

NEFARMAKOLOŠKI KONCEPT POPRAVLJANJA ENDOTELNE DISFUNKCIJE

Mirjana Bakić

Endotel igra važnu ulogu u održavanju normalnog vaskularnog tonusa i fluidnosti krvi smanjujući trombocitnu aktivnost i adheziju leukocita kao i ograničavajući reakciju vaskularnog zapaljenja. Međutim, u određenim patološkim stanjima kao što su hiperholesterolemija, hipertenzija, dijabet, endotel olakšava vazokonstrikciju, inflamaciju i trombotske događaje.

Nefarmakološki koncept se bazira na prepoznavanju genetskih, faktora sredine ili kombinacije faktora rizika za nastanak disfunkcije endotela, generalnoj i individualnoj edukaciji o važnosti primene pravilne ishrane, značaju fizičke aktivnosti i regulaciji telesne težine, redovnim kontrolama i primeni antioksidanata koji mogu da regulišu i zaštite nekoliko aspekata endotelne funkcije. *Acta Medica Medianae 2007;46(2):63-67.*

Ključne reči: endotel, disfunkcija endotela, nefarmakološki koncept

Kontakt: Mirjana Bakić
18000 Niš, Srbija
Tel. : 018/253666
E-mail:nbakic@eunet.yu

Termin endotelna disfunkcija (ED) koristi se široko u vezi sa nekoliko patoloških stanja, kao što su izmenjene antikoagulantne karakteristike endotela ili disregulacije vaskularnog remodeliranja. Međutim, u skorije vreme, taj termin se često odnosi na smanjeni kapacitet endotel-zavisne vazodilatacije na acetilholin koronarnih i perifernih krvnih sudova. S obzirom da je ovaj tip vazorelaksacije povezan sa endotelnom produkcijom NO, koji deluje na glatkomišićne ćelije, za ED se obično vezuje smanjena produkcija i/ili povećana potrošnja endotelne NO.

Postoji nekoliko metoda koje se trenutno primenjuju za ocenu ED. Međutim, najšire korišćeni i prihvaćeni testovi jesu procena plazma markera kao što je von-Willebrandov faktor, ćelijski molekuli adhezije (E-selektin, interćelijski molekuli adhezije-1 (ICAM-1), trombomodulin i studije o cirkulaciji podlaktice kao odgovor na hipoksiju indukovanu stresom ili intraarterijski davani lekovi kao što je acetilholin. Veliki deo dokaza ukazuje da je oksidativni stres odgovoran za veliki deo patogeneze ED.

Međutim, mehanizam koji se uzima kao referenca u patogenezi endotelne disfunkcije, povezan je sa povećanom proizvodnjom slobodnih radikala. Ovo osiromašuje biodostupni azot oksid i pogoršava lokalni oksidativni stres direktno reagujući azot oksid sa peroksinitritom koji neminovno dalje zadržava oksidativnu povredu endotela.

Uvećana produkcija slobodnih kiseonikovih radikala, koja nije efikasno uništena endogenim

antioksidativnim sistemima, može da smanji lokalnu produkciju azot oksida ili njene biodostupnosti reagujući na sam azot oksid čisteći ga, da bi stvorio peroksinitrit. Opisano je nekoliko potencijalnih enzimskih izvora slobodnih radikala u vaskularnim ćelijama i svi bi mogli biti odgovorni za smanjenje bioraspodivnosti NO. Među njima su ksantin oksidaza, nikotinamid adenin dinukleotid/nikotinamid adenin dinukleotid fosfat oksidaza (NADH/NADPH oksidaza), lipooksigenaza i ciklo-oksigenaza, kojima se posvećuje dosta pažnje. Slobodni radikali takođe mogu biti uključeni u endotelnu disfunkciju regulišući nivo pojavljivanja endotelne azot oksid sintaze (eNOS) čiji je integritet i očuvanje enzimske aktivnosti od važnosti za održavanje neprekidne i adekvatne količine NO koja je dostupna endotelu. Međutim, *in vitro* podaci iznenađujuće pokazuju da slobodni radikali prouzrokuju uvećanje eNOS nivoa proteina i uopšteno se smatra sekundarnom reakcijom na lokalni deficit azot oksida (1,2,3).

