2.5 mg/mmol za muškarce, >3.5 mg/mmol za žene).

Značaj metaboličkog sindroma, kao skupa faktora rizika za nastanak kardiovaskularnih oboljenja, ogleda se, pre svega, u njegovoj današnjoj prevalenciji. Na osnovu Kriterijuma WHO i NCEP ATP III procenjeno je da prevalenca metaboličkog sindroma u opštoj populaciji SAD iznosi 24%, dok je u populaciji Amerikanaca starijih od 60 godina 44%. (7).

Osobe sa metaboličkim sindromom su obično visoko rizične za nastanak kardiovaskularnog oboljenja. Životne navike imaju veliki uticaj na sve komponente metaboličkog sindroma, pa je jedna od prvih mera promena životnih navika, uključujući smanjenje težine i povećanje fizičke aktivnosti.

Dokazano je da homocistein ima toksični efekat na endotelne ćelije. Homocistein (Hcy) je aminokiselina koja sadrži sumpor. Ne nalazi se u prirodnim proteinima jer ne postoji DNA kod za ovu aminokiselinu. Celokupni Hcy u organizmu nastaje iz metabolizma esencijalne aminokiseline metionina. Hiperhomocisteinemija je naziv za povišene koncentracije homocisteina u serumu. Oštećenjem endotelne ćelije omogućeno je bolje prodiranje LDL-a u subendotelni prostor. Hiperhomocisteinemija veća od 100 mmol/l je udružena sa preranom trombozom i aterosklerozom. Studije su pokazale da ovi bolesnici imaju endotelnu disfunkciju i oksidativni stres, ali za sada nije dovoljno razjašnjeno kako ona utiče na endotelnu funkciju

Konzumiranje cigareta značajno doprinosi razvoju ateroskleroze koronarnih krvnih sudova. Saznanje da sistem prooksidanti/antioksidanti igra značajnu ulogu u aterogenezi, donekle je rasvetljen značaj ovog faktora rizika u aterogenezi. Cigarete sadrže veliki broj prooksidanata koji mogu direktno uticati na proces lipidne peroksidacije i smanjenju nivoa antioksidanata. Takođe, povećavaju nivo peroksidacije LDL holesterola i favorizuje oksidaciju LDL holesterola (5,6,7,8).

Aterogeneza i teorija oksidativne promene LDL-a

Aterogeneza je stvaranje ateroma (plaka sačinjenog od lipidnog jezgra okruženog vezivnim tkivom) što je i glavni događaj u aterosklerozi. Osnovni induktor za razvoj ateroma je oštećenje endotela krvnih sudova. Endotelna disfunkcija pokreće čitav niz sukcesivnih reakcija koje dovode do aterosklerotske lezije. Pritom, postoji direktan odnos između faktora rizika za aterosklerozu (pušenje, hiperlipidemija, hipertenzija, dijabetes, inflamacija, infekcija) i endotelne disfunkcije. Imuni sistem je rano uključen u inicijaciju ateroskleroze igrajući dominantnu ulogu u razvoju inflamatorne reakcije u plaku. Razvoj ateroskleroze počinje morfološki nevidljivim oštećenjem endotela, koje može biti izazvano fizičkim, mehaničkim, hemijskim, toksičnim, infektivnim i imunološkim faktorima (1,9).

Sve veći broj činjenica ukazuje da neki patogenetski stimulusi imaju ulogu u produkciji reaktivnih oksidativnih čestica u endotelnoj mikrosredini i da oksidativni stres igra ključnu ulogu u nastanku endotelne disfunkcije koja je povezana sa aterosklerozom.

Oksidativni stres se identifikuje preko procesa ateroskleroze, čiji je rani stadijum endotelna disfunkcija. Sa napredovanjem procesa ateroskleroze, dolazi do produkcije velike količine slobodnih radikala koji dalje podstiču aterogenezu. Povećana produkcija slobodnih radikala dalje utiče na četiri fundamentalna mehanizma aterogeneze: oksidacija LDL, disfunkcija endotelne ćelije i glatkomišićnih ćelija, rast i migracija monocita (9).

