

Za praksu

Javnozdravstveni značaj ateroskleroze

**Vesna Lazić¹,
Biljana Mijović²,
Miloš Maksimović³**

¹JZU Institut za javno zdravstvo
Republike Srpske, Regionalni centar
Zvornik, Republika Srpska,
Bosna i Hercegovina

²Univerzitet u Istočnom Sarajevu,
Medicinski fakultet, Foča, Republika
Srpska, Bosna i Hercegovina

³Univerzitet u Beogradu, Medicinski
fakultet, Institut za higijenu sa
medicinskom ekologijom,
Beograd, Srbija

Primljen – Received: 27/04/2020
Prihvaćen – Accepted: 28/10/2020

Adresa autora:
Dr Vesna Lazić, Specijalista higijene –
zdravstvene ekologije
Svetog Save 37/a, 75400 Zvornik, BiH
lazicdrvesna@hotmail.com

Copyright: ©2020 Vesna Lazić et al. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) license.

Uvod

Ateroskleroza je hronična difuzna inflamatorna bolest koja zahvata arterijske krvne sudove većeg i srednjeg kalibra. Arterije zahvaćene ovim patološkim procesom gube elastičnost i smanjuju prečnik svog lumena. Patološki proces u intimi zahvaćenog krvnog suda dovodi do stvaranja plaka sa taloženjem lipida, proteina, kao i monocita/makrofaga koje se transformišu u penaste ćelije, a takođe njihov zid podleže ireverzibilnom procesu kalcifikacije [1]. Donedavno, ateroskleroza je smatrana bolešću koja se javlja kod starijih osoba, kao tzv. uzrasna neminovnost.

Etiologija i patogeneza ateroskleroze je kompleksna. Kliničke manifestacije ateroskleroze zavise od zahvaćenosti tkivne teritorije pojedinih vaskularnih korita, u kojima nastaje hronična ishemija/hipoksija. Uglavnom, dok ne dođe do suženja > od 50% lumena arterije, bolest protiče kao asimptomatska, a kada je zahvaćen lumen od 50 do 70% javljaju se znakovi bolesti, tj. ishemije/hipoksije

Kratak sadržaj

Ateroskleroza je vodeći uzrok kardiovaskularnih bolesti (KVB) širom sveta. U poslednje vreme mortalitet i morbiditet od KVB pokazuje trend pojave u ranijim godinama, dok su donedavno to bile bolesti uglavnom starije dobi. U razvijenim zemljama tokom poslednjih 50 godina došlo je do pada smrtnosti od bolesti uzrokovanih aterosklerozom. Međutim, takva slika se ne reflektuje na nerazvijene zemlje i zemlje u razvoju gde je smrtnost i dalje na visokom nivou. Identifikovani su faktori rizika čijom kontrolom se može uticati na smanjenje morbiditeta i mortaliteta od KVB povezanih sa aterosklerozom. Međutim, u tzv. promenjivim faktorima rizika se izdvajaju povećana koncentracija LDL frakcije holesterola (eng. *Low density Lipoproteins*, LDL) i/ili smanjena koncentracija HDL frakcije holesterola (eng. *High density Lipoproteins*, HDL), hipertenzija, konzumiranje cigareta, Diabetes Mellitus/metabolički sindrom, nepravilna ishrana, dok je genetska predispozicija za sada još uvek nepromenjivi faktor rizika. U cilju smanjenja oboljevanja od ateroskleroze, Svetska zdravstvena organizacija preporučuje dvostruki pristup koji podrazumeva javnozdravstvene intervencije za smanjenje populacionih faktora rizika i medicinske intervencije za osobe sa visokim rizikom uz stroži nadzor nad faktorima rizika. Primer multisektorske javnozdravstvene intervencije uključuje povećanje taksi na cigarete, alkohol, zatim masovna kampanja promovisanja fizičke aktivnosti i pravilne ishrane, odnosno zdravih stilova života.

Cljučne reči: ateroskleroza, kardiovaskularne bolesti, javnozdravstveni značaj

tkiva i to prvenstveno koronarne bolesti, cerebrovaskularne bolesti i periferne arterijske bolesti (PAD). Kada dođe do ruptуре uglavnom nestabilnog plaka, javljaju se znaci akutne ishemije/hipoksije ili čak nekroze usled aterotromboze i embolizacije sitnih krvnih sudova (npr. retine – tzv. fenomen “poslednje livade”) [1].

Lumen arterije vizualizovan arteriografijom donedavno bio je „zlatni standard“ za prikaz ateroskleroze, ali danas možemo prikazati uz lumen i detalje aterosklerotske lezije, kao i određene učesnike aterogeneze (ćelije, signalne molekule) [2].