Koncept popravljivanja endotelne disfunkcije može biti nefarmakološki, koji se sastoji od dijetne, promene načina života, regulacije telesne težine, fizičke aktivnosti, povećane sinteze azot oksida / L-arginin /, antioksidanasa.

Hiperholesterolemija predstavlja jedan od najvažnijih faktora za disfunkciju endotela i posledično za nastanak bolesti kardiovaskularnog sistema pa je *dijeta* osnovna i početna mera u terapiji dislipidemija. Njenom primenom može se postići do 10% sniženje LDL-C. Odgovor na dijetu može biti jako dobar i može pokazati efekte već nakon nekoliko nedelja. Otprilike 10% populacije rezistentno je na dijetu. Pored povoljnih efekata na lipidne koncentracije, dijeta ima antitrombotične i antioksidativne efekte, sa poboljšanjem endotelne funkcije. Sa dijetom treba biti uporan iako su efekti na LDL-C minimalni.

Dijeta (zdrava hrana) smanjuje rizik preko nekoliko mehanizama, uključujući smanjenje težine, krvnog pritiska, povoljnih efekata na lipide, mogućnost tromboze, kao i kontrolu glikoze.

Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program (NCEP) predlaže terapijsku promenu životnih navika što podrazumeva ishranu sa redukcijom unosa zasićenih masnih kiselina manje od 7% od ukupnog kalorijskog unosa, unos biljnih stanola (sterola 2 g (dan) i povećanje viskoznih, solubilnih vlakana) 10-24 g (dan), redukciju težine i povećanu fizičku aktivnost (Tabela 1).

Tabela 1. Terapijska promena životnih navika po NCEP

Komponenta	Preporuka
Nutrienti koji podižu LDL-C	
Saturisane MK Dijetalni holesterol	<7% od ukupnih kalorija <200 mg/dan
Terapijske opcije za sniženje LDL-C	
Biljni stanoli/steroli Viskozna vlakna Ukupne kalorije(energija)	2 gr/dan 10-25gr/dan Dostizanje i održavanje poželjne telesne mase Umerena fizička aktivnost za utrošak najmanje 200 kcal/dan
Fizička aktivnost	

U modelu "korak po korak" terapijske promene načina života, prva poseta lekaru podrazumeva početak promene načina života, koja obuhvata redukciju unosa zasićenih masnih kiselina i holesterola, kao i savetovanje umerene fizičke aktivnosti.

Nakon 6 nedelja sprovođenja ovih mera, sledi druga poseta lekaru, kada se vrši procena redukcije LDL-C. Ukoliko nije postignut željeni nivo, potencira se na ponovnoj redukciji zasićenih masnih kiselina i holesterola, dodavanju biljnih sterola, povećanom unosu vlakana i savetovanje sa dijetetičarem.

Nakon perioda od 6 nedelja, sledi treća poseta lekaru. Ako nije došlo do odgovarajuće redukcije LDL-C, dodaje se medikamentozna terapija i povećava fizička aktivnost.

Sledeći korak su kontrole na 4-6 meseci za procenu efekata promene načina života.

Postoji veliki broj tzv., dijeta "zdravo srce" kao što su Atkins, South Beach, Ornish i DASH dijeta 1 koje se zasnivaju na upotrebi:

- velike količine biljne hrane (hleb sa celim zrnom žita, ceralije, sveže ili kuvano povrće i voće),
- nehidrogenizovano biljno ulje kao osnovni izvor masti, posebno ulja bogata monosaturisanim masnim kiselinama (maslinovo i palmino ulje),
- produkti bez ili sa malo masti,
- riba i piletina (bez kože),
- lagano meso, jaja ograničiti na 4 puta nedeljno (balance može u većim količinama) (4,5).

Promena načina života podrazumeva, pored dijete zasnovane na redukciji unosa zasićenih masti i holesterola, povećanje fizičke aktivnosti, kontrolu težine, prestanak pušenja, regulaciji krv-

nog pritiska i hiperglikemije, koja kod bolesnika sa faktorima rizika ima najveći mogući značaj.