Faktori rizika za aterosklerozu, kao što su hipertenzija i hiperlipidemija, udruženi su sa povećanom produkcijom oksidativnih čestica. Slično se dešava i u dijabetesu i kod pušača. Brojni citokini, kao što su faktor nekroze tumora (TNF-), interferon (INF-9), interleukini (IL-1, IL-6) i angiotenzin II, igraju značajnu ulogu u intracelularnoj produkciji slobodnih radikala. Visoke koncentracije lipoproteina niske gustine (LDL), posebno oksidativne forme (ox-LDL), izazivaju produkciju slobodnih radikala. Slične efekte imaju i faktori rasta kao što su trombocitni faktor rasta (PDGF), epidermalni (EGF- epidermal growth factor) i vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF-vascular endothelial grow factor) kao i hormoni kao što je insulin (1,8,10).

Aterogene lezije se primarno javljaju unutar intime krvnog suda, a u svom razvoju polaze od masnih pruga i difuznog zadebljanja intime, preko fibrolipidnog plaka, pa sve do razvijenih lezija komplikovanih trombozom, hemoragijom ili kalcifikacijama ("komplikovane lezije").

Oksidacija LDL čestica, formiranje masnih pruga i proliferacija glatkomišićnih ćelija jesu osnova za formiranje ateromatoznog fibrolipidnog plaka. Nekoliko ćelijskih formi iz arterijskog zida i krvi uključeno je u proces aterogeneze, a to su endotelne ćelije, glatkomišićne ćelije, makrofagi, trombociti, kao i brojni faktori rasta. Hipoteza lipidne teorije zasniva se na povećanoj ugradnji i

akumulaciji lipoproteina plazme LDL u zid krvnog suda i njihovoj transformaciji u mnogo aterogeniji oblik, nazvan modifikovani LDL. Oksidacija LDL čestica predstavlja inicijalni proces u nastajanju modifikovanih formi LDL čestica koje zatim bivaju prepoznate i ingestirane od strane makrofaga. Najviše je ispitivana oksidativna modifikacija LDL (ox-LDL) po čemu je važeća teorija i dobila ime "peroksidna teorija aterogeneze". Na predilekcionim mestima za oštećenje endotela (račve krvnih sudova) akumuliraju se viškovi cirkulišućeg LDL, dovodeći do endotelnog oštećenja koje se manifestuje promenama o permeabilnosti endotelne barijere, prokoagulantnim svojstvima i oslobađanjem vazoaktivnih supstanci. Oksidativno modifikovane LDL partikule ispoljavaju hemotaksično dejstvo na cirkulišuće monocite kao i na T-Ly. Pored ovog efekta, modifikovani LDL dovodi do povećanja adhezivnosti i agregacije monocita i T-Ly, formirajući dva adhezivna molekula na površini endotela i to vaskularni adhezivni molekul-1 (VCAM-1) i intercelularni adhezivni molekul-1 (ICAM-1); i dovodi do stimulacije oslobađanja monocitnog hemotaksičkog proteina iz endotelnih ćelija i dodatne mobilizacije monocita iz cirkulacije. Monociti i T-Ly hemotaksom prolaze kroz endotel i u subendotelnom prostoru se konvertuju u makrofage, preuzimajući veću količinu modifikovanog LDL pretvarajući se u penušave ćelije, koje i čine lipidno jezgro ateroma. Smatra se da su endotelne i glatkomišićne ćelije sposobne da modifikuju LDL pokretanjem procesa lipidne peroksidacije, nakon čega makrofagi prepoznaju i ingestiraju tako modifikovani LDL. Oksidacija LDL praćena je endotelnom disfunkcijom i posledično, gubitkom endotelne zavisne vazodilatacije, započinjanjem inflamatornog odgovora i pogoršanjem antikoagulantne zaštite za nastajanje tromboze (1,4,8,9)