Teorije nastanka ateroskleroze

Postoji više teorija o nastanku inicijalnog oštećenja endotela u razvoju ateroskleroze i ono može biti izazvano mehaničkim (hipertenzija), metaboličkim (homocistein), endokrinim (kateholamini), imunim, inflamacijskim i ostalim činiocima [3].

Teorija inflamacije navodi kako je to ključni faktor u nastanku ateroskleroze. Naime, tokom inflamacije krvnih sudova dolazi do adheriranja leukocita za njihov zid nakon čega usledi razvoj procesa aterogeneze [3].

Teorija hiperlipidemije navodi da razvoju ateroskleroze doprinosi visoka koncentracija LDL u krvi, jer je dokazano da kada se njegova koncentracija smanji posledično se smanjuje i rizik za negativne kardiovaskularne događaje uzrokovane aterosklerozom. Modifikovane LDL čestice, uglavnom oksidativnim mehanizmima, mogu biti pokretači inflamatornog procesa značajnog u razvoju ateroskleroze [4,5].

Teorija autoimunog odgovora u razvoju ateroskleroze naročito na LDL i ostale cirkulišuće antigene (neke mikroorganizme npr) može dovesti i do poboljšanja, ali i do pogoršanja ove bolesti, zavisno od vrste aktivisanog imunog odgovora. Ova saznanja u budućnosti primenom vakcine i imunoterapije na životinjskim modelima možda otvaraju novo polje u terapiji ateroskleroze [6].

Patogeneza ateroskleroze. Disfunkcija endotela u početku izgleda da smanjuje lumen zahvaćenog krvnog suda, usled nastalog spazma njegovog vaskularnog glatkog mišića (vazokonstrikcija), a u daljem toku razvoja procesa ateroskleroze dolazi do morfoloških promena u tom delu zida krvnog suda. Istraživanja ukazuju da

morfološki normalne arterije, ali sa izmenjenom funkcijom uglavnom endotela (endotelna disfunkcija) predstavljaju ciljno mesto za razvoj ateroskleroze [7,8,9]. Tako se fenomen endotelne disfunkcije kod ateroskleroze proteže široko izvan oslabljenog kapaciteta vazodilatacije, a uključuje i poremećaje u antitrombotskim, profibrinoliznim i anti-upalnim i anti-oksidansima [10].

Nakon ovog inicijalnog oštećenja endotela, njegove ćelije luče adhezione molekule koji regrutuju različite vrste leukocita [11]. Pokazano je da u slučaju hipertenzije hemodinamski stres može indukovati ekspresiju intracelularnog adhezionog molekula-1 (ICAM-1), dok oksidisani lipoproteini male gustine (OxLDL) i liposaharidi gram negativnih bakterija mogu indukovati ekspresiju vaskularnog adhezionog molekula-1 (VCAM-1). Ekspresiju ovih adhezionih molekula mogu uzrokovati i krajnji produkti glikozilacije u dijabetesu i uremiji, homocistein u hiperhomocisteinemiji, kao i proinflamatorni citokini (faktor tumorske nekroze (TNF) i interleukin 1 (IL-1)) [12,13,14].

Nakon ekspresije adhezionih molekula, dolazi do regrutacije cirkulišućih monocita, a zatim i njihove migracije u subendotelni prostor gde se transformišu u makrofage. Oksidacijom cirkulišućeg LDL dolazi do serije proinflamatornih zbivanja u kojima LDL migrira u intimu, a makrofag koji “hvata” molekule LDL i unosi ih u sebe iz intime krvnog suda se pretvara u “penaste ćelije”. Ukoliko se ovaj proces nastavi, dolazi do formiranja masnih prugica duž krvnog suda. Takođe, zbog oštećenja endotela dolazi i do vezivanja trombocita i lučenja njihovog faktora rasta koji stimulišu migraciju i proliferaciju glavih mišićnih ćelija zida arterije – što dovodi do progresije plaka [14]. Komplikovane lezije nastaju kada penaste ćelije luče faktore rasta i izazovu migraciju glavih mišićnih ćelija iz medije u intimu sa lučenjem kolagena i formiranjem fibrozne kape [15].

Zdrav endotel krvnih sudova ima i antiaterogenu i antitrombogenu ulogu izraženu produkcijom ateroprotektivnih faktora kao što su azotmonoksid, inhibitor agregacije trombocita. Azotni monoksid blokira ekspresiju adhezionih molekula, kao i leukocitnu infiltraciju zidova arterija [8]. Povećane koncentracije LDL hole-

sterola u krvi dovode do smanjenja oslobađanja azotnog monoksida iz endotela, a time pospešuju sužavanje lumena zahvaćenih arterija. Azotni monoksid endotela se razgrađuje stvarajući superoksidni anjon i peroksinitratne radikale, što takođe dovodi do oštećenja endotela.

