

VILNIAUS UNIVERSITETAS

NERINGA BUROKIENĖ

ŠIRDIES IR KRAUJAGYSLIŲ LIGŲ EPIDEMIOLOGINIŲ VEIKSNIŲ IR
GENOMO SĄVEIKOS TYRIMAS

Daktaro disertacija

Biomedicinos mokslai, medicina (06 B)

Vilnius, 2016 metai

Disertacija rengta 2011–2015 metais Vilniaus universitete

Mokslinis vadovas:

Prof. habil. dr. akad. Zita Aušrelė Kučinskienė (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06 B)

Konsultantas:

Prof. habil. dr. akad. Vaidutis Kučinskas (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, biologija – 01 B)

TURINYS

SANTRUMPŲ SĄRAŠAS.....	5
1. ĮVADAS.....	7
1.1. Tiriamoji problema.....	7
1.2. Tyrimo aktualumas ir reikšmė	11
1.3. Tyrimo tikslas.....	12
1.4. Tyrimo uždaviniai	12
1.5. Ginamieji teiginiai.....	12
1.6. Autorės indėlis.....	13
2. LITERATŪROS APŽVALGA.....	13
2.1. Širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksniai.....	13
2.2. Mitybos įpročiai ir širdies ir kraujagyslių ligų rizika.....	26
2.3. Biocheminiai aterosklerozės žymenys ir širdies ir kraujagyslių ligų rizika 31	
2.4. Nerimas ir depresija ir širdies ir kraujagyslių ligų rizika.....	37
2.5. Genomo žymenys ir širdies ir kraujagyslių ligų rizika	41
3. TIRIAMIEJI ASMENYS IR TYRIMO METODAI	51
3.1. Tiriamųjų atranka	51
3.2. Tyrimo eiga	52
3.3. Statistinės analizės metodai.....	58
4. REZULTATAI.....	62
4.1. Tiriamųjų charakteristika	62
4.2. Širdies ir kraujagyslių ligomis sergančių ir nesergančių tiriamųjų rizikos veiksnių analizė	63
4.3. Širdies ir kraujagyslių ligomis sergančių ir nesergančių tiriamųjų mitybos įpročių palyginimas	68
4.4. Biocheminių aterosklerozės žymenų nustatymas	79
4.5. Nerimo ir depresijos sąsajos su širdies ir kraujagyslių ligomis	85
4.6. Riziką lemiančių alelių dažnių nustatymas	89
5. REZULTATŲ APTARIMAS	99
5.1. Širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnių svarba	101

5.2.	Mitybos įpročių korekcijos svarba	109
5.3.	Biocheminių aterosklerozės žymenų įvertinimas ir korekcijos svarba 115	
5.4.	Nerimo bei depresijos svarba	117
5.5.	Genetinės rizikos įvertinimas	118
6.	IŠVADOS	121
7.	PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS	122
8.	LITERATŪROS SĄRAŠAS	124
9.	PUBLIKACIJOS IR PRANEŠIMAI	152
10.	PADĖKA	155
11.	PRIEDAS. Tiriamųjų apklausos anketa	156

SANTRUMPŲ SĄRAŠAS

AH – arterinė hipertenzija

AKS – arterinis kraujospūdis

Apo-A 1 – apolipoproteinas A1

Apo-B – apolipoproteinas B

CD – cukrinis diabetas

CINDI – Tarptautinė lėtinių neinfekcinių ligų integruota profilaktikos programa (angl. *Countrywide Integrated Noncommunicable Diseases Intervention program*)

djCRB – didelio jautrumo C reaktyvusis baltymas

DKS – diastolinis kraujo spaudimas

DNR – deoksiribonukleorūgštis

DTL-Ch – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis

EKD – Europos kardiologų draugija

ES – Europos Sąjunga

HAD – HAD (angl. *Hospital Anxiety and Depression*) skalė

JAV – Jungtinės Amerikos Valstijos

KA – krūtinės angina

KMI – kūno masės indeksas

KŠL – koronarinė širdies liga

KV – kardiovaskulinis

Lp(a) – lipoproteinas (a)

LitHiR programa – asmenų, priskirtinų širdies ir kraujagyslių ligų didelės rizikos grupei, atrankos ir prevencijos priemonių programa (angl. *the Lithuanian High Cardiovascular Risk (LitHiR) primary prevention program*)

LSMU – Lietuvos sveikatos mokslų universitetas

LNL – lėtinės neinfekcinės ligos

MCA (angl. *multiple correspondence analysis*) – daugiamatės atitikties analizė

MTL-Ch – mažo tankio lipoproteinų cholesterolis
MI – miokardo infarktas
MONICA – širdies ir kraujagyslių ligų bei jų rizikos veiksnių stebėsenos programa (angl. *Multinational Monitoring of trends and determinants in Cardiovascular disease*)
MS – metabolinis sindromas
OR – galimybių santykis (angl. *odds ratio*)
PAH – pirminė arterinė hipertenzija
PI – pasikliautinas intervalas
PNRR – polinesočiosios riebalų rūgštys
PSO – Pasaulio sveikatos organizacija
PSPC – pirminės sveikatos priežiūros centrai
RA – rizikos alelis
RAD – retojo alelio dažnis
SCORE – bendrasis kardiovaskulinės rizikos įvertinimas (angl. *Systemic Coronary Risk Evaluation*)
SKS – sistolinis kraujo spaudimas
SN – standartinis nuokrypis
SRR – sočiosios riebalų rūgštys
ŠA – šeimos anamnezė
ŠKL – širdies ir kraujagyslių ligos
TG – trigliceridai
VNP – vieno nukleotido polimorfizmas (-ai) (angl. *SPN – single nucleotide polymorphism*)
VU – Vilniaus universitetas
VŠĮ VUL SK – viešoji įstaiga Vilniaus universiteto ligoninė Santariškių klinikos
ŽMGK – Žmogaus ir medicininės genetikos katedra

1. ĮVADAS

1.1. Tiriamoji problema

Europos Sąjungoje mirtingumas nuo širdies ir kraujagyslių ligų (ŠKL) sudaro 40 proc., o Lietuvoje sergamumas ir mirtingumas nuo širdies ir kraujagyslių ligų yra didesnis nei kitose Vakarų Europos ir Skandinavijos šalyse ir sudaro 56 proc. visų mirčių [1–2]. Numanoma, kad 2030-aisiais 23,3 mln. mirčių visame pasaulyje priežastis bus širdies ir kraujagyslių ligos [3].

Iš dalies įveikti ar pakeisti esamą situaciją yra įmanoma, pagerinus rizikos veiksnių, kurie yra svarbūs ŠKL etiopatogenezėje, kontrolę.

Pamatinė širdies ir kraujagyslių ligų patologija yra aterosklerozė, prasidedanti dar vaikystėje. Aterosklerozė – lėtinė uždegiminė liga, kai dėl arterijų sienelėse besikaupiančių lipidų ir kalcio susidaro opėjančios ir randėjančios plokštelės, kurios siaurina kraujagyslių spindį ir sukelia širdies ir kraujagyslių komplikacijas – miokardo išemiją, miokardo infarktą, insultą.

ŠKL tiriamos jau daugelį metų, nemažai nustatyta šių ligų rizikos veiksnių dar praėjusiame tūkstantmetyje, tačiau vystantis mokslui nustatoma vis naujų. Rizikos veiksnius galima suskirstyti į grupes pagal galimybę juos koreguoti: modifikuojami (aukštas kraujospūdis, rūkymas, dislipidemija, stresas, fizinis pasyvumas, alkoholio vartojimas, nutukimas, cukrinis diabetas, metabolinis sindromas) ir nemodifikuojami (amžius, lytis, asmeninė ir šeimos istorija). Minėtų modifikuojamų veiksnių įvairovė bei nemodifikuojami veiksniai yra nulemti genetinių veiksnių.

Pagal naujumą rizikos veiksniai gali būti skirstomi į tradicinius (rūkymas, dislipidemija, hipertenzija, diabetas, pilvinis nutukimas, psichosocialiniai veiksniai, nepakankamas vaisių ir daržovių kiekis maiste, visiškas alkoholio nevartojimas ir reguliaraus fizinio aktyvumo stoka) ir

netradicinius rizikos veiksnius. Netradiciniai rizikos veiksniai yra oksidacinis stresas, koaguliaciniai faktoriai, homocisteinas, kolageninės kraujagyslių ligos, lėtinė inkstų liga, hiperurikemija, didelis širdies susitraukimų dažnis; kai kurie iš jų nustatomi instrumentiniais metodais: tai kairiojo skilvelio hipertrofija, arterijų standumo padidėjimas, endotelio disfunkcija, arterijų sienos vidinio ir vidurinio sluoksnių sustorėjimas, kulkšnies ir žasto indekso sumažėjimas, vainikinių arterijų kalkėjimas, aortos lanko ir pilvo aortos kalkėjimas. Apie netradicinių rizikos veiksnių įtaką ŠKL duomenys dar kaupiami.

Prognozuojant širdies ir kraujagyslių ligų 10 metų riziką, kol kas labiausiai pravartūs **tradiciniai** rizikos veiksniai. INTERHEART tyrime, kuriame dalyvavo 52 pasaulio šalys, buvo išskirti 9 modifikuojami rizikos veiksniai, nulemiantys daugiau nei 90 proc. pirmojo miokardo infarkto rizikos. Tai rūkymas, dislipidemija, hipertenzija, diabetas, pilvinis nutukimas, psichosocialiniai veiksniai, nepakankamas vaisių ir daržovių kiekis maiste, visiškas alkoholio nevartojimas ir reguliaraus fizinio aktyvumo stoka.

Be abejo, svarbūs ir kiti rizikos veiksniai: pastaruoju metu daug rašoma apie infekcijos ir uždegimo reikšmę, lipoproteino (a) ir apolipoproteino B perteklių bei apolipoproteino A-1 stygių kraujyje.

Rizikos veiksniai daro įtaką ne tik ligos vystymuisi, bet ir ligos mastui. Šių rizikos veiksnių kontrolė sumažina sergamumą ir **mirtingumą** tiek esant diagnozuotoms, tiek nediagnozuotoms ŠKL [Kotseva ir kt., 2010].

Pasaulio sveikatos organizacija (PSO) ir kitos tarptautinės organizacijos daug dėmesio skiria gyventojų mitybos gerinimui. Sektinu pavyzdžiu laikoma Suomija, kur gerokai sumažėjus riebaus pieno ir sviesto vartojimui ir išaugus daržovių ir vaisių produktų vartojimui darbingo amžiaus gyventojų mirtingumas nuo ŠKL sumažėjo 80 proc. [Puska, 2009].

Galima teigti, kad nesveika mityba lemia daugelio ligų atsiradimą. Per didelis gyvūninės kilmės maisto produktų vartojimas, didelis angliavandenių, druskos kiekis maiste, per mažas rupiai maltų grūdinių produktų, vaisių,

daržovių vartojimas yra siejamas su pagrindiniais ŠKL rizikos veiksniais: arterine hipertenzija, nutukimu, dislipidemija ir angliavandenių apykaitos sutrikimais, kurie yra labai paplitę Lietuvoje [Rinkūnienė ir kt., 2009; Reklaitienė ir kt., 2001]. Pastaraisiais metais gydytojai, kiti sveikatos sistemos darbuotojai, visuomenės informavimo šaltiniai ypač aktyviai propaguoja sveiką gyvenseną, skatina daugiau judėti, subalansuotai maitintis, vartoti mažiau cholesterolio turinčių maisto produktų; tačiau intensyvus gyvenimo tempas, nuolatinis stresas, nerimas, nepakankamas poilsis lemia širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimus.

Įrodyta, kad tam tikros psichologinės būsenos – depresija, nerimas, stresas – taip pat yra potencialūs ŠKL vystymosi rizikos veiksniai [Khawaja ir kt., 2009]. Depresija turi poveikį pogumburio-hipofizės-antinksčių veiklos pusiausvyrai – sumažėja kortizolio sekrecija, padaugėja kortikotropiną atpalaiduojančio faktoriaus, kuris didina gliukokortikoidų koncentraciją, pastarieji yra aterosklerozę, hipercholesterolemiją, hipertenziją, hipertrigliceridemiją provokuojantis veiksnys [Radsheer ir kt., 1995]. Taip pat depresija skatina trombocitų aktyvaciją, didina jų adheziją ir gali skatinti ūminių išeminių sindromų vystymąsi. Depresija sergančių asmenų kraujyje padaugėja C reaktyviojo baltymo (CRB), kuris gali aktyvinti vainikinių arterijų endotelį, destabilizuoti aterosklerozinę plokštelę [Bruce ir kt., 2005; Kop, 2005].

Nerimo ir depresijos įtaka sergamumui ir mirštamumui nuo ŠKL prilygsta tradiciniams rizikos veiksniams, tokiems kaip rūkymas, nejudrus gyvenimo būdas. Tačiau širdies ir kraujagyslių prevencinėse programose psichologiniams rizikos veiksniams skiriama daug mažiau dėmesio nei kitiems, anksčiau minėtiems. Tai mažina gydymo ir prevencijos efektyvumą ir gali būti viena iš priežasčių, kodėl ŠKL lieka pirmaujančia mirtingumo priežastimi Lietuvoje.