Makrofagi mogu da sekretuju oksidisani LDL i superoksidni anjon koji dodatno oštećuje endotel. Aktivirani makrofagi luče brojne faktore rasta (PDGF, koji stimuliše proliferaciju fibroblasta i glatkomišićnih ćelija, TGF-R faktor rasta za glatkomišićne ćelije). Promena makrofaga u penušave ćelije omogućava da glatkomišićne ćelije hemotaksom budu privučene iz medije u intimu gde nastaje njihova deoba, sinteza i sekrecija vezivnotkivnog matriksa, što omogućava razvoj fibromuskularne proliferativne lezije (4).

Uznepredovale lezije ateroskleroze i njene komplikacije

Prva i najkarakterističnija lezija uznepredovale ateroskleroze je aterosklerotični plak; on se sastoji od lipidima bogate srži u centralnom delu ekscentrično zadebljale intime. Površinu plaka okrenutu lumenu pokriva fibrozna kapa. Centralni deo plaka je ispunjen žitkim kašastim sadržajem, koji nastaje povećanjem i konfluiranjem malih kolekcija ekstracelularnih lipida. Lipidi (pretežno LDL) dospevaju u krvni prostor direktno, insudacijom iz plazme ili procesom endocitoze od strane makrofaga, putem scavenger receptora

nakon oksidativne modifikacije i akumulirani indirektno posle nekroze makrofaga prepunjenih lipidima. Vremenom se u plaku povećava i sadržaj vezivnog tkiva, koje se sastoji pretežno od kolagena i glatkih mišićnih ćelija (11).

Rastuća fibrolipidna ploča je supstrat za razvoj akutnih trombotičnih komplikacija. Relativan odnos veličine jezgra i vezivnog tkiva bitan je za prognozu plaka. Veliko, ekscentrično lipidno jezgro, velika gustina makrofaga i tanka fibrozna kapa visoko su rizični za rupturu plaka, trombozu i razvoj akutnog koronarnog sindroma.

U zrelim plakovima, zastupljene su u različitom odnosu dve glavne komponente plaka: mekana, lipidima bogata ateromatozna kaša i čvrsto, kolagenom bogato sklerotično tkivo. Sklerozna komponenta je obično daleko voluminoznija, stabilizuje plak i štiti ga od disrupcije, dok ateromatozna kaša destabilizuje plak i čini ga podložnim rupturi. Glavne determinante vulnerabilnosti plaka su veličina i sastav ateromatozne srži, debljina fibrozne kape koja pokriva plak, akutna inflamacija unutar kape i zamor kape usled opterećenja. Predilekciono mesto za rupturu plaka je rubni region, gde je fibrozna kapa najtanja i infiltrisana makrofagima. Dezintegracija fibrozne kape praćena je iznenadnim izlaganjem visokotrombogene kaše protoku krvi.

Na prethodno rupturiranom plaku ili intaktnom plaku, može se javiti iznenadna tromboza usled promena u funkciji trombocita, koagulaciji i/ili fibrinolizi, što je verovatno važan mehanizam odgovoran za potpunu okluziju krvnog suda i pojavu infarkta. Štetna uloga makrofaga posle rupture plaka ogleda se u podsticanju generisanja trombina i luminalne tromboze putem tkivnog faktora. Tkivni faktor je integralni membranski protein, koji se veže za faktor VII/VIIa i inicira koagulacionu kaskadu. Ekspimiran je na površini lipidima-prepunjenih monocita, makrofaga i penastih ćelija u humanim aterosklerotičnim lezijama. Ruptura plaka je takođe praćena razvojem hematoma kroz rascep fibrozne kape, mada neki hematomi mogu nastati unutar lezije zbog krvarenja iz novoformiranih krvnih sudova. Zreli plakovi, naročito ako sadrže veću količinu fibroznog vezivnog tkiva, mogu kalcifikovati, pri čemu mineralni depoziti zamenjuju izumrle ćelije i ekstracelularne lipide. Uznepredovale lezije su često udružene sa lokalizovanim proširenjem dela krvnog suda koji zauzimaju. Ovako nastale aneurizme mogu sadržati muralne trombe, a delići tromba koji se otkidaju u sistemsku cirkulaciju mogu dovesti do embolije. Čak i u odsustvu komplikovanih lezija, sa napredovanjem ateroskleroze, sve više se sužava lumen krvnog suda, remeti se protok krvi i raste rizik od daljeg oštećenja endotelne ćelije; time se zatvara začarani krug. Suženje lumena krvnog suda praćeno je tkivnom hipoksijom, a zbog smanjene elastičnosti krvnih sudova povećava se krvni pritisak. Time se povećava mogućnost rupture izmenjenog zida krvnog suda i posledičnog izlivanja krvi u okolno tkivo, naročito u uslovima naglog i većeg porasta krvnog pritiska (6,9).