Faktori rizika za nastanak ateroskleroze

Epidemiološke studije su utvrdile faktore rizika za progresiju ateroskleroze. Oni se mogu podeliti na više načina: promenljive/nepromenljive, urođene/stečene, klasične/nove [16]. Glavni faktori rizika za razvoj/progresiju ateroskleroze su: povećana koncentracija LDL frakcije holesterola i/ili smanjena koncentracija HDL frakcije holesterola, hipertenzija, konzumiranje cigareta, diabetes mellitus, nepravilna ishrana i genetska predispozicija [10].

Dislipidemija predstavlja poremećaje u koncentraciji i/ili odnosu lipida u serumu (niske ili visoke) bez obzira na poreklo. Povećana koncentracija serumskog holesterola je dobro i dugo poznat faktor rizika za KVB, sa dokazanim doznim zavisnim odnosom. Najveći procenat holesterola u plazmi se nalazi u obliku LDL holesterola za koji se zna da je proaterogen. U skladu sa preporukama za koncentraciju lipida u serumu iz 2018. godine, optimalna koncentracija ukupnog holesterola iznosi $< 5,2$ mmol/L od čega koncentracija LDL treba da bude $< 2,6$ mmol/L, preporučena koncentracija HDL je $> 2,6$ mmol/L, a TGL treba da bude $< 1,7$ mmol/L. Međutim ukoliko je osoba u kardiovaskularnom riziku, preporučena koncentracija LDL iznosi $< 1,8$ mmol/L, dok je za TGL u tom slučaju preporučena koncentracija $1,1$ mmol/L [17].

Na osnovu rezultata brojnih kliničkih studija, LDL frakcija holesterola je izdvojena kao primarni cilj lipidnih intervencija u prevenciji KVB. Takođe, prema Smernicama za holesterol u krvi iz 2018. godine, preporučene intervencije ne zavise isključivo od koncentracije LDL holesterola već i od pridruženih faktora, kao što su pozitivna porodična anamneza za KVB, načina života (konzumiranje duvana i alkohola, nepravilna ishrana, nedostatak fizičke aktivnosti) [18]. Mendelijeve randomizirane studije sugerišu da je dugotrajno izlaganje nižoj koncentraciji LDL

holesterola povezano sa čak i do trostruko većom proporcionalnom redukcijom rizika od KVB [17]. Takođe, uzročni efekat LDL holesterola na rizik od aterosklerotskih kardiovaskularnih bolesti određen je i apsolutnom veličinom i kumulativnim trajanjem izloženosti povećanoj koncentraciji LDL holesterola [18].

Lipoprotein (a) je identifikovan kao verovatni uzročni faktor u procesu aterotromboze iz savremenih studija genetika ateroskleroze [13].

Pretpostavka da bi povećavanje nivoa HDL holesterola smanjivao rizik od ateroskleroze suočila se s razočaravajućim rezultatima kliničkih ispitivanja [1]. Utvrđivanje funkcija HDL čestica kao što su potencijal ispuštanja holesterola i broja čestica HDL-a, te terapijski pristup koji povećava ove varijable, zahtevaju nastavak istraživanja. Takođe i neki pristupi povećanju funkcije HDL čestica ili stimulaciji reverznog prenosa holesterola primenom HDL mimetika ili infuzija apolipoproteina A1 ili njegovih zamena zaslužuju dalja istraživanja.

Novi podaci o patogenoj ulozi lipoproteina bogatih trigliceridima u procesu aterogeneze probudili su interes za funkcionalnim ulogama Apolipoproteina V i C3, kao i Angptl3 i Angptl i njihovim mogućim terapijskim reperkusijama [6,11,14].

Hipertenzija je bolest koja se karakteriše povećanjem sistolnog pritiska ≥ 140 i/ili dijastolnog pritiska ≥ 90 mm Hg, dok se stanje sa sistolnim pritiskom od 130 do 139 mmHg, odnosno dijastolnim 80–89 mm Hg naziva prehipertenzijom [20]. Hipertenzija je vodeći potencijalno reverzibilni faktor rizika za CVD. Prevalencija hipertenzije se povećava iz godine u godinu i smatra se da će do 2025. godine dostići 60% populacije širom sveta sa daljim trendom porasta. Podaci Svetske zdravstvene organizacije govore da se u 2015. godini 1,13 milijardi ljudi širom sveta bori sa hipertenzijom, odnosno svaki četvrti muškarac i svaka peta žena [21].