Ciljni nivoi LDL holesterola u primarnoj prevenciji zavise od apsolutnog rizika za kardiovaskularne bolesti i te vrednosti treba da budu manje od 3,4 mmol/l. Zbog tog rizika, poželjno je ograničiti unos natrijuma i alkohola do skromnih granica. Umeren unos alkohola ima kardioprotektivan efekat zasnovan na podizanju HDL-C. Ukupni mortalitet je niži kod ljudi koji dnevno konzumiraju 1-2 pića, a naglo se povećava kod onih koji uzimaju preko tri pića dnevno. Veliki unos alkohola je važan faktor rizika za hipertenziju, može prouzrokovati rezistenciju antihipertenzivnih lekova i faktor rizika je za moždani udar.

Izbegavanje gojenja ili *regulacija telesne težine* važna je za bolesnike sa dislipidemijom i kardiovaskularnim bolestima, kao i asimptomatske osobe sa visokim rizikom. Smanjenje težine preporučuje se gojaznim osobama i osobama sa abdominalnim tipom gojaznosti.

U pokušaju da se spreči gojaznost, potrebno je da se dotaknu obe strane balansa, energetske unosa i energetska potrošnja

Povećan unos žitarica, voća i povrća, smanjeni unos visoko kalorične hrane, redovna fizička aktivnost ili kombinacija ove dve navike modusi su za prevenciju gojaznosti.

Dokazano je da *fizička aktivnost* ima protektivno dejstvo u nastanku ateroskleroze i kardiovaskularnih bolesti. Ona treba da se promovira u svim starosnim grupama, od dece do starih, kod svih bolesnika i osoba sa malim rizikom, i to do onog nivoa koji neće ugroziti njihovo zdravlje. Fizički trening utiče na profil lipoproteina u krvi, dovodi do povećanja HDL-C na račun povećanja HDL2 i smanjenja triglicerida. Ovaj uticaj zavisi od intenziteta i dužine fizičke aktivnosti. Mehanizam ovog dejstva ostvaruje se preko enzima uključenih u metabolizam lipida. Fizički trening koji se preporučuje osobama na visokom riziku za KBS u primarnoj i sekundarnoj prevenciji su aerobna, dinamska i imaju za cilj da umereno povećaju minutni volumen srca, ventilaciju i potrošnju kiseonika.

Fizička aktivnost utiče na porast energetskog rashoda odnosno sagorevanja kalorija što je značajno u održavanju idealne telesne mase, prevenciji i lečenju gojaznosti, zatim pomaže u smanjenju stresa i smanjuje rizične nivoe holesterola i krvnog pritiska, povećava perfuziju miokarda, povećava fibrinolitičku aktivnost, smanjuje adherentnost trombocita, zbog povećane sinteze prostaglandina, utiče na porast antiaterogenih lipida, povećava glukoznu toleranciju i insulinsku osetljivost (3,4,6).

American Heart Association (4) preporučuje vežbanje kao deo primarne i sekundarne prevencije, gde se akcenat stavlja na osobe svih uzrasta, a ukazuje na rizik kod neaktivnih. Pri određivanju nivoa vežbanja, treba uzeti u obzir sveukupni status zdravlja. Preporučena je fizička aktivnost u trajanju 30-60 minuta, 4-6 puta nedeljno ili 30 minuta svakodnevno. Fizička aktivnost počinje zagrevanjem, a zatim postepenim hlađenjem, s tim da trajanje i intenzitet treba da budu

individualni i prilagođeni pojedincu. Rizik od kardiovaskularne smrti je naj-manji sa umerenom fizičkom aktivnošću koja pod-razumeva vožnju biciklom, plivanje i svakodnev-no brzo hodanje.

Preporuke EAS za vežbanje

1. Određivanje ciljne frekvence srca

Tabela 2. Srčana frekvencija koja odgovara zdravim osobama

Godine	Srčana frekvencija
0-29	115-145
30-39	110-140
40-49	105-130
50-59	100-125
60-69	95-120

2. Zagrevanje se izvodi 5-10 minuta vežbama istezanja i pokreta

3. Faza vežbanja izvodi se hodanjem, vožnjom bicikla, plivanjem, penjanjem uz stepenice, podizanjem laganih tegova, planinarenjem, trčanjem, skijanjem. Ukoliko se radi 4-5 puta nedeljno, vežbanje traje 20-30 minuta, a ukoliko se radi 2-3 puta, traje 40-60 minuta