Zaključak

Ateroskleroza je dinamski proces koji se karakteriše značajnim promenama biologije arterije zbog hemodinamskih promena uzrokovanih ras-

tom plaka i njegovom disrupcijom. Poremećena vaskularna biologija povezana sa aterosklerozom i njenim faktorima rizika uključuje vazomotornu disfunkciju i inflamaciju plaka kao i protrombinsko/antifibrinolitičko stanje.

Literatura

1. Antonio M Gotto, Pierre Amarengo, Gerd Assman, et al. The ILIB Dyslipidemia and Coronary Heart Disease (3rd Edition). International Lipid Information Bureau, NY 2003.
2. Đindić B, Janković R, Savić T, Bojanić V. Antilipemična terapija i problem niskog holesterola. *Acta Medica Medianae* 2004; 43 (1): 43-7.
3. Guz De Backer (Chairperson), et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2003; 24: 1601-10.
4. Savić T, Djindjić B, Bojanić V, Janković R, Damnjanović G. Anti-inflammatory effect of statins therapy in patients with coronary disease and diabetes mellitus type 2. *Facta Universitatis* 2005; 12(3):134-9.
5. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part I.: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:539-53.
6. Executive Summary of the Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. *JAMA* 2001;285:2486-97.
7. Ford ES, Giles WH, Dietz WH et al. Prevalence of the metabolic syndrome in US adults: findings from the third national health and nutrition examination survey. *JAMA* 2002;287:356-9.
8. Pešić S. Hiperlipidemija i ateroskleroza. Niš: Medicinski fakultet Niš, 2006.
9. Savić T. Evaluacija i tretman dislipidemije-vodič za kliničku praksu. U, Evaluacija, dijagnostika i terapija dislipidemija. Dislipidemija i ateroskleroza. Prvo izdanje. Savić T. (ur), Niš: Punta, 2004; pp.9-63.
10. Savić T. Preporuke za lečenje dislipidemija i redukciju rizika za nastanak kardiovaskularnog oboljenja. U, terapijski pristupi u lečenju dislipidemija, drugo izdanje. Savić T. (ur), Niš: Medicinski fakultet Niš, 2005. pp. 17-30.
11. Kinley S. Potencijal Vascular benefits of Statins. *The American Journal of Medicine* 2005;118:625-75.

PATHOGENETIC ASPECTS OF ATHEROSCLEROSIS

Mirjana Bakic

Atherosclerosis is a chronic progressive disease, which develops from the moment of birth. Lipid deposit in blood vessel intima leads to gradual stenosis and impeding blood flow through tissues and eventually results in broad spectrum of clinical manifestations. Clinical manifestations are the consequence of plaque rupture which induce thrombogenesis and formation of thrombus and embolus. In this way, the process of thrombogenesis is followed by obstruction of blood vessels. Elimination of risk factors such as obesity, hyperlipidemia and hypertension, improves endothelial function and reduces progression of atherosclerosis. *Acta Medica Medianae* 2007;46(1):25-29.

Key words: atherosclerosis, risk factors, plaque evolution