Mokslinėje literatūroje teigiama, kad daugiaveiksnės ligos, o tokios yra ŠKL, yra genetinių, aplinkos ir gyvenimo būdo veiksnių sąveikos rezultatas. Daugiaveiksnių ligų atveju genetiniai ir genominiai veiksniai lemia ne ligą, o

polinkį ja sirgti. Ligos išsivystymas priklauso nuo aplinkos, kurioje gyvenama, ir nuo gyvenimo būdo. Tačiau nėra taip, kad genetiniai variantai, siejami su polinkiu ir aplinka, veiktų izoliuotai.

Veikiant genetiniams veiksniams kartu veikia ir negenetiniai veiksniai, pavyzdžiui, mityba. Tad tuos pačius požymius dažniausiai veikia skirtingos prigimties veiksniai vienu metu. Tai lemia kiekvieno iš ligos požymių unikalumą ir sudėtingumą. Genetinių veiksnių poveikis širdies ir kraujagyslių ligoms Lietuvoje yra mažai tyrinėtas. Artimoje ateityje genetinis rizikos vertinimas gali padėti nustatyti asmenis, kurie dar nejaučia simptomų, tačiau priklauso vidutinės arba didelės rizikos susirgti širdies ir kraujagyslių ligomis grupėms, kad šiems asmenims būtų galima laiku pradėti taikyti prevencinį gydymą.

Tačiau siekiant maksimaliai padidinti šios priemonės efektyvumą, atskiroms šalims gali tekti priimti kompetentingą ir atsakingą sprendimą, kurių genetinių variantų reikia ieškoti atliekant minėtą vertinimą.

Kol kas tai yra pirmieji bandymai atsakyti, kurie iš rizikos genetinių variantų yra būdingesni Lietuvos gyventojams. Jie papildytų ateities diagnostines strategijas.

ŠKL serga vis jaunesni, darbingo amžiaus žmonės [Mendis ir kt., 2011]. Nuo 2006 metų Lietuvoje pradėta vykdyti asmenų, priskiriamų ŠKL didelės rizikos grupei, atrankos ir prevencijos priemonių programa, kurioje dalyvauja 40–55 metų vyrai ir 50–65 metų moterys. Amžiaus grupė nuo 40–65 metų yra ta populiacijos dalis, kuriai rizikos veiksnių korekcija yra efektyviausia ir ekonomiškai naudinga [Mendis ir kt., 2011; Rinkūnienė, 2014].

Todėl ypač svarbu žinoti kintantį šios amžiaus grupės vyraujančių rizikos veiksnių paplitimą, jų sąsajas su liga bei genetinė predispozicija. Visą Lietuvą apimanti epidemiologinė analizė leidžia geriau suprasti ŠKL rizikos

veiksnių korekcijos problemas ir pagal tai keisti ateities gydymo ir prevencijos strategijas.

Sergančių ŠKL asmenų priežiūros gerinimas, ankstyvas pacientų išaiškinimas pirminės sveikatos priežiūros įstaigose padėtų laiku rekomenduoti adekvatų didelės ŠKL rizikos pacientų gydymą.

1.2. Tyrimo aktualumas ir reikšmė

Pastaruoju metu daug diskutuojama apie aplinkos ir genetinių veiksnių sąveiką, kuri lemia organizmo savybes bei ligų atsiradimo riziką. Sunku paaiškinti tokį didelį sergamumą ir mirtingumą nuo ŠKL Lietuvoje vien tik tradicinių rizikos veiksnių: nutukimo, arterinės hipertenzijos, metabolinio sindromo ir rūkymo, paplitimu ar tradicinių rizikos veiksnių sinerginiu veikimu. Klinikiniame darbe svarbus tikslus visų rizikos veiksnių įvertinimas bei efektyvi korekcija, kuri sumažintų ūminių sutrikimų, atkryčių ir komplikacijų riziką.

Lietuvoje tik keli metai sukurta infrastruktūra, įdiegti naujos kartos genomo ir egzomo, plataus masto genotipavimo ir bioinformacinės analizės metodai sudaro galimybes tobulinti diagnostiką ir ligos prognozę įtraukiant ir genetinius riziką lemiančius veiksnius.

Siekiant išsiaiškinti gana didelio sergamumo širdies ir kraujagyslių ligomis Lietuvoje priežastis ir pateikti duomenų ateityje kuriant genetinių ypatybių rizikos vertinimo strategijas, šiame darbe mes išnagrinėjome gyvensenos įpročių sąsajas su rizika susirgti ŠKL ligomis, taip pat genetinius aterosklerozės žymenis Lietuvos populiacijoje.

Šis darbas, kuriuo siekėme atrasti ŠKL rizikos veiksnių, mitybos, nerimo ir (ar) depresijos ir genetinės rizikos sąsajas, yra pirmasis bandymas tiriant 40–65 metų Lietuvos gyventojų populiaciją.

1.3. Tyrimo tikslas

Įvertinti 40–65 m. amžiaus Lietuvos gyventojų mitybos, nerimo ir depresijos, biocheminių ir genetinių aterosklerozės žymenų sąsajas su ŠKL rizika.

1.4. Tyrimo uždaviniai

1. Palyginti rizikos veiksnių dažnį tarp 40–65 metų amžiaus nesergančių asmenų ir ŠKL sergančių ligonių.
2. Nustatyti gyventojų mitybos įpročių sąsajas su ŠKL.
3. Įvertinti biocheminius aterosklerozės žymenis ir jų sąsajas su ŠKL.
4. Išanalizuoti depresijos ir nerimo lygį, jų sąsajas su ŠKL.
5. Išanalizuoti VNP, nustatyti genotipus, susieti alelinius variantus su polinkiu sirgti ŠKL.

1.5. Ginamieji teiginiai

Lietuvos darbingo amžiaus gyventojams būdingas didelis dislipidemijos, nutukimo paplitimas, nulemtas mitybos ir gyvensenos įpročių.

Nerimas ir depresija kartu su tradiciniais rizikos veiksniais didina ŠKL riziką.

Remiantis tirtais ŠKL genetiniais rizikos žymenimis (VNP), Lietuvos populiacijai galimi keli reikšmingi genominiai ŠKL žymenys.

1.6. Autorės indėlis

Autorė dalyvavo vykdamas 2011–2015 m. projektą pagal visuotinės dotacijos priemonę, skirtą Žmoniškųjų išteklių plėtros veiksmų programos 3 prioritetui „Tyrėjų gebėjimų stiprinimas“ įgyvendinti. Projekto pavadinimas: „Lietuvos populiacijos genetinė įvairovė ir sandaros kitimai, susiję su evoliucija ir dažniausiai paplitusiomis ligomis“ (akronimas – LITGEN). Atliko pirminių sveikatos priežiūros centrų atranką, vykdė tiriamųjų apklausą skirtinguose Lietuvos rajonuose. Prisidėjo gautus duomenis suvedant į elektronines laikmenas, įvaldė matematinės statistikos metodus ir atliko statistinę duomenų analizę. Tyrimo rezultatai buvo publikuoti recenzuojamuose Lietuvos mokslo žurnaluose, pristatyti Lietuvos ir tarptautinėse mokslinėse konferencijose.

2. LITERATŪROS APŽVALGA

2.1. Širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksniai

Širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnių koncepcija ėmė formuotis XX amžiaus šeštajame dešimtmetyje, kai pasirodė pirmieji Framinghamo tyrimo duomenys. Šio kohortinio epidemiologinio tyrimo dešimtmečiais sukaupiti duomenys apie ŠKL rizikos veiksnius padėjo pagrindą ilgalaikės rizikos vertinimo skalėms sukurti [D'Agostino ir kt., 2013]. Širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnių ankstyva diagnostika ir korekcija būtina norint prailginti gyvenimo trukmę bei sumažinti sergamumą [Graham ir kt., 2007].

Iš viso žinoma per 200 rizikos veiksnių, bet ne visi jie vienodai svarbūs. 52 šalyse atliktas tyrimas INTERHEART parodė, kad tradiciniai aterosklerozės rizikos veiksniai visame pasaulyje sudaro didžiąją (apie

90 proc.) rizikos dalį. Kaip svarbiausi du rizikos veiksniai šiame tyrime išskirti sutrikusi lipidų apykaita ir rūkymas [Yusuf ir kt., 2004].

Dvylikoje Europos šalių atlikto EURIKA tyrimo (angl. *European Study on Cardiovascular Risk Prevention and Management in Daily Practice*) duomenimis, keturi rizikos veiksniai – hipertenzija, dislipidemija, rūkymas ir cukrinis diabetas – sudarė 57,7 proc. (57,0–58,4) ŠKL rizikos [Guallar, 2011]. Tradicinius ŠKL rizikos veiksnius Lietuvoje nagrinėjo keletas populiacinių tyrimų [Lukšienė ir kt., 2014; Laucevičius ir kt., 2014].

Lietuvoje nuo 2006 m. vykdomos Sveikatos apsaugos ministerijos finansuojamos asmenų, priskirtinų širdies ir kraujagyslių ligų didelės rizikos grupei, atrankos ir prevencijos priemonių LitHiR programos (angl. *the Lithuanian High Cardiovascular Risk (LitHiR) primary prevention program*) metu arterinės hipertenzijos paplitimas siekė 60,2 proc., cukrinio diabeto – 10,3 proc., metabolinis sindromas nustatytas 43,8 proc. pacientų. Tyrimo metu rūkė 21,5 proc., nepakankamas fizinis aktyvumas nustatytas 50,2 proc. tiriamųjų. Vertinant dislipidemijos paplitimą pagal lipidogramos rodiklius, dislipidemija nustatyta 88,8 proc. (95 % PI: 88,3–89,3) tiriamųjų [Rinkūnienė ir kt., 2012].

LSMU (Lietuvos sveikatos mokslų universiteto) ir Biomedicininio tyrimų instituto mokslininkų kolektyvo atliktame tyrime CINDI – lėtinių neinfekcinių ligų integruotos profilaktikos programa (angl. *Countrywide Integrated Noncommunicable Diseases Intervention*) – buvo įvertintas lėtinių neinfekcinių ligų (LNL) rizikos veiksnių paplitimas tarp 25–64 metų Lietuvos kaimiškųjų rajonų gyventojų. Nustatyta, kad daugiau vyrų (60,3 proc.) nei moterų (44,6 proc.) sirgo AH, tarp vyrų buvo labiau nei tarp moterų paplitęs rūkymas (atitinkamai – 47,5 proc. ir 18,1 proc.) ir nesaikingas alkoholio vartojimas (atitinkamai – 26,7 proc. ir 3,1 proc.). Tačiau tarp moterų vyravo nutukimas (29,8 proc. moterų ir 22,8 proc. vyrų), metabolinis sindromas (21,5 proc. moterų ir 15,1 proc. vyrų). Pusei tiriamųjų kraujyje rastas padidėjęs

cholesterolio kiekis. Dauguma jų buvo fiziškai neaktyvūs laisvalaikio. Su amžiumi didėjo AH, hipercholesterolemijos, nutukimo ir metabolinio sindromo paplitimas, o rūkymas bei nesaikingas alkoholinių gėrimų vartojimas buvo dažnesni tarp jaunesnio amžiaus žmonių. Taip pat pastebėta, kad rizikos veiksniai labiau paplitę tarp kaimo gyventojų [Grabauskas ir kt., 2008].

Vykdamas širdies ir kraujagyslių ligų bei jų rizikos veiksnių stebėsenos programą PSO MONICA (angl. *Multinational Monitoring of trends and determinants in Cardiovascular disease*) buvo analizuotas rizikos veiksnių paplitimas tarp 35–64 metų Kauno miesto gyventojų nuo 1983 m. iki 2002 m. Nustatyta, kad AH paplitimas per 20 metų laikotarpį sumažėjo tik tarp moterų (11,9 proc.), tarp vyrų nepakito. Per tiriamąjį laikotarpį išliko didelis hipercholesterolemijos paplitimas – 80,7 proc. tarp vyrų ir 82,7 proc. tarp moterų. Moterų rūkymo paplitimas padidėjo iki 7,2 proc., o vyrų nepakito [Domarkienė ir kt., 2003].

Atlikus 2009–2012 metų pirminės prevencinės programos duomenų analizę nustatyta, jog Lietuvoje arterinės hipertenzijos (nuo 60,2 proc. iki 54,5 proc.; $p < 0,001$), metabolinio sindromo (nuo 34,1 proc. iki 28,7 proc.; $p < 0,001$), nutukimo (vidutinis KMI nuo 29,17 iki 28,92 kg/m^2 , $p < 0,001$) paplitimas po truputį mažėja, o dislipidemija, cukrinis diabetas ir rūkymas gana sunkiai koreguojami tiek vyrams, tiek moterims [Laucevičius ir kt., 2015].