Diabetes mellitus se definiše kao poremećaj rada endokrinog pankreasa pri čemu dolazi do povećane koncentracije glukoze u krvi. Etiološki, Diabetes mellitus se deli na Tip 1 koji prema trenutnim saznanjima nije preventabilan, Tip 2 koji je u velikom procentu preventabilan i Gestacijski koji se javlja u trudnoći, ali može kasni-

je preći u Tip 2.

Diabetes mellitus tip 1 se karakteriše potpunim deficitom insulina i pojavom polidipsije, poliurije i polifagije. Terapija se sastoji u dodavanju insulina parenteralno.

Diabetes mellitus tip 2 (DMT2) je rezultat insulinske rezistencije, tj. relativnog deficita insulina. Gojaznost naročito abdominalnog tipa, fizička neaktivnost i visok unos zasićenih masnih kiselina, svaki je faktor koji posebno nezavisno povećava rizik od insulinske rezistencije i DMT2. Intolerancija na glukozu (IGT) i poremećaj glikemije našte (IFG) predstavljaju manifestacije spektra predijabetesa i osobe sa IGT ili IFG imaju visok rizik od oboljevanja od DMT2 [22].

Dokazano je da je proces ateroskleroze ubrzan kod obolelih od dijabetesa. Smatra se da su za to uzroci dislipidemija, hiperglikemija i oksidativni stres [23]. Kada rezultati studija o kontrolisanoj glikemiji nisu dokazali da je došlo do smanjenja vaskularnih komplikacija, istraživači su ukazali kako je vrednost glikoliziranog hemoglobina (HbA1C) povezana sa incidencijom infarkta miokarda i moždanog udara [24]. Smatra se da povećana glikolizacija eritrocita dovodi do povećanja njihove fagocitoze, kao i permeabilnosti i oštećenja endotela [25].

Konzumiranje cigareta je dobro poznat faktor rizika za CVD. Smatra se da pušenje dovodi do morfoloških promena endotela arterija kao posledica uticaja oksidativnog stresa i inflamacije [26]. Dokazano je da pušenje povećava propustljivost endotela krvnih sudova i povećanja serumskih koncentracija adhezivnih molekula [27], dok prestanak pušenja karakteriše smanjenje njihove koncentracije. Rađene su studije koje su dokazale da nikotin nije sam po sebi dominantni uzrok oštećenja endotela, već da tome doprinose i ostale supstance koje se nalaze u duvanskom dimu [2].

Ishrana predstavlja kulturno, nacionalno, versko i socio-ekonomsko obeležje naroda. U određenim slučajevima kulturno nasleđe jeste pravilna ishrana, dok u drugim faktor predstavlja rizik za ubrzan nastanak ateroskleroze. Takođe, ishrana u nekim slučajevima predstavlja uzrok raznih oboljenja, a u drugim slučajevima je način lečenja [15]. Koncept pravilne ishrane, koji se sve više promovise širom sveta, ima međusobne slič-

nosti u pogledu smanjenja zasićenih masti, trans masti, holesterola, soli i prostih šećera. Da smanjenje zasićenih masti, trans masti i holesterola dovodi do redukcije ateroskleroze među prvima je dokazala Španska studija Prevencije oboljenja mediteranskom ishranom PREDIMED [28]. Tokom pomenute studije ispitivano je 7447 Španaca starosti od 55 do 80 godina, koji su bili pod velikim kardiovaskularnim rizikom, ali nemaju manifestno kardiovaskularno oboljenje. Učesnici ove studije su bili podeljeni u tri grupe od kojih su dve bile izložene mediteranskom načinu ishrane uz unos isključivo maslinovog ulja u jednoj grupi i orašastih plodova u drugoj grupi. Treća grupa je bila izložena uobičajenom načinu ishrane uz smanjenje zasićenih masti. Studija je završena pre predviđenog vremena od 6 godina, jer je dostigla statistički značajno smanjenje infarkta miokarda, moždanog udara i kardiovaskularne smrti u grupama sa mediteranskim načinom ishrane (maslinovo ulje, orašasti plodovi) [28].