4. Hlađenje u trajanju 5-10 minuta sa postepenim smanjenjem intenziteta vežbanja (7,10,11).

Arginin je neesencijalna aminokiselina poznatija kao *L-arginin* (L označava prirodnu aminokiselinu) i prirodni je sastojak biljnih i životinjskih belančevina. Prirodni izvori arginina su jezgrasti plodovi, mrki pirinač, suvo grožđe, čokolada, susam i namirnice bogate proteinima. Iako je neesencijalna aminokiselina (ljudski organizam je može sintetisati u dovoljnim količinama za svoje uobičajene potrebe) endogena sinteza može biti nedovoljna u određenim kataboličkim stanjima kakva je, na primer, kod groznice. Tada se arginin može smatrati uslovno esencijalnom aminokiselinom. Neke od funkcija arginina su zaštita od srčanih oboljenja, smanjujući nivo holesterola, snižava krvni pritisak, poboljšava cirkulaciju. Arginin je ključna komponenta putanje azot oksida i važan kaskadni element u reakcijama povezanim sa vazodilatacijom (širenje krvnih sudova kao posledica puštanja mišićnog zida krvnih sudova), kao i sa kardiovaskularnim funkcijama.

Argininski dodaci smanjuju simptome povezane sa bolestima srca i mogu usporiti napredovanje arterioskleroze. U telu, arginin služi kao podloga za sintezu enzima azot oksida i katalizacijom arginina proizvodi se citrulin i azot oksid. U ćelijama koje okružuju krvne sudove, endotelne ćelije, proizvodnja azot oksida izaziva vazodilataciju. Azot oksid (NO) je uključen u opštu regulaciju sistemske vaskularne otpornosti, pri čemu blokira adheziju ćelija i stranih materija za zidove krvnih sudova i pomaže suzbijanju preteranog rasta glatkih mišićnih ćelija koje oblažu krvne sudove. Kod ljudi kod kojih je povećan nivo holesterola uobičajeno je zapaziti smanjenu sposobnost endotela da proizvodi NO i zbog toga se

holesterol delotvorno širi. Uz to, usled smanjene proizvodnje NO, krvne ćelije će se verovatno zakačiti za spoljne zidove krvnih sudova i dovesti do začepljenja. Argininski dodaci (8-21 g dnevno) su pokazali da obnavljaju endotelnu vazodilataciju u koronarnim arterijama kod ljudi sa visokim holesterolom, kao i da smanjuju mogućnost prijanjanja krvnih ćelija za zidove krvnih sudova. Arginin se danas koristi u sportskoj suplementaciji zbog njegovog potencijalnog ergogenog efekta na hormonalni sistem. Smatra se i da suplementi arginina izazivaju anabolične efekte, posledično povećavajući mišićnu masu. Važan efekat na fiziologiju sportskog nastupa sastoji se u njegovom kapacitetu da poveća preuzimanje glukoze od strane mišićnog tkiva.

Arginin se u prodaji nalazi u vidu tableta, kapsula i praškova, koji sadrže manje od 1 g aktivne supstance. Kod srčanih bolesnika, koriste se argininski dodaci u dozama od 20 g na dan. Za poboljšanje protoka krvi kroz koronarne arterije koristi se 9-14 g dnevno. Pre uzimanja suplementa arginina, preporučuje se konsultacija sa lekarom-dijetetičarom (8).

Upozoriti bolesnika na štetnost duvanskog dima i posledice koje on prouzrokuje. Preporuke za *prestanak pušenja* obuhvataju individualno savetovanje, prošireno savetovanje u okviru specijalnih programa koji se izvode u grupama od po 4-6 osoba i terapiju zamene nikotina (flasteri ili žvake). U.S Food and Drug Administration je u maju 1996. godine dozvolilo upotrebu bupropiona kao prvog nenikotinskog preparata u vidu pomoćnog sredstva za prestanak pušenja. Efikasnost akupunkture i hipnoze kao nestandardnih postupaka nije dokazana (9).

Sve je više studija koje se rade na ljudima čiji je cilj da se iskaže *efekat antioksidanata* na ED i većina njih je pokazala pozitivne rezultate. Oni uključuju studije na perifernim sudovima, rezistentnim krvnim sudovima i koronarnim sudovima. Vitamin C je poboljšao ED kod hroničnih pušača, insulin zavisnog i nezavisnog dijabetesa, hiperholesterolemije, esencijalne i renovaskularne hipertenzije, kod osoba sa hroničnim srčanim problemima, pa čak i kod zdravih osoba, pošto je ED eksperimentalno indukovana. Između ostalog, samo je nekoliko studija ispitalo da li vitamin C ima efekte na smanjenje bilo kog markera oksidativnog stresa.