Apibendrinant galima teigti, kad Lietuvoje tradicinių rizikos veiksnių paplitimas yra didelis, kai kurių rizikos veiksnių paplitimas turi tendenciją mažėti, kitų rizikos veiksnių paplitimas nekinta, nors jau ne vienus metus vykdomos širdies ir kraujagyslių ligų profilaktinės programos.

Tradicinių ŠKL rizikos veiksnių poveikio analizė

Amžius ir lytis. Siekiant įvertinti absoliučią pacientų ŠKL riziką, klinikinėje praktikoje taikomos Framinghamo [WHO infobase], SCORE [„Risk“] ir QRISK 2 [The QRISK] rizikos skalės. Skalės vertina 10 metų riziką

susirgti ŠKL. Be įvairių skirtingų rizikos veiksnių, kurie naudojami šiose vertinimo skalėse, amžiaus rizikos vertinimas yra visose minėtose skalėse ir yra pats stipriausias ŠKL rizikos veiksnys [Wald ir kt., 2011].

Amžius yra neabejotinas rizikos veiksnys dėl progresuojančių degeneracinių pokyčių kraujagyslėse bei kumuliacinio rizikos veiksnių poveikio. Širdies ligų rizikos veiksniai koronarinę širdies ligą skatina abiem lytims ir visose amžiaus grupėse, tačiau nevienodai stipriai [Huxley ir kt., 2015].

Vyrų rizika didėja perkopus 45 metus, moterų – 55 metus, arba po menopauzės [Perk ir kt., 2012]. Moters, sulaukusios 55 metų, rizika atitinka 45 metų vyro riziką, bet sergančios cukriniu diabetu, sunkia arterine hipertenzija, sunkia dislipidemija, gausiai rūkančios ir vartojančios kontraceptikus bei turinčios stiprų šeiminių polinkį gali susirgti anksčiau. Po menopauzės moterų rizika susilygina su vyrų, o vėliau ir aplenkia. Manoma, kad moteriškieji lytiniai hormonai iki menopauzės padeda mažinti aterosklerozės sukeltamų ligų riziką [Harvey ir kt., 2015].

Arterinė hipertenzija. Arterinė hipertenzija (AH) yra gerai įrodytas ŠKL rizikos veiksnys, ypač reikšmingas koronarinės širdies ligos (KŠL), insulto pasireiškimui. AH nustatoma, kai SKS ≥ 140 mmHg ar DKS ≥ 90 mmHg ar pacientas vartoja antihipertenzinius vaistus [Go ir kt., 2015; Lawes ir kt., 2001].

Amžius, tautybė, šeimos AH anamnezė, žemesnis išsilavinimas ir socioekonominis statusas, antsvoris ar nutukimas, nejudra, rūkymas, žalingi mitybos įpročiai (riebus maistas, gausus druskos ir alkoholio vartojimas, psichosocialinis stresas) – visi yra AH rizikos veiksniai [Go ir kt., 2015].

Sistolinis kraujospūdis yra ne mažiau galingas rizikos veiksnys už diastolinį, ypač vyresnio amžiaus pacientams. Įrodyta, kad izoliuota sistolinė hipertenzija ženkliai didina KŠL ir insulto riziką ir jaunesnio amžiaus

žmonėms [Yano ir kt., 2015]. Numanoma, kad visame pasaulyje AH gali lemti apie 6 proc. visų suaugusiųjų mirčių [Kearney ir kt., 2005].

Dislipidemija. Dislipidemija yra vienas reikšmingiausių širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnių. Epidemiologinės studijos patvirtina, kad dislipidemija koreliuoja su ŠKL rizika [Andersson ir kt., 2014].

Dislipidemijos diagnozė nustatoma įvertinus bendrojo cholesterolio koncentraciją (>5 mmol/l) MTL-Ch koncentraciją (>3 mmol/l), DLT-Ch koncentraciją ($<1,0$ mmol/l vyrams, $<1,2$ mmol/l moterims) ir trigliceridus ($>1,7$ mmol/l) [Perk ir kt., 2012]. Kliniškai dislipidemija skirstoma į hipercholesterolemiją, hipertrigliceridemiją, mišrią formą ir izoliuotą DTL-Ch sumažėjimą (pagal tai, kuris komponentas vyrauja). Hipertrigliceridemijos ir DTL sumažėjimo derinys ypač dažnai nustatomas sergantiems cukriniu diabetu, metaboliniu sindromu ir esant pilviniam nutukimui [Loforest ir kt., 2012; Silbernagel ir kt., 2013; Tenenbaum ir kt., 2014].

Dislipidemija gali būti paveldėta (heterozigotinė forma pasitaiko maždaug 1:500, Šiaurės Europos 1:200 gyventojų, homozigotinė forma yra reta) [Nordestgaard ir kt., 2013].

Kartais dislipidemija būna antrinė, sergant kitų organų ligomis (skydliaukės, inkstų, kepenų), Kušingo sindromu, gausiai vartojant alkoholį ar kai kuriuos vaistus [Durrington, 1990].

Tačiau dažniausiai įtakos dislipidemijos atsiradimui turi netinkama mityba, kai gausiai valgoma sočiųjų riebalų ir cholesterolio turinčio maisto, kai yra centrinio tipo nutukimas, mažas fizinis aktyvumas ir kitos priežastys. Europoje vadovaujamas naujausiomis Europos kardiologų draugijos (EKD) širdies ir kraujagyslių ligų prevencijos rekomendacijomis, atnaujintomis 2012 metais. Pagal jas lipidų normatyvai nesergantiems kardiovaskuline liga skiriasi nuo normatyvų jau sergantiems [Perk ir kt., 2012].

Bendras cholesterolis nesergantiems turi būti 5 mmol/l ir mažesnis, o MTL

cholesterolis – 3 mmol/l ir mažesnis. Tačiau žmonėms, sergantiems širdies ir kraujagyslių ligomis ar cukriniu diabetu, bendrojo cholesterolio kiekį reikia mažinti iki 4,5 mmol/l, o MTL cholesterolio – iki 2,5 mmol/l. Labai didelės rizikos pacientams, ypač sergantiems koronarinė širdies liga ir cukriniu diabetu, MTL cholesterolį rekomenduojama sumažinti iki 1,8 mmol/l. DTL cholesterolio kiekis kraujo serume turėtų būti 1 mmol/l ar didesnis vyrams ir 1,2 mmol/l ir didesnis moterims, o trigliceridų 1,7 mmol/l ir mažiau abiem lytims [Perk ir kt., 2012].

Pasaulyje plačiai pradėtos taikyti pirminės prevencijos programos. Vakarų valstybėse ir Jungtinėse Amerikos valstijose (JAV) mirtingumas nuo ŠKL sumažėjo. Beveik puse atvejų – 47 proc. mirtingumo sumažėjimą lėmė ankstyva diagnostika ir gydymas, o 44 proc. – rizikos veiksnių korekcija (dislipidemijos korekcija 24 proc., AH korekcija 20 proc., rūkymo metimas 12 proc., fizinio aktyvumo padidinimas 5 proc.) [Capewell ir kt., 2011].

Nutukimas. Intraabdominaliniai adipocitai yra metaboliškai aktyvios ląstelės, išskiriančios į kraują keliasdešimt biologiškai aktyvių medžiagų, veikiančių kraujospūdį, plazmos lipidus ir gliukozę, kraujagyslių funkciją, uždegiminę ir prokoaguliacinę būklę [Ortega ir kt., 2013].

Kūno masė vertinama ne tik pagal absoliutų kūno svorį, bet ir pagal kūno masės indeksą: $KMI = \text{svoris (kg)} / \text{ūgis (m)}^2$. Normalus kūno masės indeksas 18,5 – 24,9 kg/m². Nuo 25 iki 29,9 kg/m² – antsvoris, 30 kg/m² ir daugiau – nutukimas [Perk ir kt., 2012].

Galima tiesiog išmatuoti liemens apimtį. Kūno masės indeksą 25 kg/m² apytikriai atitinka liemens apimtis vyrams – 94 cm, moterims – 80 cm. Didelė ŠKL rizika, jei liemens apimtis vyrams viršija 102 cm, moterims 88 cm. [Bastien ir kt., 2014].

Nutukimas susijęs su daugybe aterosklerozės, kardiovaskulinio sergamumo ir mirtingumo rizikos veiksnių: arterine hipertenzija, insulino rezistencija ir sutrikusia gliukozės tolerancija, hipertrigliceridemija, DTL-

cholesterolio sumažėjimu, adiponektino sumažėjimu ir kitais, jis gali išprovokuoti antro tipo cukrinį diabetą [Bastien ir kt., 2014].

Nutukimo ir antsvorio epidemija plinta visame pasaulyje, ji vadinama globaliniu nutukimu (angl. *globesity – global obesity*). Nuo 2008 Pasaulio sveikatos organizacija (PSO) konstatavo, kad 1,5 milijardo 20-ies metų ir vyresnių suaugusiųjų turi antsvorio ($KMI=25,0-29,9 \text{ kg/m}^2$), daugiau nei 200 milijonų vyrų ir apie 300 milijonų moterų yra nutukę ($KMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) [WHO. Obesity and overweight, 2013].

Įrodyta, kad kūno svorio pokyčiams reikšmingą įtaką turi fizinis aktyvumas, alkoholio vartojimas, rūkymas bei miego trukmė ir laikas, praleistas prie televizoriaus [Mozaffarian ir kt., 2011].

Remiantis Nacionalinio sveikatos ir mitybos analizės tyrimo (NHANES III) duomenimis, Jungtinėse Amerikos valstijose tarp tiriamųjų, turinčių normalų KMI, sergančių arterine hipertenzija buvo 18 proc., o tarp nutukusių ($KMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) – 52,3 proc., atitinkamai dislipidemija – 8,9 proc. ir 19,0 proc., metabolinis sindromas – 13,6 proc. ir 39,3 proc. tiriamųjų [Nguyen ir kt., 2008].

Lietuvoje, kaip ir daugelyje pasaulio šalių, susiduriama su antsvorio ir nutukimo problema. Tyrimas, kurio tikslas buvo nustatyti KMI tendencijas per 1994–2012 m. laikotarpį, parodė, kad antsvorio turinčių vyrų dalis padidėjo nuo 47 proc. iki 62,5 proc., o nutukusių – nuo 10,6 proc. iki 19,0 proc. Nutukimo paplitimas tarp moterų buvo panašus pirmosios (1994 m.) ir paskutinės apklausos (2012 m.) metu (atitinkamai 19,0 proc. ir 20,5 proc.) [Kriaucionienė ir kt., 2014].

Nustatyta, kad ypač pavojingu sveikatai dideliu ir labai didelio laipsnio nutukimu Lietuvoje serga apie 62,6 tūkst. žmonių [Brimas ir kt., 2007].

Metabolinis sindromas. Metaboliniu sindromu vadinamas vidinių (endogeninių) rizikos veiksnių derinys: pilvinio nutukimo, arterinės

hipertenzijos, gliukozės ir insulino apykaitos sutrikimo ar diabeto ir specifinės metabolinės dislipidemijos (trigliceridų padidėjimo ir DTL cholesterolio sumažėjimo). Pacientų, kuriems nustatytas metabolinis sindromas, 5 kartus padidėja cukrinio diabeto ir du kartus – ŠKL rizika per ateinančius 5–10 metų. Metabolinio sindromo patogenezė kompleksinė. Svarbūs predisponuojantys veiksniai yra insulino rezistentiškumas ir intraabdominalinių riebalų kaupimasis [Kaur, 2014].

JAV Nacionalinės cholesterolio mokymo programos suaugusiųjų gydymo III programoje (NCEP ATP III angl. *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel*) pateiktas metabolinio sindromo apibrėžimas paprastas ir patogus taikyti klinikinėje praktikoje. Metabolinis sindromas nustatomas, jei yra trys ir daugiau požymių:

1. Liemens apimtis vyrams > 102 cm, moterims > 88 cm;
2. Trigliceridų kiekis $\geq 1,7$ mmol/l (arba gydymas lipidų kiekį koreguojančiais vaistais);
3. DTL cholesterolio kiekis $< 1,03$ mmol/l vyrams ar $< 1,29$ mmol/l moterims (arba gydymas kraujo serumo lipidų kiekį koreguojančiais vaistais);
4. AKS $\geq 130/85$ mmHg (arba gydymas antihipertenziniais vaistais);
5. Kraujo plazmos alkio gliukozė $\geq 5,6$ mmol/l ar cukrinis diabetas (arba gydymas antidiabetiniais vaistais) [IDF].

Visiems metabolinio sindromo komponentams didelės įtakos turi gyvensena. Todėl svarbu modifikuoti gyvensenos rizikos veiksnius, ypatingą dėmesį kreipiant į kūno svorio mažinimą, griežtą dietą ir fizinio aktyvumo didinimą. Turi būti gydomas padidėjęs AKS, dislipidemija ir hiperglikemija. Tikslas – išvengti antro tipo cukrinio diabeto arba sustabdyti jo progresavimą ir išvengti kardiovaskulinių komplikacijų [Roberts ir kt., 2013].