Genetički faktori imaju ulogu u nastanku i razvoju procesa ateroskleroze. Naime, istraživanja su pokazala da postoje geni koji se dovode u vezu sa predkliničkim, kliničkim i uznapredovalim stadijumom ateroskleroze. Genetski markeri koji mogu poslužiti u prevenciji/ranom otkrivanju bolesti su upravo geni asociirani sa nekim od faktora rizika, npr. hipertenzijom. Primer značaja genetičkih markera je inserciono/delecioni (I/D) polimorfizam gena za angitenzin konvertujući enzim (ACE). Osnovna funkcija ACE je konverzija angiotentin I u angiotenzin II, dalje angiotenzin II preko receptora dovodi do vazokonstrikcije, zadržavanje vode i soli, oslobađanje aldosterone i vazopresina, stimulacije simpatičkog nervnog sistema sa posledičnim povećanjem arterijskog pritiska. Osobe sa alelom D imaju viši nivo ACE u plazmi, a najviše je sa genotipom DD [29]. U Republici Srbiji je rađeno istraživanje genotipa kod pacijenata sa karotidnom aterosklerozom, a rezultati su pokazali da genotip DD u genu za ACE povezan sa hipertenzijom kod muškaraca < 40 godina, zatim prisustvom aterosklerotskih plakova kod normotenzivnih pacijenata. Alel D je bio češći kod osoba sa simptomatskom karotidnom aterosklerozom u odnosu na asimptomatske [30]. Takođe, studija na hipertenzivnim osobama u Srbiji pokazala je da najveći rizik za nastanak

hipertenzije imaju osobe sa kombinacijom genotipa DD u genu za ACE i genotipa 6A6A u genu za metaloproteinazu matriksa – 3 [31]. Ukoliko bi se uvela praksa standardne DNK analize i genotipizacija za ACE u ovakvim slučajevima, mogao bi se sprečiti rani razvoj hipertenzije.

Javnozdravstveni značaj ateroskleroze

Ateroskleroza je vodeći uzrok nastanka kardiovaskularnih bolesti u čiji spektar ulaze: koronarna bolest, cerebrovaskularne bolesti i periferne arterijske bolesti. Podaci govore da je od 1950. godine do danas došlo do pada mortaliteta u većini razvijenih zemalja sveta od kardiovaskularnih bolesti [32].

Prva studija koja je ukazala na povezanost životnih navika i kardiovaskularnih bolesti je bila Framingamska studija sredinom prošlog veka [16]. U studiji koja je istraživala globalni teret bolesti došlo se do zaključka da je od 1990. godine do 2010. godine došlo do strmog pada mortaliteta od ishemijskih bolesti srca i mozga u razvijenim zemljama. Naime, najveći mortalitet je prijavljen u istočnoj Evropi (434 muškarca, odnosno 235 žena na 100 000 hiljada stanovnika godišnje), zatim centralna Azija (400 muškaraca, odnosno 225 žena na 100 000 hiljada stanovnika godišnje), centralna Evropa (201 muškarac, odnosno 117 žena) [33]. Takođe, podaci ukazuju da smrtnost od KVB osoba mlađih od 70 godina inače definisanih kao prerana smrt se povećala od 2005. godine i 2015. godine je iznosila 6,5 miliona preranih smrtnih ishoda od KVB [34]. Globalno, oko 2,2 miliona preranih smrti od ishemijske bolesti srca kod muškaraca pogađa mlađe od 70 godina što je ukupno 45% od svih smrtnih slučajeva muške populacije, odnosno oko 1 milion žena što čini ukupno 20% od svih smrtnih slučajeva ženske populacije. Takođe, ovakve razlike u polovima važe za moždani udar (ishemijski i hemoragični) [34].

Podaci Svetske zdravstvene organizacije govore da je oko 17,9 miliona ljudi umrlo od posledica KVB (85% srčani i moždani udar) u 2016. godini, što iznosi 31% od svih smrtnih slučajeva [35]. Svetska zdravstvena organizacija je objavila da su podaci o preranim smrtnim slučajevima od KVB neprihvatljivi i da su dostupne intervencije

za prevenciju KVB [36].

U skladu sa izveštajem SZO o kretanju nezaraznih bolesti iz 2018. godine, u Bosni i Hercegovini mortalitet od kardiovaskularnih bolesti iznosio je 53% [37].

Kako bi se smanjilo oboljevanje od aterosklerotskih KVB, SZO preporučuje dvostruki pristup, javnozdravstvene intervencije za smanjenje populacionih faktora rizika za KVB i medicinske intervencije ciljano ka osobama visokog rizika, sa posebnim akcentom na nadzor nad faktorima rizika i bolestima. Intervencije kojima se jača prevencija ciljanih faktora rizika po mišljenju SZO je najbolji izbor. Takva prevencija uključuje povećanje taksi na cigarete, alkohol, uz ohrabivanje odluka o zabrani reklamiranja ovih proizvoda. Takođe, neophodna je masovna kampanja promovisanja fizičke aktivnosti i pravline ishrane, odnosno zdravih stilova života. Prepoznato je da upravo multisektorski pristup omogućava sveobuhvatno delovanje na faktore rizika, a ne samo zdravstveni. Takođe, mnogi faktori rizika su svakako izvan odgovornosti zdravstvenog sektora, tako da multisektorski pristup u rešavanju problema predstavlja perspektivu u razvoju efektivne prevencije na populacionom nivou.