Lečenje vitaminom E poboljšalo je ED kod bolesnika sa koronarnom spastičnom anginom. Njegova dugotrajna primena je poboljšala ED pušača sa hiperholesterolemijom koja je okarakterisana smanjenim nivoima autoantitela na oksidisani LDL. Konačno, vitamin E je sačuvao intaktnu endotelnu vazomotornu funkciju posle tretiranja metioninom, što je dobro utemeljena eksperimentalna procedura da bi se proizvele visoke količine homocisteina koji je zatim proizveo ED u rezistentnim sudovima. Međutim, neki zbunjujući rezultati su takođe dobijeni u studijama koje istražuju efekte kombinacije vitamina E i C. U jednoj studiji, terapijski pristup kod dece sa hiperholesterolemijom povratio je ED čak i bez značajnog efekta na biomarkere oksidativnog stresa, odnosno poboljšala je ED u

tipu 1 dijabetesa, a u drugoj, pokazala da je efikasna na tip 2 dijabetesa. Za razliku od njih, druga studija pokazala je da dugotrajna oralna primena ova dva vitamina ne poboljšava ED kod pacijenata sa oboljenjem koronarne arterije. Konačno, HMGCoA inhibitori reduktaze pokazali su da vraćaju ED povećavajući nivoe NO i smanjujući oksidativni stres u odsustvu efekta smanjenja nivoa lipida.

Endotelne ćelije podvrgnute AGE-om povećavaju monocitnu adheziju i ekspresiju ICAM-1. Oba ova efekta inhibirana su vitaminom C i E. Sa druge strane, pojačana ekspresija ključnih adhezivnih molekula na monocite-makrofage i neutrofile javlja se ubrzo nakon izlaganja citokinima, ili produktima oksidacije lipida i mogu biti modulirani antioksidansima. Prekomerno izlaganje CU, Zn SOD i katalazi smanjuje ekspresiju adhezivnih molekula, inhibira adherencu leukocita na endotelne ćelije i to mnogo bolje nego samo izlaganje SOD i katalazi.

Dugo primenjivani vitamin C redukovao je leukocitnu adheziju centralne mikrocirkulacije dijabetičnih miševa. Probukol je poboljšao interakciju leukocita i endotela kod dijabetičnih pacova, barem u delu vraćanja ekspresije adhezivnih molekula u vaskulaturi. Nekoliko studija je pokazalo da neutrofili koji su obogaćeni vitaminom E smanjuju svoju adhezivnost kako in vitro tako i in vivo. Ovo je skundarno u nishodnoj regulaciji ekspresije adhezivnih molekula. Poznato je da pušenje povećava nivoe slobodnih kiseonikovih radikala in vivo i da je jedan od glavnih faktora rizika aterogeneze. Duvanski dim povećava adhezivnost leukocita na endotel u životinjskim modelima, povećana adherenca monocita na endotelne ćelije se smatra inicijalnom reakcijom u patogenezi ED izazvane cigaretama. Smanjenu adheziju imaju leukociti tretirani vitaminom C i SOD ali ne i vitaminom E. Oralnim davanjem vitamina C 10 dana smanjen je nivo povišene adherence monocita na humane endotelne ćelije ex vivo kod pušača u odnosu na nivo nepušača. Substituciona terapija vitaminom C normalizovala

je monocitnu adheziju na endotelne ćelije samo kod zdravih nepušača sa niskim nivoima vitamina C u serumu. Na kraju, kratkotrajna administracija vitaminom C i E smanjila je nivoe IL-1 β , IL-6, VCAM-1 i solubila ICAM-1 i poboljšala vazodilatatorni odgovor na reaktivnu hiperemiju u zdravih mladih pušača. Nadoknada vitamina E smanjuje nivoe cirkulacije sICAM-1 i metabolita NO kod hiperholesterolemičnih bolesnika kao i kod zdravih osoba. U skorašnjim duplo slepim prospektivnim studijama pokazano je da suplementacija antioksidansima smanjuje progresiju ateroskleroze bolesnika sa transplantacijom srca (2, 12).