Rūkymas. Rūkymas – tai viena svarbiausių aterosklerozės patogenezės veiksnių ir mirties priežasčių pasaulyje. Nors per pastaruosius 50 metų

pasaulyje matoma rūkymo mažėjimo tendencija, tačiau daugėja rūkančių paauglių. Rūkymas yra svarbus ir grįžtamas širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnys [Ezzati ir kt., 2005].

Rūkymas didina riziką sirgti ŠKL: rūkant 20 cigarečių per dieną, miokardo infarkto rizika moterims padidėja 6 kartus, vyrams – 3 kartus [Prescott ir kt., 1998].

Remiantis INTERHEART tyrimo duomenimis, toks rizikos veiksnys kaip rūkymas nulėmė 36 proc. miokardo infarkto rizikos [Yusuf ir kt., 2004]. Rūkančioms moterims KŠL rizika yra didesnė nei vyrams. Sergantiems KŠL rūkymas didina pakartotinio miokardo infarkto ir mirtingumo riziką [Goldenberg ir kt., 2003].

Šiaurės Europos ir anglakalbėse Vakarų Europos šalyse vyrų rūkymas jau du dešimtmečius sparčiai mažėja, bet auga moterų rūkymas. Rytų Europos ir Azijos šalyse rūkymo paplitimas yra didelis tarp vyrų – vietomis paplitimas siekia 60 proc., o tarp moterų išlieka didesnis Vakarų šalyse ir siekia apie 40 proc. [Ezzati ir kt., 2013].

Įrodyta, kad tiek aktyvus, tiek pasyvus rūkymas pagreitina aterosklerozės progresavimą, veikdamas visas aterogenezės stadijas – nuo endotelio funkcijos sutrikimo, lipidų modifikacijos iki trombozės [Leone ir kt., 2013].

Rūkymo vaidmuo kardiovaskulinių įvykių patogenezėje siejamas su endotelio disfunkcija, padidėjusiu kraujo trombogeniškumu, sustiprėjusiu uždegiminiu atsaku, oksidaciniu stresu, sumažėjusia azoto oksido biosinteze [Kim ir kt., 2014]. Rūkymas aktyvina simpatinę nervų sistemą, dėl to didėja širdies susitraukimų dažnis ir AKS, odos ir vainikinių arterijų vazokonstrikcija [Rooks ir kt., 2011].

Jau yra įrodyta, kad rūkymas, kaip plazmos lipidų apykaitos modulatorius yra nepriklausomas KŠL rizikos veiksnys. PSO MONICA

projekto duomenys, apimantys 27 populiacijas, patvirtino rūkymą kaip nepriklausomą dislipidemijos rizikos veiksnį moterų grupėje [Wietlisbach ir kt., 2013]. Munsterio prospektyvusis širdies ir kraujagyslių ligų tyrimas PROCAM (angl. *Prospective Cardiovascular Munster Study*) demonstruoja, kad rūkymas labiau susijęs su maža DTL-Ch koncentracija, nei su padidėjusiu bendrojo cholesterolio kiekiu [Cullen ir kt., 1998]. Kito tyrimo duomenimis, rūkalių grupėje reikšmingai buvo padidėjęs bendrojo cholesterolio, MTL-Ch ir TG kiekis, DTL-Ch koncentracija buvo nustatoma statistiškai reikšmingai mažesnė [Rao ir kt., 2013].

Lietuvoje per 25 metų (1983–2008 m.) laikotarpį reikšmingai padaugėjo rūkančių žmonių – nuo 3,4 proc. iki 15,4 proc. ($p=0,052$) [Luksiene ir kt., 2014]. Ir toliau Lietuvoje matoma rūkalių daugėjimo tendencija (2009, 19,3 proc.; 2010, 21,2 proc.; 2011, 22,9 proc.; 2012, 22,4 proc.; $p<0,001$), reikšmingai padidėjo moterų rūkymo paplitimas ($p=0,013$), o vyrų ($p=0,554$) rūkymo įprotis per minėtą laikotarpį nesikeitė. Svarbu paminėti, kad rūkančių vyrų skaičius penkis kartus didesnis nei rūkančių moterų [Laucevicius ir kt., 2014].

Fizinis aktyvumas. Fizinis aktyvumas turi tiesioginį poveikį, kuris apsaugo kraujagysles nuo aterosklerozės. Netiesioginis fizinio aktyvumo poveikis – tai MTL-Ch ir TG koncentracijos mažėjimas, DTL-Ch didėjimas, svorio mažėjimas (įrodymų lygmuo A) [ESC/EAS, 2011].

Yra žinoma, kad fizinis aktyvumas net 35 proc. gali sumažinti mirtingumą nuo ŠKL [Nocon ir kt. 2008]. Tyrimas, atliktas 20-yje šalių per 2002–2004 m. laikotarpį, atskleidė, kad tik 15 proc. lietuvių buvo nepakankamai fiziškai aktyvūs, o 52 proc. sportuoja. Šie duomenys vieni geresnių Europoje [Bauman ir kt., 2009].

Lietuvoje laisvalaikiu besimankštinančių suaugusių žmonių dalis padidėjo. 1994 m. apklausos duomenimis, 31,8 proc. vyrų ir 25,6 proc. moterų atsakė, kad jie mankštinasi bent du kartus per savaitę ne trumpiau kaip 30 min.

2002 m. mankštinosi 48,2 proc. vyrų ir 42,1 proc. moterų. Moterų, kurios mankštinosi laisvalaikio, dalis buvo statistiškai reikšmingai mažesnė negu vyrų [Grabauskas ir kt., 2004].

Moterų, kurių fizinis aktyvumas yra mažas, 2009 m. buvo 55,5 proc., 2010 m. – 54,2 proc., 2011 m. – 52,6 proc., 2012 m. – 57,4 proc. Matoma reikšminga tendencija, kad daugėja vyrų, kurių fizinis aktyvumas mažas: 2009 m. – 42,3 proc., 2010 m. – 43,5 proc., 2011 m. – 43,6 proc., 2012 m. – 51,2 proc., ($p=0,001$) [Laucevicius ir kt., 2014].

Šeimos anamnezė. Šeimos anamnezė iš dalies atspindi paveldėtą polinkį sirgti tam tikromis ligomis. Šeimos anamnezė, informacija apie fenotipą ir genotipą – visos šios trys kategorijos naudingos atrenkant paveldėtą polinkį sirgti ŠKL turinčius asmenis, kuriems reikalingos ypač ankstyvos prevencinės priemonės [Laucevicius ir kt., 2008].

Anamnezė (graikų kalba *anamnesis*) – paciento arba jo artimųjų pasakojimai apie ligą. Tai yra viena iš klinikinių paciento tyrimo fazių ir yra vienodai svarbi lyginant su kitomis, t. y. su paciento ištyrimu, diagnozės nustatymu ir informacijos apie jo būklę bei ligą pateikimu. Sėkmingas informacijos surinkimas garantuoja 70–80 proc. diagnostinės sėkmės. Viena iš anamnezės dalių yra šeimos anamnezė, kuri savo ruožtu skirstoma į tris dalis: artimųjų gimineičių amžius bei sveikatos būklė, paveldimos ligos šeimoje, gimineičių ligos ir jų mirties priežastys. Tačiau ne mažiau svarbi yra ir socialinė anamnezė, kuri daro įtaką paciento gyvenimo kokybei ir sveikatai. Ypač atkreiptinas dėmesys į žalingus įpročius ir nesveiką mitybą [Naudžiūnas ir kt., 2007].

Atvejo kontrolės ir kohortinės studijos dėl šeimos anamnezės duomenų tikslumo yra prieštaringos. Žinoma, šeimos anamnezės duomenų aukso standartas yra medicininiai įrašai ir duomenys iš ligų registrų. Tai, kad giminaitis nesirgo vėžiu ar KŠL, yra nurodoma tiksliau, nei kad sirgo [Murabito ir kt., 2004].

Socioekonominė ir demografinė apklausiamojo charakteristika gali turėti įtakos duomenų renkant šeimos anamnezę tikslumui, bet įrodymai yra riboti [Wilson ir kt., 2009].

Dabartinės metodikos siekiant įvertinti daugiaveiksnės ligos pasireiškimo šeimoje riziką varijuoja nuo dichotomiško skirstymo (teigiamas / neigiamas) iki rafinuotų statistinių metodų, kuriais galima apskaičiuoti tikimybę [Murad ir kt., 2007].

Kitas būdas yra suskirstyti riziką į kelias kategorijas (pvz.: maža, vidutinė, didelė) pagal sergančių giminaičių skaičių, amžių, kada liga buvo diagnozuota, ir biologinės giminystės artumą [Scheuner ir kt., 1997].

Didelę riziką turi tie, kurių artimiesiems giminaičiams jau diagnozuota KŠL, miokardo infarktas, širdies nepakankamumas, koronarinė mirtis, smegenų kraujagyslių liga, smegenų infarktas, periferinių kraujagyslių liga, aortos aterosklerozė [Laucevičius ir kt., 2008].

Asociacija tarp šeimos istorijos ir ŠKL yra pateikiama kaip šansų santykis (OR) ar santykinė rizika (RR). Jei nors vienas pirmos eilės giminaitis sirgo ŠKL, šansų santykis OR (95 % PI) atitinkamai yra: moterims 2,2 (1,2–4,1), vyrams 2,4 (1,5–3,8); jei sirgo mažiausiai du pirmos eilės giminės, šansų santykis OR moterims išauga iki 3,5 (1,0–13,0) ir vyrams 2,7 (1,0–7,5) [Lloyd-Jones ir kt., 2004].

Šeimos anamnezė yra reikšmingas koronarinės širdies ligos rizikos veiksnys, ypač jaunesnio amžiaus pacientams, kurių šeimoje buvo priešlaikinės KV ligos atvejų. Šis rizikos veiksnys įtrauktas į kai kuriuos rizikos vertinimo algoritmus (pvz.: PROCAM) [Edwin Ho ir kt., 2011]. Rizika tuo didesnė, kuo daugiau sergančiųjų ar mirusiųjų, kuo artimesni giminystės ryšiai, kuo jaunesnis sirgusiojo ir mirusio giminaičio amžius [Li ir kt., 2000].

Šeimos anamnezė laikoma apsunkinta arba teigiama tais atvejais, kai paciento pirmos eilės artimų giminaičių tarpe buvo ankstyvų KV ligos arba

KŠL atvejų ir mirčių (vyrams iki 55 metų, moterims iki 65 metų) [Edwin Ho ir kt., 2011].

Framinghamo širdies tyrime nustatyta, kad patyrusių insultą tėvų palikuonims insulto rizika padidėja iki 3 kartų (jei sirgo motina ar sirgo tėvas) (santykinė rizika (angl. *Hazard ratio*) HR 2,79, 95 % PI: 1,68–4,66; $p < 0,001$ visi insultai, HR 3,15, 95 % PI: 1,69–5,88; $p < 0,001$ išeminio insulto). Taigi, iš anamnezės žinomas tėvų persirgęs insultas gali būti paprasta, kliniškai naudinga, bendra priemonė asmens paveldimam insulto polinkiui įvertinti [Seshdri ir kt., 2010].

Pirmos eilės giminės – tėvas, motina, broliai, seserys, sūnūs ir dukterys – turi 50 proc. bendro genomo. Antros eilės giminių (senelių, tetų, dėdžių) ligos turi mažiau įtakos (25 proc. bendro genomo), dar mažiau reikšmingos – trečios eilės giminių (pusbrolių, pusseserių) ligos (12,5 proc. bendro genomo) [Valdez ir kt., 2010].

Paveldimo polinkio stiprumą galima apibūdinti paveldėjimo koeficientu. Bendrasis paveldėjimo koeficiento vertinimas parodo tik bendrą visų genų poveikio dalį ligos atsiradimui. Likusi dalis tenka aplinkos veiksniams [Lango ir kt., 2008].

Šeimos anamnezė prognozuoja koronarinę širdies ligą, koregavus pagal kitus tradicinius rizikos veiksnius ir, manoma, kad 40–50 proc. yra paveldima [Bolton ir kt., 2013].

Nereikia pamiršti, jog žmonės palikuonims perduoda ne tik genus, bet ir dalinasi bendra aplinka, mitybos, gyvensenos įpročiais. Kartais sunku pasakyti, ar liga genetiškai paveldėta, ar atsirado dėl blogų šeimininkų įpročių. Įtakos čia gali turėti ne tik genetiniai veiksniai, bet ir iš kartos į kartą perduodami kenksmingi įpročiai: vaikai nesąmoningai mėgdžioja tėvų gyvenseną, tą patį mitybos būdą, fizinį aktyvumą, rūkymą, alkoholio vartojimą. Įpročio valgyti sūrų, riebių maistą kartais sunku atsisakyti visą gyvenimą.