Naime, aterosklerotske bolesti su često praćene akutnim stanjima, invazivnom dijagnostikom/terapijom uz kontinuirano korišćenje medikamentozne terapije. Međutim, istraživanja su ukazala da se korišćenjem indeksa za procenu kardiovaskularnog zdravlja (eng. Cardiovascular Health Risk Index) mogu identifikovati pacijenti sa subkliničkim oblikom ateroskleroze. Korišćenje pomenutog indeksa u primarnoj prevenciji bi bio od velikog značaja, jer se promenom životnog stila može odložiti/smanjiti kardiovaskularni rizik koji potiče upravo od subkliničkog oblika ateroskleroze [38].

Procenjuje se da bi smanjenjem mortaliteta u zemljama u razvoju za 10% zdravstveni sistem uštedeo preko 377 milijardi \$ za period od 14 godina [39]. Takođe, podaci govore da se godišnje za kardiovaskularne pacijente u SAD utroši oko 195,6 milijardi \$, dok se za pacijenta u akutnoj fazi infarkta miokarda za boravak od 4,4 do 6,2 dana utroši od 25.666 do 30.321 \$ [40]. Javnozdravstveni značaj prevencije ateroskleroze se ogleda u očuvanju zdravlja populacije i smanjenju

morbiditeta i mortaliteta od kardiovaskularnih bolesti, dok se posledice prevencije posmatraju kroz materijalne resurse koji ostaju u zdravstvenom sistemu dugoročno.

Razočaravajuća su mnoga očekivanja da će uspeh primene statina i nekih preventivnih mera uvedenih krajem 20. veka redukovati epidemiju aterosklerotskih vezanih bolesti kardiovaskularnog sistema [3]. Nasuprot tome, njihova učestalost je porasla i glavni je uzrok oboljevanja, gubitka korisnih godina života i smrtnosti širom sveta [4]. Kako su zemlje u razvoju prošle tzv. „epidemiološku tranziciju“, zarazne bolesti su redukovane, a hronične bolesti, posebno one čiji je uzrok ateroskleroza i hipertenzija, postale su dominantni javnozdravstveni problem, kao što je već situacija u razvijenim zemljama sveta [5,6]. Čak i uz pristup vrhunskoj tehnologiji i odnedavno dostupnim sekundarnim preventivnim terapijama, teret ponavljajućih događaja nakon akutnih koronarnih događaja ostaje neprihvatljivo visok, pri čemu iznosi 10% u prvih 12 meseci uprkos optimalnom savremenom lečenju [7–9].

Dostupnost potvrđenih genetskih markera povećala je mogućnost njihove kliničke primene u stratifikaciji rizika i za ciljanje terapije u prilagođenom ili preciznom načinu lečenja [29,30 31]. Rezultati genetskog rizika mogu predvideti ko će imati koristi od terapije statinom, a pokazana je i korisnost genetskih informacija u predviđanju rizika i farmakogenomske odrednice odgovora na terapije za aterotrombozu [1,13,16,29].

Izvor finansiranja. Autori nisu dobili sredstva namijenjena ovom istraživanju.

Etičko odobrenje. Članak ne sadrži nijednu studiju sa ljudima koju je izveo bilo ko od autora.

Sukob interesa. Autori izjavljuju da ne postoji sukob interesa.

Literatura:

1. Vučević D, Radak D, Radosavljević T, Mladenović D, Milovanović I. Inflammatory process in atherogenesis: New facts about old flame. *Med Pregl* 2012;65(9-10):388–395.
2. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European

Zaključak

Ateroskleroza je vodeći uzrok kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti, odnosno smrtnosti. Najvažnije kliničke manifestacije su ishemijska bolest srca, moždani udar i periferna arterijska bolest.

Ateroskleroza je preventabilna bolest. Način življenja koji podrazumeva nepravilnu ishranu, konzumiranje duvanskih proizvoda i alkohola predstavlja veliki zdravstveni rizik, jer su upravo ti faktori identifikovani kao rizični za nastanak ateroskleroze. Takođe, dostupnost analize DNK i određivanje polimorfizma pojedinih gena bi moglo da ima značajno učešće u prevenciji/redukciji ateroskleroze, odnosno može omogućiti individualizaciju terapijskog pristupa.