Antioksidativni paradoks - Kao što je ranije spomenuto, mnoge izmenjene funkcije endotela smatraju se prekursorima vaskularne ateroskleroze, a antioksidansi imaju povoljan uticaj na njih. Dok većina studija izvedenih na životinjama pokazuje da primena antioksidanasa ima povoljan uticaj na eksperimentalne modele aterogeneze, ishodi kliničkih studija su imale razočaravajuće rezultate. Rezultati velikih prospektivnih, kontrolisanih kliničkih studija, u vezi sa efikasnošću anti-oksidantne terapije (najčešće vitaminom E) u preveniranju kardiovaskularnih oboljenja, kontroverzni su. Dve studije (CHAOS i SPACE) su dokazale efikasnost vitamina E, ali sedam drugih (ATBC, GISSI, PPP, SECURE, HOPE, HPS i VEAPS) nisu pokazale njihovu efikasnost. Razlozi diskrepance nisu jasni ali faktori kao što su izbor pacijenata sa različitim nivoima oksidativnog stresa, kao i različite doze antioksidanasa mogli su imati uticaj na konačni ishod (1).

Zaključak

Nefarmakološki koncept predstavlja multidisciplinarnu aktivnost kojim se nastoji da se nefarmakološkim merama utiče na lipidne i neliipidne faktore rizika, što opravdava njihovu dugoročnu primenu u primarnoj i sekundarnoj prevenciji disfunkcije endotela.

Literatura

1. Pratico D. Antioxidants and endothelium protection. *Atherosclerosis* 2005; 181:215-24.
2. Huang AI, Vita JA. Effects of systemic inflammation on endothelium-dependent Vasodilatation. *Trends Cardiovasc Med* 2006;16:15-20.
3. Pešić S. Koncept popravljanja endotelne disfunkcije. Medicinski fakultet, Niš, 2006.
4. Savić T, Janković D, Janković V. Dijeta za sniženje holesterola i terapijska promena načina života. U Todorka Savić ed. *Evaluacija, dijagnostika i terapija dislipidemija*. Niš: Punta 2004. pp.63-74.
5. Chahoud G, Aude ZW, Mehta JL. Dietary Recommendations in the Prevention and Treatment of Coronary Heart Disease: Do We Have the Ideal Diet Yet? *Am J Cardiol* 2004; 94:1260-7.
6. Kelley Ga. Kelley KS. Aerobic exercise and HDL-C: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis* 2005.
7. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, 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.
8. Cenić-Milošević D. Osnovi fiziologije. Stomatološki fakultet, Pančevo, 2005.
9. International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease. Guidelines of the European Atherosclerosis Society: A Desktop Guide to the Management of Risk Factors for Coronary Heart Disease. London: Current medical Literature Ltd.; 1993.
10. Savić T. Preporuke za lečenje dislipidemija i redukciju rizika za nastanak kardiovaskularnog oboljenja. Terapijski pristupi u lečenju dislipidemija. Medicinski fakultet, Niš, 2000

11. Gotto AM, Amarenco P, Assman G, et al. The ILIB Dyslipidemia and Coronary Heart Disease. International Lipid Information Bureau, NY 2003.
12. Kharbanda RK, Walton B, Allen M. Prevention of inflammation-induced endothelial dysfunction. *Circulation* 2002;105:2600-4.

NON-PHARMACOLOGICAL CONCEPTS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IMPROVEMENT

Mirjana Bakic

Endothelium plays an important role in maintaining normal vascular tonus and blood fluidity reducing thrombocyte activity and adhesion of leukocytes as well as limiting response of vascular inflammation. However, in certain pathological conditions such as hypercholesterolemia, hypertension, and diabetes, endothelium improves vasoconstriction, inflammation and thrombocytic events.

Non-pharmacological concept is based on recognition of genetic factors, environmental factors, or combination of risk factors for the occurrence of endothelial dysfunction, general and individual education of the significance of adequate nutrition, physical activity and regulation of body weight, regular check-ups and the application of antioxidants which can regulate and protect several aspects of endothelial functions. *Acta Medica Medianae* 2007;46(2):63-67.

Key words: *endothelium, endothelial dysfunction, non-pharmacological concept*