2.2. Mitybos įpročiai ir širdies ir kraujagyslių ligų rizika

Mitybos įpročiai gali daryti įtaką aterogenezei tiesiogiai arba per tradicinius rizikos veiksnius: lipidų ar gliukozės koncentraciją kraujo plazmoje, arterinį kraujo spaudimą [ESC/EAS, 2011].

Laikantis sveikos mitybos rekomendacijų, sumažėja bendrojo cholesterolio ir MTL-Ch koncentracija kraujo plazmoje [Rees ir kt., 2001]. Įrodyta, kad gausus sočiųjų riebalų rūgščių (SRR) kiekis maiste didina MTL-Ch koncentraciją, augaliniuose aliejuose esančios polinesočiosios ir mononesočiosios riebalų rūgštys ją mažina [Mente ir kt., 2009].

Sočiosios riebalų rūgštys dalyvauja cholesterolio apykaitoje. Per daug vartojant sočiųjų riebalų rūgščių, padidėja cholesterolio koncentracija kraujyje. Pagrindiniai sočiųjų riebalų rūgščių (SSR) šaltiniai yra riebūs mėsos ir pieno produktai [Bartkevičiūtė ir kt., 2010].

Prospektyviojo tyrimo, atlikto Jungtinėse Amerikos Valstijose, vertinusio ryšį tarp mėsos ir jos produktų suvartojimo ir mirtingumo, rezultatai parodė, kad gyventojų, kurie vartojo daug raudonos mėsos, mirtingumas nuo ŠKL ir kitų ligų buvo statistiškai reikšmingai didesnis nei tų, kurie mėsos valgė mažiau [Sinha ir kt., 2009].

Kito prospektyviojo kohortinio tyrimo duomenimis, sumažėjęs raudonos mėsos vartojimas per 11 tyrimo metų reikšmingai sumažino MTL-Ch koncentraciją [Bouillon ir kt., 2011].

Omega-3 polinesočiosios rūgštys, kurių yra jūrų žuvų riebalų sudėtyje, mažina trigliceridų koncentraciją kraujyje, kraujo krešumo sistemos aktyvumą, todėl apsaugo nuo aterosklerozės komplikacijų. Žuvies rekomenduojama valgyti bent du ar tris kartus per savaitę. Cholesterolio koncentraciją mažinančiu poveikiu pasižymi tirpiosios maistinės skaidulos.

Rekomenduojama nors 5 kartus per dieną valgyti daržovių ir vaisių [Bartkevičiūtė ir kt., 2010].

Kohortinio tyrimo, trukusio 18 metų, rezultatai parodė, kad tų tiriamųjų, kurių mityboje buvo gausu vaisių, daržovių, paukštienos, žuvies ir rupiai maltų grūdinių produktų, mirtingumo nuo ŠKL rizika buvo 28 proc. mažesnė nei tų, kurių dietoje buvo gausu raudonos mėsos, saldumynų ir grūdinių produktų iš aukščiausios rūšies miltų [Heidemann ir kt., 2008].

Eksperimentiniuose tyrimuose palyginus skirtingų dietų poveikį lipidų koncentracijai kraujo plazmoje paaiškėjo, kad efektyviausiai (sumažėjo iki 35 proc.) MTL-Ch koncentraciją veikė veganų ir vegetarų mityba, kurių racione dominuoja didelis maistinių skaidulų, riešutų ir sojų kiekis [Ferdowsian ir kt., 2009].

Augalinės kilmės maisto produktai dietoje sumažina širdies ir kraujagyslių ligų riziką dėl apsauginio juose esančių mononesočiųjų ir polinesočiųjų riebalų rūgščių (PNRR), skaidulų, antioksidantų poveikio [Hu ir kt., 2003].

Remiantis trijų metaanalizių duomenimis, omega-3 PNRR, kurių gauname valgydami jūrų žuvis ir žuvų taukus, sumažina išeminės širdies ligos riziką, pagerina arterinio kraujospūdžio kontrolę [Cicero ir kt., 2009].

Dieta, kurioje didelė energijos dalis susidaro iš paprastųjų angliavandenių, gali būti antsvorio ir nutukimo priežastis. Esant tokiai dietai, padidėja TG bei sumažėja DTL-Ch koncentracija kraujo plazmoje [Siri ir kt., 2005].

Didėjant tokių maisto produktų kaip raudona mėsa, bulvių traškučiai ir bulvės, saldinti bei alkoholiniai gėrimai vartojimo dažniui, reikšmingai didėja kūno svoris [Mozaffarian ir kt., 2011].

Mokslinėje literatūroje duomenys apie alkoholio vartojimą yra prieštaringi. Remiantis sisteminės apžvalgos ir metaanalizės duomenis,

saikingas alkoholio vartojimas mažina ŠKL ir diabeto riziką, ypač tiems asmenims, kuriems jau yra nustatyta keletas kitų ŠKL rizikos veiksnių [Roerecke ir kt., 2012; Ezzati ir kt., 2013]. Tose Rytų Europos šalyse, kurios pasižymi nuolatinio ir gausio alkoholio vartojimu, mirtingumas nuo ŠKL yra didelis [Ezzati ir kt., 2013].

Nuolatinis ir gausus alkoholio vartojimas kenkia smegenims, kepenims ir kitiems gyvybiškai svarbiems organams. Alkoholiniai gėrimai yra kaloringi, todėl jie yra vienas iš svarbių nutukimo rizikos veiksnių, taip pat žadina apetitą, todėl suvartojama daugiau maisto [Bartkevičiūtė, 2010].

Lietuvoje per 1994–2010 m. laikotarpį alus tapo populiariausiu tiek vyrų, tiek moterų alkoholiniu gėrimu, matoma didesnio kiekio alaus suvartojimo tendencija. Stiprių alkoholinių gėrimų vartojimas padidėjo tarp moterų, o vyrų grupėje nesikeitė. Moterys, turinčios aukštąjį išsivystymą, dažniau vartojo vyną ir alų [Klumbiene ir kt., 2012].

Hipertenzijos riziką didina didelis (rekomenduojama suvartoti kasdien ne daugiau kaip 5 g druskos) valgomosios druskos kiekis maiste, taip pat nutukimas [Bartkevičiūtė, 2010]. Eksperimentiniai tyrimai parodė, kad, sumažinus druskos kiekį maiste, tiek sergančių arterine hipertenzija, tiek sveikų žmonių kraujo spaudimas sumažėjo statistiškai reikšmingai [Hue ir kt., 2009]. Paskaičiuota, kad per dieną suvartojamos druskos kiekį sumažinus iki 3 g, visose amžiaus grupėse sumažėja rizika atsirasti naujiems KŠL, insulto ir miokardo infarkto atvejams [Bibbins-Domingo ir kt., 2010].

Dietoje, skirtoje arterine hipertenzija sergantiems asmenims, buvo mažas druskos, riebių pieno ir mėsos produktų kiekis bei didelis daržovių ir vaisių kiekis. Tiems tiriamiesiems, kurie laikėsi šios dietos, AKS reikšmingai sumažėjo [Blumenthal ir kt., 2010].

Sveikos mitybos įpročiai priklauso ir nuo turimų žinių bei gebėjimo pasirinkti maisto produktus. Mokslinių tyrimų duomenimis, moterys turi daug daugiau žinių apie sveiką mitybą [Lin ir kt., 2011]. Tyrimai, atlikti 23

valstybėse, atskleidė, kad moterys labiau nei vyrai stengėsi vartoti kuo mažiau riebalų turinčių maisto produktų, daugiau daržovių ir vaisių, skaidulų, riboti druskos kiekį maiste. Jos dažniau nei vyrai renkasi liesus pieno produktus, maistui ruošti naudoja aliejų [Wardle ir kt., 2004; Dura, 2008].

Kitų tyrėjų duomenimis, nors moterys ir turi daugiau teorinių žinių apie sveiką mitybą, tačiau ne visada jomis naudojasi. Graikijoje įvertinus Viduržemio jūros dietos rekomendacijas ir gyventojų mitybos atitikimą, nustatyta, kad vyrų mityba labiau atitiko rekomendacijas. Nutukimas taip pat statistiškai patikimai buvo mažesnis vyrų (14,3 proc.) nei moterų (18,3 proc.) [Filippidis, 2011].

Daugelis mokslinių tyrimų patvirtino, kad turintys aukštesnį išsilavinimą, užimantys geresnę socialinę padėtį visuomenėje ir turintys didesnes pajamas žmonės yra išsiugdę sveikesnius mitybos įpročius. Priklausantieji žemesnei socialinei ekonominei klasei vartoja mažiau daržovių ir vaisių [Darmon ir kt., 2008; Galobardes ir kt., 2007]. Kuo aukštesnis išsilavinimas, tuo daugiau kasdien vartojama šviežių daržovių ir vaisių [Roos ir kt., 2008].

Lietuvoje atliktas tyrimas (1994–2002 m.) parodė, kad gyventojų, kurie turi aukštąjį universitetinį išsilavinimą, mityba buvo sveikesnė nei vidurinio išsilavinimo žmonių [Grabauskas ir kt., 2004].

Remiantis 1994–2010 m. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto mokslininkų atliktos Lietuvos gyventojų mitybos ir gyvensenos stebėsenos duomenimis, lietuviai pradėjo dažniau vartoti augalinį aliejų maistui gaminti, suvartoja daugiau šviežių daržovių. Tiek kaimo, tiek miesto gyventojai mažiau vartoja sviesto. Riebaus pieno vartojimas dažnesnis tarp kaimo gyventojų. Per šį laikotarpį mitybos įpročiai kito palankia linkme ir labiau atitiko PSO mitybos rekomendacijas [Kriaučionienė ir kt., 2012].

2001 m. Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto ir sveikatos apsaugos ministerijos Respublikinio mitybos centro mokslininkai ištyrė 20–64 metų

amžiaus 3000 Lietuvos gyventojų (1499 vyrų ir 1501 moterų) mitybos įpročius bei gyvensenos ypatumus ir nustatė, kad maisto pasirinkimas priklauso nuo išsilavinimo. Taip pat buvo aiškinamasi, kokius riebalus tiriamieji vartoja maistui gaminti. Nustatyta, kad augalinį aliejų vartoja 83 proc. apklaustųjų. Lietuvos gyventojai daug vartoja druskos, papildomai maistą sūdo 51,3 proc. vyrų ir 45,1 proc. moterų, o 6 proc. vyrų sūdo maistą net jo neragavę. Taip pat vertintas lietuvių valgymo režimas. Tuo pačiu metu valgo tik 31,8 proc. miesto ir 43,7 proc. kaimo gyventojų [Abaravičius ir kt., 2002].

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos doktorantės V. Ramažauskienės disertacijoje „Suaugusių Lietuvos gyventojų mityba ir lipidų apykaitos sutrikimai 1987–2007 metais“ buvo vertinami 25–64 m. amžiaus 7833 atsitiktinai atrinktų 5 rajonų gyventojų mitybos ypatumai ir ryšiai su lipidų apykaitos sutrikimais. Nustatyta, kad tiriamųjų mityba neatitinka sveikos mitybos rekomendacijų. Tiriamieji mažai vartoja daržovių ir vaisių, taip pat pastebėtas ryšys tarp nesveikos mitybos ir kitų žalingų įpročių bei padidėjusio cholesterolio kiekio kraujyje (tiek tarp vyrų, tiek tarp moterų, kurie vartojo riebesnį maistą, labiau paplitęs rūkymas, alkoholio vartojimas bei didesnis cholesterolio kiekis kraujyje, palyginti su mažiau riebalų vartojančia grupe) [Ramažauskienė, 2011].

2013 metais atliktas tyrimas, kurio metu buvo apklausta 1001 Lietuvos gyventojas siekiant išsiaiškinti mitybos įpročius, parodė, kad mityba nėra sveikatinanti – per mažai vartojama šviežių daržovių ir vaisių, žuvies ir jos produktų, labiausiai maisto produktų pasirinkimą lemia maisto produkto kaina, mažiau nei pusė gyventojų laikosi mitybos režimo [Dobrovolskij ir kt., 2013].

Atsižvelgiant į atliktus tyrimus, nagrinėjančius lietuvių mitybą bei gyvenseną, nustatyta, kad lietuvių mityba keičiasi palankia linkme ir labiau atitinka PSO mitybos rekomendacijas, tačiau ji dar nėra pakankamai subalansuota (per daug vartojama maisto, kuriame gausu riebalų, ypač sočiųjų, cholesterolio, cukraus, druskos). Todėl būtina mažinti rizikos veiksnius,

propaguoti sveiką gyvenseną, mitybą bei kurti sveiką aplinką [Barzda ir kt., 2009].