Globalne promene zdravstvenog ponašanja kao i prevencija, odnosno lečenje riziko faktora mogu dovesti do strmog pada smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti. Neophodno je globalno delovati intervencijama kako u razvijenim tako i u zemljama u razvoju, naročito na sprečavanju epidemije gojaznosti i konzumiranje duvana, kako bi se trend pada smrtnosti nastavio. Kao javnozdravstveni klinički izazov, ateroskleroza i dalje ostaje visoko na listi globalnih izazova ka dugom i zdravom životu. To nameće potrebu za nastavkom najsavremenijih istraživanja ateroskleroze u rasponu od globalne zdravstvene perspektive do temeljnih molekularnih mehanizama.

Funding source. The authors received no specific funding for this work.

Ethical approval. This article does not contain any studies with human participants performed by any of the authors.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017;38(32):2459–72.

3. Kobiyama K, Ley K. Atherosclerosis. *Circ Res* 2018;123(10):1118–20.
4. Kimura T, Tse K, Sette A, Ley K. Vaccination to modulate atherosclerosis. *Autoimmunity* 2015;48(3):152–60.
5. Gimbrone MA Jr, García-Cardena G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res* 2016;118(4):620–36.

6. Godo S, Shimokawa H. Divergent roles of endothelial nitric oxide synthases system in maintaining cardiovascular homeostasis. *Free Radic Biol Med* 2017;109:4–10.
7. Cahill PA, Redmond EM. Vascular endothelium - Gatekeeper of vessel health. *Atherosclerosis* 2016;248:97–109.
8. Weber C, Noels H. Atherosclerosis: current pathogenesis and 1. therapeutic options. *Nat Med* 2011;17(11):1410–22.
9. Anđelković I, Kojić Z, Rosić M. Endotel krvnih sudova i hipertenzija. 17. Smederevski lekarski dani, Simpozijum: Arterijska hipertenzija: bolest savremenog čoveka. *Acta Medica Semend* 1997;13–16.
10. Gimbrone MA Jr, García-Cardeña G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res* 2016;118(4):620–36.
11. von Hundelshausen P, Schmitt MM. Platelets and their chemokines in atherosclerosis-clinical applications. *Front Physiol* 2014;5:294.
12. Torres N, Guevara-Cruz M, Velázquez-Villegas LA, Tovar AR. Nutrition and Atherosclerosis. *Arch Med Res* 2015;46(5):408–26.
13. Su JB. Vascular endothelial dysfunction and pharmacological treatment. *World J Cardiol* 2015;7(11):719–41.
14. Connie W Tsao, Ramachandran S Vasan, Cohort Profile: The Framingham Heart Study (FHS): overview of milestones in cardiovascular epidemiology. *Int J Epidemiol* 2015;44(6):1800–13.
15. Assmann G, Schulte H. The Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study: prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. *Am Heart J* 1988;116(6 Pt 2):1713–24.
16. Grundy SM, Stone JN, Bailey LA, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal SR, Grundy et al. "2018 AHA/ACC/ AACVPR/ AAPA/ ABC/ ACPM/ ADA/ AGS/ APhA/ ASPC/ NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol." *J Am Coll Cardiol* 2019;73(24):285–350.
17. Ference BA, Yoo W, Alesh I, Mahajan N, Mirowska KK, Mewada A, et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(25):2631–39.
18. Holmes MV, Asselbergs FW, Palmer TM, Drenos F, Lanktree, MB, Nelson CP, et al. Mendelian randomization of blood lipids for coronary heart disease. *Eur Heart J* 2015;36(9):539–50.
19. Bakris G, Ali W, Parati G. ACC/AHA Versus ESC/ESH on Hypertension Guidelines. *J Coll of Cardiol* 2019;73(23):3018–26.
20. World Health Organization. Hypertension. Key Facts. 13 september 2019.
21. World Health Organization. Regional office for Europe. Diabetes Data and Statistics. Available from: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/non-communicable-diseases/diabetes/data-and-statistics> Accessed: April 10, 2020.
22. Poznyak A, Grechko AV, Poggio P, Myasoedova VA, Alfieri V, Orekhov AN. The Diabetes Mellitus–Atherosclerosis Connection: The Role of Lipid and Glucose Metabolism and Chronic Inflammation. *Int J Mol Sci* 2020;21(5):1835.
23. Roeber L, Casella-Filho A, Dourado PMM, Resende ES, Chagas ACP. Insulin Resistance, Type 2 Diabetes and Atherosclerosis. *J Diabetes Metab* 2014;5:464.
24. Catan A, Turpin C, Diotel N, Patche J, Guerin-Dubourg A, Debussche X, et al. Aging and glycation promote erythrocyte phagocytosis by human endothelial cells: Potential impact in atherothrombosis under diabetic conditions. *Atherosclerosis* 2019;291:87–98.
25. Collaborators, GBDRF, Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018;392(10169):1923–94.
26. Xue C, Chen QZ, Bian L, Yin ZF, Xu ZJ, Zhang AL, et al. Effects of Smoking Cessation with Nicotine Replacement Therapy on Vascular Endothelial Function, Arterial Stiffness, and Inflammation Response in Healthy Smokers. *Angiology* 2019;70(8):719–25.
27. Palmer RM, Stapleton JA, Sutherland G, Coward PY, Wilson RF, Scott DA. Effect of nicotine replacement and quitting smoking on circulating adhesion molecule profiles (sICAM-1, sCD44v5, sCD44v6). *Eur J Clin Invest* 2002;32(11):852–57.
28. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med* 2018;378(25):34.
29. Kuveljić J, Đurić T, Jovanović I, Živković M, Stanković A. Osnove primene analize DNK u medicini. *Srce i krvni sudovi* 2013;32(2):104–09.
30. Kolaković A, Živković M, Radak Dj, Djurić T, Končar I, Davidović L, et al. The association of ACE I/D gene polymorphism with severe carotid atherosclerosis in patients undergoing carotid endarterectomy. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2012;13(1):141–47.
31. Živković M, Djurić A, Alavantić D, Mečanin S, Stanković A. Association of ACE and MMP-3 5A/6A Gene Polymorphism with Hypertension in men from Serbia: *Arch Biol Sci* 2006;58(4):205–10.