2.3. Biocheminiai aterosklerozės žymenys ir širdies ir kraujagyslių ligų rizika

Jau 19-ame amžiuje buvo įrodytas ryšys tarp aterosklerozės ir lipidų, kai aterosklerozės pažeistose kraujagyslėse buvo rasta cholesterolio [Mayerl ir kt., 2006]. Epidemiologiniais tyrimais nustatyta, kad bendrojo cholesterolio koncentracija kraujo serume koreliuoja su koronarinės širdies ligos rizika. Klasikinių biocheminių aterosklerozės žymenų ankstyvas ir ilgalaikis padidėjimas – pagrindiniai ŠKL rizikos veiksniai, kurie leidžia vertinti, stebėti ir prognozuoti ligos eigą. Daugiausia dėmesio skiriama bendrojo cholesterolio ir MTL cholesterolio padidėjimo korekcijai, kurių koncentracijos mažinimo nauda, siekiant išvengti KŠL, yra įrodyta daugelyje atsitiktinių imčių kontroliuojamų tyrimų [Graham ir kt., 2007].

Epidemiologinių tyrimų duomenimis, vienas iš svarbiausių ŠKL rizikos veiksnių yra lipidų apykaitos sutrikimai: per didelė bendrojo cholesterolio, mažo tankio lipoproteinų cholesterolio ir per maža didelio tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracija [Sharett ir kt., 2001].

Didelė mažo tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracija yra vienas pagrindinių aterosklerozės rizikos veiksnių. Jų kaupimasis subendotelyje sudaro pirmines sąlygas formuotis aterominiam pažeidimui. Net esant normaliai cholesterolio koncentracijai, bet esant padidėjusiai MTL-Ch koncentracijai, padidėja širdies kraujagyslių ligos rizika [Stone ir kt., 2014].

Dabartinėse gairėse pabrėžiama tikslinės mažo tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracijos pasiekimo svarba, siekiant sumažinti klinikinių baigčių riziką. Didelės rizikos pacientams tikslinė MTL cholesterolio

koncentracija turėtų būti $<2,5$ mmol/l, o pacientams, turintiems vidutinę riziką, – <3 mmol/l [Reiner ir kt., 2011].

Didelio tankio lipoproteinų cholesterolio sumažėjimas ir trigliceridų kiekio padidėjimas taip pat padidina ŠKL riziką, yra atsparumo insulinui prognozinis veiksnys [Loforest ir kt., 2012; Silbernagel ir kt., 2013; Barter ir kt., 2007].

Didelio tankio lipoproteinų cholesterolio sumažėjimą dažniausiai lemia trigliceridų koncentracijos padidėjimas, rūkymas, nejudrus gyvenimo būdas, sutrikusi gliukozės apykaita, labai mažai riebalų turintis maistas [Wietlisbach ir kt., 2013; Cullen ir kt., 1998; Klop ir kt., 2013].

Mokslinėje literatūroje daugėja įrodymų, kad sumažėjusi DTL-Ch koncentracija yra nepriklausomas ŠKL rizikos veiksnys [Di Angelantonio ir kt., 2011].

Atlikta septynių Europos tyrimų, kuriuose dalyvavo 10 269 tiriamųjų, duomenų analizė (DECODE tyrimas) parodė, kad didesnis trigliceridų (TG) kiekis ($\geq 1,70$ vs. $<1,70$ mmol/l) buvo susijęs su padidėjusia ŠKL rizika [the DECODE Study Group 2006].

Sisteminė apžvalga ir 61 prospektyviojo tyrimo metaanalizė parodė, kad padidėjusi trigliceridų koncentracija susijusi su didesne ŠKL rizika: padidėjus trigliceridų koncentracijai 1 mmol/l, ŠKL ligų rizika padidėja 13,0 proc. ($p<0,001$) [Liu ir kt., 2013].

Sumažėjusi DTL-Ch ir padidėjusi TG koncentracija su kitais rizikos veiksniais, kaip arterinė hipertenzija, padidėjusi gliukozės koncentracija ir nutukimas, apibrėžia metabolinį sindromą. Metabolinis sindromas, kurio kriterijus nustatė Tarptautinė diabeto federacija, išlieka reikšmingai sąlygojantis mirtingumą nuo visų priežasčių ir nuo ŠKL vyrų grupėje, o moterų grupėje metabolinis sindromas nebuvo siejamas su ŠKL mirtingumo rizika [Lukšienė ir kt., 2012].

Australijos cukrinio diabeto, nutukimo ir gyvensenos tyrimas parodė, jog sutrikusi gliukozės koncentracija yra nepriklausomas ŠKL mirtingumo prognozinis veiksnys, koreguotas pagal amžių, lytį ir kitus tradicinius ŠKL rizikos veiksnius [Barr ir kt., 2007].

Populiaciniai ir klinikiniai tyrimų duomenys patvirtina, kad aukšta cholesterolio, ypač MTL-Ch, koncentracija kraujo serume yra viena iš svarbiausių koronarinės širdies ligos ir insulto priežasčių. Mitybos įpročiai, cholesterolio koncentracija serume ir KŠL yra susiję. Tose populiacijose, kur daug suvartojama sočiųjų riebalų rūgščių, cholesterolio koncentracija (hipercholesterolemija), sergamumas ŠKL ir mirtingumas yra didesni [Mahan ir kt., 2008].

Gyvensenos ir mitybos įtaka lipidų kiekiui kraujyje svarba yra įrodyta daugelio apžvalginių tyrimų. Gyvensenos ir dietos įtaka lipoproteinų pokyčiams apibendrintai pateikiama **2.1 lentelėje** [ESC/EAS 2011].

2.1 lentelė. Gyvensenos pokyčių įtaka lipidų kiekiui

Gyvensenos pokyčiai Ch ir MTL-Ch kiekiui sumažinti	Reikšmingumas	Įrodymų lygmuo
Sumažinti sočiųjų riebalų kiekį mityboje	+++	A
Sumažinti <i>trans</i> -riebalų kiekį mityboje	+++	A
Padidinti skaidulų kiekį mityboje	++	A
Sumažinti cholesterolio kiekį mityboje	++	B
Vartoti maistą, papildytą fitosteroliais	+++	A
Sumažinti per didelį kūno svorį	+	B
Vartoti sojų produktus	+	B
Padidinti reguliarių fizinį aktyvumą	+	A
Gyvensenos pokyčiai TG kiekiui sumažinti		
Sumažinti per didelį kūno svorį	+++	A
Sumažinti alkoholio vartojimą	+++	A
Sumažinti mono- ir disacharidų vartojimą	+++	A
Padidinti reguliarių fizinį aktyvumą	++	A
Sumažinti angliavandenių kiekis mityboje	++	A
Vartoti polinesočiųs riebalus	++	A

Sočiuosius riebalus pakeisti į mono- ar + polinesočiuosius		B
Gyvensenos pokyčiai DTL-Ch kiekiui padidinti		
Sumažinti <i>trans</i> -riebalų kiekį mityboje	+++	A
Padidinti reguliarių fizinį aktyvumą	+++	A
Sumažinti per didelį kūno svorį	++	A
Sumažinti angliavandenių kiekį ir juos pakeisti į nesočiuosius riebalus	++	A
Saikingai vartoti alkoholį	++	B
Mažo glikeminio indekso ir daug skaidulų turinčių angliavandenių pasirinkimas	+	C
Mesti rūkyti	+	B
Sumažinti mono- ir disacharidų kiekį maiste	+	C

A lygmuo – daugiacentrių atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų ar metaanalizių duomenys; B lygmuo – vieno atsitiktinių imčių klinikinio tyrimo ar didelio klinikinio tyrimo, kuriame atsitiktinė atranka netaikyta, duomenys; C lygmuo – ekspertų susitarimas ir (arba) didelių retrospektyviųjų klinikinių tyrimų ar registrų duomenys.

Lipoproteinas (a) (Lp (a)) – lipoproteinas, kurio kiekis plazmoje koreliuoja su ŠKL rizika. Lp (a) koncentracija kraujo plazmoje daugiausia yra nulemta genetiškai. Didesnė kaip 0,3 g/l koncentracija du kartus padidina riziką sirgti KŠL ir 5 kartus ši rizika padidėja, jei yra padidėjusi ir MTL-Ch koncentracija [Kučinskienė, 2008].

Europos aterosklerozės ir Europos kardiologų draugijų dislipidemijų gydymo rekomendacijose siūloma atkreipti dėmesį į padidėjusią Lp (a) koncentraciją, siūloma atlikti jo tyrimą kiekvienam asmeniui, patenkančiam į didelės rizikos susirgti ŠKL grupę [Catapano ir kt., 2011]. Lp (a) tiriamas kaip nepriklausomas aterosklerozės žymuo. Asmenims, kurių Lp(a) viršija 0,5 g/l, miokardo infarkto rizika yra du tris kartus didesnė [Godlhaber ir kt., 2010].

Asmenys, kurių kraujo serume yra maža DTL-Ch koncentracija ar apolipoproteino A1 (apo-A1) kiekis, padidėjęs trigliceridų (TG), apolipoproteino B (apo-B) ir lipoproteino (a) (Lp(a)) ar CRB kiekis, turi didesnę ŠKL riziką visose amžiaus grupėse [ESC/EAS, 2011].

Apolipoproteinas B (Apo-B) yra pagrindinis MTL-Ch baltymas. Apo-B būtinas sąveikai su MTL receptoriais kepenyse ir ląstelių membranose.

Padidėjusi Apo-B koncentracija nustatoma asmenims, turintiems aterosklerozinių kraujagyslių pokyčių [Chang ir kt., 2014].

Apolipoproteinas A1 (Apo-A1) yra pagrindinis didelio tankio lipoproteinų baltymas. Asmenims, kuriems nustatyti ateroskleroziniai kraujagyslių pokyčiai, dažnai randama sumažėjusi Apo-A1 koncentracija. Net jei apolipoproteino B koncentracija yra normali, sumažėjusi Apo-AI gali būti nepriklausomas aterosklerozės rizikos veiksnys [Ding Ding ir kt., 2014].

Tyrimų rezultatai parodė, kad Apo-AI ir Apo-B žymenys padeda įvertinti aterosklerozės riziką ir suteikia didesnę prognozinę vertę nei vien DLT-Ch ir MTL-Ch tyrimas. Apo-B/Apo-AI santykis rodo pusiausvyrą tarp Apo-B aterogeninių dalelių ir Apo-AI antiaterogeninių dalelių – kuo šis santykis didesnis, tuo didesnė aterosklerozės rizika [Tognon ir kt., 2012; Kaneva ir kt., 2015].

Įrodyta, kad C reaktyvusis baltymas dalyvauja ŠKL patogenezėje ir yra svarbus ŠKL rizikos prognozės rodiklis [Perk ir kt., 2012; Blake ir kt., 2002; Ford ir kt., 2004]. C reaktyvusis baltymas, susidaręs kepenyse ir patekęs į sisteminę kraujotaką, veikia kaip galutinis aterosklerozės, ūminio koronarinio sindromo uždegimo produktas, todėl CRB gali atspindėti suminę vietinę kraujagyslės uždegimo būklę.

Rekomenduojama C reaktyviojo baltymo normos reikšmė neturi viršyti 5 mg/l, o diagnozuojant širdies ligas – ne didesnė kaip 3 mg/l [Kučinskienė, 2008]. Slopindamas prostaciklinų sintezę endotelio ląstelėse, CRB gali veikti kaip prokoaguliantas, turėti įtakos aterominės plokštelės plyšimui, sužadindamas kraujagyslės lygiųjų raumenų apoptozę [Blaschke ir kt., 2004].

MONICA/KORA Augsburgio kohortinė studija atskleidė, kad didelio jautrumo CRB (djCRB) koncentracijos padidėjimas (>3 mg/l vs. <1 mg/l) padidina mirtingumo nuo ŠKL santykinę riziką HR 2,15 (95 % PI: 1,39–3,34) ir nuo koronarinės širdies ligos (KŠL) – santykinę riziką HR 1,74 (95 % PI: 1,04–2,92) [Koenig ir kt., 2008].

Atlikus 54 prospektyviųjų kohortinių tyrimų metaanalizę, nustatyta, kad djCRB ne tik reikšmingai ir tiesiogiai susijęs su padidėjusia ŠKL rizika, bet rizika su kiekvienu 1-SN djCRB koncentracijos pokyčiu padidėja labiau, nei esant atitinkamam bendrojo cholesterolio, ne-DTL-Ch ar AKS padidėjimui. [Kaptoge ir kt., 2010].

Išanalizavus 52 kohortinius tyrimus apie papildomą CRB koncentracijos nustatymo vertę naudojant tradicinius prognozinis ŠKL modelius paaiškėjo, kad CRB koncentracijos tyrimas galėtų būti naudojamas kardiovaskulinių įvykių ateityje prevencijos tikslais asmenims, turintiems vidutinę ŠKL riziką: ištyrus 400–500 asmenų, būtų galima išvengti vieno papildomo ŠKL įvykio per 10 metų [Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge ir kt., 2012].

Yra įrodyta, kad padidėjusi CRB koncentracija kraujo plazmoje yra susijusi su senėjimu, rūkymu ir nutukimu [Choi ir kt., 2013; Kawamoto ir kt., 2013; Yanbaeva ir kt., 2007].

Analizuojant Lietuvoje 2006 metais pradėtos asmenų, priskirtų širdies ir kraujagyslių ligų didelės rizikos grupei, atrankos ir prevencinių priemonių programos duomenis, dislipidemija nustatyta 9 iš 10 (88,8 proc.). Bendrojo cholesterolio vidurkio vertė $6,02 \pm 1,23$ mmol/l, MTL-Ch $3,74 \pm 1,09$ mmol/l, DTL-Ch $1,53 \pm 0,52$ mmol/l, TG $1,61 \pm 1,27$ mmol/l. Cukriniu diabetu sirgo 10,3 proc., pilvinį nutukimą turėjo 45,4 proc., metabolinį sindromą – 43,8 proc. tiriamųjų [Laucevičius ir kt., 2013]. Atlikus 2009–2012 metų pirminės prevencinės programos duomenų analizę nustatyta, kad Lietuvoje dislipidemiją turinčių pacientų skaičius, taip pat vidutinės bendrojo cholesterolio, MTL-Ch, DTL-Ch ir TG koncentracijos per nurodytą ketverių metų laikotarpį nekito [Laucevičius ir kt., 2015].

Palyginus LiVicordia (1993 m.) ir LITGEN (2013 m.) tyrimų metu atliktų klasikinių biocheminių aterosklerozės žymenų dinamiką 49–50 metų vyrų amžiaus grupėje, matoma aiški bendrojo cholesterolio ir MTL-Ch vidutinių koncentracijų didėjimo tendencija: bendrojo cholesterolio vidurkio

vertė LiVicordia vs. LITGEN: $5,20 \pm 0,08$ mmol/l vs. $6,10 \pm 1,17$ mmol/l, MTL-Ch $3,40 \pm 0,07$ mmol/l vs. $4,01 \pm 1,10$ mmol/l, DTL-Ch $1,16 \pm 0,02$ mmol/l vs. $1,25 \pm 0,37$ mmol/l, TG $1,49 \pm 0,12$ mmol/l vs. $1,44 \pm 2,06$ mmol/l [Coj ir kt., 2013].

Dislipidemija yra labai paplitęs KV rizikos veiksnys vidutinio amžiaus Lietuvos populiacijoje, nesergančioje ŠKL. Nepakankama dislipidemijos diagnostika bei korekcija yra viena iš svarbiausių visuomenės sveikatos problemų, kurių sprendimui turėtų būti skiriama daugiausia dėmesio.

2.4 Nerimas ir depresija ir širdies ir kraujagyslių ligų rizika

Psichosocialiniai veiksniai yra susiję su didesniu simpatinės nervų sistemos ir mažesniu parasimpatinės nervų sistemos aktyvumu bei autonominės širdies reguliacijos sutrikimu [Harris ir kt., 2004].

Per didelis simpatinės nervų sistemos aktyvumas gali pažeisti endotelio funkciją ir paskatinti endotelio disfunkcijos nulemtą aterosklerozės vystymąsi: cirkuliuojantys katecholaminai skatina makrofagų aktyvumą ir vietinę uždegiminę kraujagyslės sienelės reakciją [Castro-Diehl ir kt., 2014].

Gausių tyrimų rezultatai vienareikšmiškai patvirtina, kad nerimas ir depresija yra ŠKL rizikos veiksnys [Seldenrijk ir kt., 2010; Neylon ir kt., 2013; Vogelzangs ir kt., 2010]. Depresijos ir nerimo ryšį su ŠKL išsivystymo rizika galima paaiškinti pogumburio-hipofizės-antinksčių ašies (PHA) reguliacijos sutrikimu ir padidėjusiu kortizolio bei kitų uždegimo biožymenų kiekiu [Skala ir kt., 2006; Jokinen ir kt., 2009].

Danner ir jo kolegos nustatė, kad depresija sergantiems asmenims padidėja CRB koncentracija [Danner ir kt., 2003]. Padidėjęs CRB kiekis gali aktyvinti vainikinių arterijų endotelį, destabilizuoti aterosklerozinę plokštelę [Kop ir kt., 2005].

Be to, depresiją ir nerimą patiriantys žmonės dažniau rūko, yra mažiau fiziškai aktyvūs, nesveikai maitinasi, daugiau vartoja alkoholio, o tai taip pat daro įtaką aterogenezės proceso vystymuisi ir ŠKL rizikai [Thurston ir kt., 2013; Seldenrijk ir kt., 2010; Antonogeorgos ir kt., 2012].

Naujausios metaanalizės parodė, kad nerimo sutrikimai ir depresija padidina sergamumą koronarine širdies liga sveikiems žmonėms bendrojoje populiacijoje, nepriklausomai nuo kitų rizikos veiksnių [Roest ir kt., 2011; Nicholson ir kt., 2006].

Ne tik rūkymas, padidėjęs arterinis kraujo spaudimas, cukrinis diabetas, dislipidemija ir kiti gyvensenos rizikos veiksniai, bet ir bloga socialinė ekonominė padėtis, socialinės pagalbos stoka, stresas darbe ir asmeniniame gyvenime, depresija, nerimas, priešiškus didina ŠKL riziką, blogina klinikinę eigą ir prognozę [Yusuf ir kt., 2004; Perk ir kt., 2012].

Nustatyta, kad persirgusiems miokardo infarktą (MI) asmenims, turintiems nerimo sutrikimą, pakartotinių kardiovaskulinių įvykių ir mirtingumo rizika yra 36 proc. didesnė [Roest ir kt., 2010].

Depresija dažniau pasireiškia žmonėms, sergantiems koronarine širdies liga, nei bendroje populiacijoje ir daugiau nei 20 proc. asmenų, hospitalizuotų dėl miokardo infarkto (MI), atitinka didžiosios depresijos sutrikimo kriterijus [Thombs ir kt., 2006].

Nors yra daugybė literatūros duomenų, patvirtinančių ryšį tarp depresijos ir padidėjusios koronarinės širdies ligos rizikos bei mirtingumo, šis ryšys gali būti abipusis: koronarinė širdies liga gali sukelti depresinius sutrikimus [Lesperance ir kt., 2002]. Sergantieji depresija triskart dažniau miršta nuo ŠKL komplikacijų. Depresija sergantys asmenys blogiau laikosi kardiologo rekomenduoto gydymo, nesilaiko sveikos gyvensenos rekomendacijų – rūko, vartoja alkoholį, yra nejudrūs [Hare ir kt., 2014].

Atlikta 17 tyrimų metaanalizė nustatė reikšmingą sąsają tarp depresijos ir nutukimo, kuri buvo reikšmingesnė moterų grupėje. Nutukimas yra neabejotinas ŠKL rizikos veiksnys [de Wit ir kt., 2010].

Taip pat sisteminės apžvalgos ir 28 prospektyviųjų studijų metaanalizė patvirtino ryšį tarp depresijos ir insulto rizikos. Šios studijos buvo atliekamos Europos ir Šiaurės Amerikos centruose. Nustatyta, kad depresija reikšmingai padidina insulto sankeykinę riziką (HR (angl. *hazard ratio*) 1,45, 95 % PI: 1,29–1,63) [Pan ir kt., 2011]. Atvejo ir kontrolės 22 šalyse vykdytas tyrimas (INTERSTROKE) atskleidė, kad depresija taip pat reikšmingai padidina insulto (OR 1,35, 95 % PI: 1,10–1,66) ir išeminio insulto riziką (OR 1,47, 95 % PI: 1,19–1,83) [O'Donnell ir kt., 2010].

Nustatyta, kad vienas iš trijų patyrusių insultą asmenų suserga depresija, kuri sunkina sveikimą, blogina gyvenimo kokybę bei didina mirštamumą [Werheid, 2015].

Yra nedaug tyrimų, patvirtinančių nerimo įtaką insulto rizikai. Prospektyvusis kohortinis tyrimas, kuris truko 12 mėnesių, patvirtino nerimo ir insulto rizikos sąsajas [Thurston ir kt., 2013; Cohen ir kt., 2015].

Dviejų didelių prospektyviųjų tyrimų duomenys patvirtino nerimo ir ŠKL ryšį. Kitas prospektyvusis kohortinis tyrimas, atliktas Suomijoje, nustatė, kad nerimas didina ŠKL riziką, turi įtakos ligos eigai, asmens sveikimui. Padidėjęs nerimas siejamas su didesne ankstyvų komplikacijų – pakartotinio infarkto, pasikartojančių išemijos priepuolių, ir mirties rizika [Cohen ir kt., 2015].

Didelio prospektyviojo HUNT tyrimo rezultatai patvirtino, kad depresija didina mirtingumą bendroje populiacijoje (HR=1,52, 95 % PI: 1,35–1,72), panašiai kaip rūkymas (HR=1,59, 95 % PI: 1,44–1,75) [Mykletun ir kt., 2009].

Lietuvoje nerimo ir depresijos sąsajos su širdies ir kraujagyslių ligomis mažai tyrinėtos. Analizuojant 160 pacientų, patyrusių ūminį miokardo infarktą

(MI), demografinius rodiklius, rizikos veiksnių įtaką depresiškumui ir nerimastingumui, naudojat HAD (angl. *Hospital Anxiety and Depression*) skalę, buvo nustatyta, kad vienas iš penkių asmenų po patirto MI turėjo padidėjusį nerimastingumo ir depresiškumo lygį. Moterys po MI labiau linkusios į depresiškumą nei vyrai. Veiksniai, veikiantys šias būkles, buvo jaunas amžius, moteriškoji lytis, žemesnis išsilavinimas, rūkymas ir mažas fizinis aktyvumas [Šerpytis ir kt., 2014].

Kita tyrėjų grupė patvirtino, kad sergantys koronarine širdies liga asmenys, dažniau moterys nei vyrai, patiria depresiją ir nerimą. Šio tyrimo metu nustatyta depresinė būklė 27,3 proc., o nerimas – 42 proc. tiriamųjų, sergančių KŠL [Mikaliūkštienė ir kt., 2013].

Kito atlikto tyrimo analizė parodė, kad depresija ir nerimas turėjo reikšmingą įtaką sergančiųjų išemine širdies liga gyvenimo kokybei. Ryškesni depresijos simptomai buvo susiję su mažesniu fiziniu aktyvumu, blogesne socialine funkcija ir emocine būkle [Staniūtė ir kt., 2013].

Sergančiųjų ŠKL ir depresija priežiūros gerinimas, ankstyvas pacientų išaiškinimas pirminės sveikatos priežiūros įstaigose (tam yra naudojami specialūs klausimynai ir skalės) padėtų pagerinti ligos baigtis ir laiku rekomenduoti adekvatų didelės ŠKL rizikos pacientų gydymą.

Depresijos ir depresinių simptomų vertinimui taikomas paciento emocinės sveikatos įvertinimo klausimynas PHQ-9 klausimynas (angl. *Patient Health Questionnaire-9*). Patvirtintas PHQ-9 klausimyno jautrumas ir specifiškumas sergantiems ŠKL asmenims [Glozier ir kt., 2013].

MINI (angl. *Mini International Neuropsychiatric Interview*) – tai trumpa apklausa, kuri padeda nustatyti pagrindinius psichikos sutrikimus. Apklausa suskirstyta į raidėmis pažymėtus modulius, kurių kiekvienas atitinka tam tikrą diagnostinę kategoriją. Tai validuotas instrumentas emociniams sutrikimams įvertinti [Bunevičius ir kt., 2007].

Nerimo ir depresijos sutrikimams nustatyti naudojama HAD (angl. *Hospital Anxiety and Depression*) skalė. Į lietuvių kalbą HAD skalė išversta 1991 m. ir plačiai naudojama depresijos ir nerimo sutrikimų diagnostikai bei pacientų atrankai [Burkauskas ir kt., 2013].

Tiriant galimybes panaudoti HAD skalę koronarine širdies liga sergančių ligonių grupėje, nustatytas aukštas HAD skalės subskalių, vertinančių nerimo ir depresijos simptomus, vidinis nuoseklumas [Bunevicius ir kt., 2013; Bunevicius ir kt., 2012]. HAD skalės bendro įverčio jautrumas – 82 proc., specifiškumas – 79 proc. ir teigiama prognozinė vertė – 32 proc. [Burkauskas ir kt., 2013].

Pirminės priežiūros grandyje naudojama HAD skalė yra adekvatus atrankinės patikros instrumentas siekiant anksti nustatyti pacientus, sergančius depresija ar turinčius nerimo sutrikimų [Bunevičius ir kt., 2007].

Rizikos veiksniai veikia sinergiškai, todėl Europos kardiologų draugijos (EKD) ir Jungtinių Amerikos Valstijų (JAV) širdies asociacijos prevencijos gairėse rekomenduojama aktyviau klausti apie nerimo ir depresijos simptomus, siekiant tiksliau nustatyti asmeninę paciento ŠKL riziką [Perk ir kt., 2012].

2.5. Genomo žymenys ir širdies ir kraujagyslių ligų rizika

Šeimos gydytojas savo praktikoje susiduria su įvairiomis ligomis, kuriomis sirgti yra paveldimas polinkis. Lėtinės ligos, tarp jų ir ŠKL, yra kasdienė šeimos gydytojo praktika. Šių ligų etiologijoje yra svarbūs ir genai, ir aplinka, todėl jas galima priskirti daugiaveiksnių ligų grupei. Jau pats pavadinimas rodo, kad daugiaveiksnį požymį lemia daugelio genetinių variantų rinkinio ir (arba) aplinkos veiksnių sąveika.