32. Herrington W, Lacey B, Sherliker P, Armitage J, Lewington S. Epidemiology of Atherosclerosis and the Potential to Reduce the Global Burden of Atherothrombotic Disease. *Circ Res* 2016;118(4):535–46.
33. Moran AE, Forouzanfar MH, Roth GA, Mensah GA, Ezzati M, Flaxman A, et al. The global burden of ischemic heart disease in 1990 and 2010: the Global Burden of Disease 2010 study. *Circulation* 2014;129(4):1493–501.
34. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 [published correction appears in *Lancet*. 2017;7;389(10064):1]. *Lancet* 2016;388(10053):1459–1544.
35. WHO. Cardiovascular diseases. Key fact. 2017.
36. WHO. Noncommunicable disease progress monitor. Geneva: World Health Organization, 2017.
37. Noncommunicable diseases country profiles. Geneva: World Health Organization. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO, 2018.
38. Singh SS, Pilkerton CS, Shrader CD Jr, Frisbee SJ. Subclinical atherosclerosis, cardiovascular health, and disease risk: is there a case for the Cardiovascular Health Index in the primary prevention population? *BMC Public Health* 2018;18(1):429.
39. Bloom DE, Chisholm D, Jané-Llopis E, Prettner K, Stein A, Feigl A. From burden to "best buys": reducing the economic impact of non-communicable disease in low-and-middle-income countries. Program on the Global Demography of Aging, 2011.
40. Fox KM, Wang L, Gandra SR, Quek RGW, Li L, Basler O. Clinical and economic burden associated with cardiovascular events among patients with hyperlipidemia: a retrospective cohort study. *BMC Cardiovasc Disord* 2016;16(1):13.

Public health significance of atherosclerosis

Vesna Lazić¹, Biljana Mijović², Miloš Maksimović

¹Public Health Institute of the Republic of Srpska, Regional center Zvornik, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

²University of East Sarajevo, Faculty of Medicine, Foca, The Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

³University of Belgrade, Faculty of Medicine, Institute of Hygiene and Medical Ecology, Belgrade, Serbia

Atherosclerosis is the leading cause of cardiovascular disease (CVD) worldwide. Recently, mortality and morbidity from CVD have shown a trend in its occurrence in earlier years, while these diseases have been associated with older age until recently. In developed countries, mortality from diseases caused by atherosclerosis has decreased over the last 50 years. However, such a trend is not reflected in both underdeveloped and developing countries where mortality remains high. Risk factors have been identified and their control can influence the reduction in morbidity and mortality from CVD associated with atherosclerosis. Among these, the so-called variable risk factors are the following: increased concentration of LDL cholesterol fraction (LDL) and/or decreased concentration of HDL cholesterol fraction (HDL), hypertension, cigarette consumption, diabetes mellitus/metabolic syndrome, improper diet, while genetic predisposition is still considered to be an invariable risk factor. In order to reduce the incidence of atherosclerosis, the World Health Organization recommends a two-pronged approach that includes public health interventions to reduce population risk factors and medical interventions for individuals at high risk with stricter surveillance of risk factors. Examples of multisectoral public health interventions include increasing taxes on cigarettes and alcohol, followed by a massive campaign to promote physical activities and healthy diet, that is to promote healthy lifestyles.

Keywords: atherosclerosis, cardiovascular diseases, public health significance