Vienas iš poligeninio paveldėjimo modelių daugiaveiksnės ligos paveldimumą aiškina tūkstančiais paplitusių genetinių variantų, kurių

kiekvieno poveikis ligos rizikai yra nedidelis ir kurių kiekvienas nėra nei būtinas, nei pakankamas ligai susiformuoti. Tokie variantai (žymenys) rodo veikiau polinkį atsirasti patologijai negu priežastingumą.

Dalį ligų lemia vieno geno mutacijos, perduodamos iš kartos į kartą (monogeninės ligos), tačiau dauguma ligų vystosi dėl aplinkos ir paveldimų veiksnių sąveikos (daugiaveiksnės etiologijos ligos). Šių ligų rizikai įvertinti reikalinga sudėtingesnė genealogijos, genomo ypatumų bei aplinkos veiksnių analizė. Daugiaveiksnės etiologijos ligų atveju šeiminį polinkį susirgti lemia daugelio genetinių variantų rinkinys. Nagrinėjant šių ligų paveldėjimą, atliekama segregacijos analizė šeimoje. Šeiminio polinkio laipsnį apibūdina rizikos koeficientas λ_R , kuris parodo sergančio asmens giminaičio riziką (R) susirgti konkrečia liga, lyginant su bendra populiacine (sergamumas šeimoje / sergamumas populiacijoje). λ_R koeficiento reikšmė kinta priklausomai nuo giminystės laipsnio [Strachan, Read, 2010].

Mokslinėje literatūroje publikuotose studijų metaanalizėse ir asociacijų tyrimų apžvalgose pateikiami genai kandidatai (*MTHFR*, *CETP*, *PON1*, *eNOS*, *APOE*, *APOB*, *PAII*, *ACE* intarpas / iškrita), kurių variantai siejami su KŠL [Arnett ir kt., 2007].

Apibendrinus Visuotinio lipidų genetikos konsorciumo (*Global Lipid Genetics Consortium*) projekto 100 000 asmenų grupės tyrimo rezultatus, nustatytos 95 genetinių sričių statistiškai patikimos asociacijos su liga (59 iš jų anksčiau nebuvo siejamos su KŠL), patvirtinti reikšmingi genai (*GALNT2*, *PPP1R3B*, *TTC39B*) [Musunuru ir kt., 2010].

Viso genomo skenavimo būdu, naudojant genominius lustus atlikus MI tyrimus atvejo ir kontrolės metodu, su liga susieta daugelis *LTA*, *PAII*, *GJA4*, *MMP3*, *ALOX5* genų variantų [Arnett ir kt., 2007].

Vieno nukleotido polimorfizmų (VNP) arba haplotipų asociacijos tyrimuose nustatyti kiti genai kandidatai (*CX3R1*, *SERPINE1*, *PDE4D*,

PSMA6, TNFSF4, LTA4H, USF1, GATA2), siejami su KŠL [Kullo ir kt., 2007].

Atliktų plataus masto genomo asociacijų tyrimų rezultatai nepastovūs, nedaug genų polimorfizmų pakartotinai susiejama su liga [Arnett ir kt., 2007].

Įvairių žmonių populiacijų tyrimai atskleidžia jų genetinės įvairovės skirtumus, taip pat ir skirtingą su įvairia patologija ar polinkiu susirgti siejamų genų alelių dažnį.

Plataus masto DNR genotipavimas (viso genomo skenavimas) ir rezultatų biostatistinė analizė – plataus masto genomo asociacijos tyrimai (angl. GWAS's *genome wide association study*) yra dažnai taikomas metodas, ieškant ligą lemiančių genų ir jų alelių. Plataus masto genomo asociacijų tyrimų metu gauti duomenys ir besivystantys sekoskaitos metodai yra kelias į ligos genetinių priežasčių analizę. Daugelio daugiaveiksnių ligų atveju nustatyta, kad asocijuotų vieno nukleotido polimorfizmų (VNP) rinkinys sergančio asmens genome sudaro tik mažą genetinio polinkio dalį. Buvo nustatytos mažiausiai 35 genetinės sritys, kurios daro įtaką aterosklerozės procesui ir ŠKL [Ding, Kullo, 2009].

Nustatyti funkciniai reguliaciniai elementai, galintys moduluoti signalinius kelius, lemiantys MI riziką (pvz., *ANRIL* RNR), nauji lipoproteinų apykaitos reguliaciniai keliai, dažni nekoduojančios DNR variantai (pvz., rs12740374 1p13 srityje), 13 sričių, asocijuotų su MI ir KŠL [Musunuru ir kt., 2010].

Plataus masto genomo asociacijų tyrimais didelėse tiriamųjų grupėse nustatyta, kad genetiniais veiksniais gali būti paaiškinama nuo 20 proc. iki 50 proc. daugiaveiksnės ligos įvairovės [Visscher ir kt., 2012].

2007-aisiais atlikti keturi polinkio sirgti ateroskleroze GWAS tyrimai. Atlikus jungtinę analizę, buvo nustatyta reikšminga asociacija su septyniomis chromosomų sritimis – 1p13.3(*PSRC1/CELSR2*), 1q41(*MIA3*), 2q36.3

(negeninė sritis), 6q25.1, (*MTHFD1L*), 9p21.3 (*CDKN2A* ir *CDKNB*), 10q11.21 (negeninė sritis) ir 15q22.33(*SMAD3*) ir KŠL rizika [Samani ir kt., 2007]. Šiuose GWAS tyrimuose buvo nustatyta daugelis dažnų VNP, kurių asociacija su KŠL buvo stipri. Tačiau naujausių tyrimų duomenys rodo, kad naujieji su KŠL asocijuoti genomo variantai nėra susiję su miego arterijos sienos vidinio ir vidurinio sluoksnių storio ir nėra aterotrombozės rizikos dėl žinomų rizikos veiksnių tarpininkai [Cunnington ir kt., 2008].

Visuose keturiuose europiečių kilmės asmenų GWAS tyrimuose buvo nustatyta asociacija tarp 9p21 srities ir daugelio kraujagyslių ligų: KŠL, aortos ir smegenų kraujagyslių aneurizmos, 2 tipo CD. Rizikos sritis susiaurinta iki maždaug 58kb regiono, kuriame nėra žinomų genų [McPherson ir kt., 2007].

Naujausių GWAS tyrimų metu nustatytos naujos genetinės sritys, susijusios su KŠL – 15q25.1 *ADAMTS7* sritis angiografiškai patvirtintos KŠL, bet be MI grupėje ir 9q34.2 *ABO* sritis KŠL ir persirgto MI grupėje [Reilly ir kt., 2011].

Kitoje mokslinėje studijoje nustatytas didelės rizikos KŠL haplotipas iš dalies sutampa su *ANRIL*, neseniai nustatyto priešprasmės nekoduojančios RNR geno, 13–19 egzonais. Šio geno raiška vyksta aterosklerozės pažeidžiamuose audiniuose ir yra svarbiausias 9-os chromosomos trumpajame petyje esančios su KŠL asocijuotos genetinės srities genas kandidatas, lemiantis polinkį sirgti KŠL [Broadbent ir kt., 2008].

Remiantis naujausios mokslinės literatūros duomenimis, analizuojant ŠKL patogenezę nustatyti pagrindiniai biologiniai mechanizmai ir identifikuoti genai / genetinės sritys, susiję su šia liga:

- ✓ lipoproteinų apykaitos sutrikimai: *APOE4* [Zhu ir kt., 2015], *LRP6* [Go, 2015], *PCSK9* [Zhang ir kt., 2015], *SCARB1* [Manichaikul ir kt., 2015], *LPA* [Keenan ir kt., 2013], *LDLR*, *APOB* [Lange ir kt., 2014];
- ✓ endotelio vientisumo pažeidimas: *TSP 4*, koneksinas 37 (*GJA4*), *MEF2A*;

- ✓ arterijos sienelės uždegimas: *CFH*, *MMP3*, *LTA4H*, *FLAP*, limfotoksinas α , galektinas 2, *MHC2TA*, karilionas;
- ✓ trombozė: *VAMP8*, PAI 1, faktorius V (1691A), protrombinas (20210A) [Damani ir kt., 2007].

Nauji tyrimai atskleidė signalinius kelius, siejančius trombozės ir uždegimo procesus [Croce ir kt., 2007].

Į prognozinis rizikos vertinimo modelius šalia kitų klasikinių rizikos veiksnių įtraukiant su KŠL reikšmingai susijusius vieno nukleotido polimorfizmus, pagerėja KŠL rizikos prognozavimas. Tai ypač naudinga identifikuojant žemą prognozinį indeksą turinčius asmenis, kurių rizikos tradiciniai rizikos veiksniai neaprašo, o šie asmenys iš tiesų priklauso didelės rizikos susirgti KŠL grupei. Todėl jau atsiranda modelių, kuriais remiantis galima prognozuoti KŠL atvejus, svarbu tik pasirinkti tinkamus VNP [Bolton ir kt., 2013]. Teigiama, kad genetinis testavimas naudingas tiems asmenims, kurių rizika susirgti per 10 metų KŠL yra 10–20 proc. [Tikkanen ir kt., 2013].

Dvynių ir šeiminio atvejų tyrimų duomenys patvirtina genetinių veiksnių įtaką insulto dažniui. Genetinė rizika būdingesnė didžiųjų kraujagyslių išeminiam nei smulkiųjų kraujagyslių ar kriptogeniniam insultui. Ankstyvas ligos pradžios amžius (<70 metų) rodo, kad nemažą įtaką susirgti insultu turi genetiniai veiksniai. Tyrimai patvirtina, kad išeminio insulto paveldimumas siekia 38 proc. [Falcone ir kt., 2014].

Šiame darbe mes ieškojome insultui ne monogeninių (mendelinių), o daugiaveiksnių ligų kontekste reikšmingų, ligą lemiančių genų ir VNP. Nustatyta keletas polinkį sirgti išeminiu insultu, kaip stambiųjų galvos smegenų kraujagyslių aterosklerozės komplikacija, lemiančių genų: *HDAC9*, *SUPT3H*, *CDC5L*, *CDKN2A*, *CDKN2B*. [Traylor ir kt., 2012].

Tiriant aterosklerozės metabolinius / signalinius kelius, identifikuoti 748 su šia liga susiję žmogaus genai. Lietuvoje atlikto tyrimo analizė parodė, kad 436 genai dalyvauja 134-iose iš daugiau nei 300 žinomų

metabolinių / signalinių kelių. Išanalizavus genų kandidatų paplitimą atskiruose metaboliniuose / signaliniuose keliuose, galima teigti, kad aterosklerozės esmė yra ląstelių signalinių sistemų ir tarpląstelinės sąveikos sutrikimai [Timinskas ir kt., 2007].

Genotipavus šeimas ir atlikus analizę, kurios metu buvo analizuojami oksidacijos procesuose ir (ar) oksidaciniame strese dalyvaujančių genų variantai, nustatyta šeši VNP *ITGA2*, *IL1B*, *ALOX5AP*, *OR13G1*, *MMP9*, *NFKB1* genuose, statistiškai reikšmingai susiję su ateroskleroze [Pepalytė ir kt., 2012].

Lietuvoje atlikti tyrimai analizavo *APOE* genotipų ryšius su ŠKL rizikos veiksniu – dislipidemija. Dietos poveikis kraujo lipidų koncentracijai ar nutukimui priklauso nuo *APOE* genotipo. Tyrimas parodė, kad *APOE* genotipas, SRR vartojimas ir nutukimas reikšmingai susiję su kraujo lipidų koncentracija Lietuvos populiacijoje [Petkevičiene ir kt., 2012]. *APOE* veikia kaip ląstelėse esančių MTL receptorių ligandas. *APOE* sąveika su lipoproteinų receptoriais priklauso nuo jo izoformos. Turintiems *APOE4* genotipą MTL-Ch koncentracija kraujyje dėl stiprios jungties su ląstelių receptoriais yra padidėjusi, taigi ir rizika sirgti ŠKL taip pat didesnė [Petkevičiene ir kt., 2012].

Lietuvoje atlikto tyrimo duomenimis, tie gyventojai, kuriems buvo nustatytas *APOE2* genotipas, turėjo patikimai mažesnę bendrojo cholesterolio ir MTL-Ch koncentraciją kraujyje. Vyrų, kuriems nustatytas *APOE4* genotipas, turėjo didžiausią bendrojo cholesterolio ir MTL-Ch koncentraciją ir savo ruožtu didesnę KŠL riziką [Ramažauskienė, 2011].

Vėliau buvo vertinama ne tik *APOE*, bet ir *SCARB1* bei *PPARα* variantų genetinė įvairovė ir ryšys su dislipidemija. Buvo nustatyti su lytimi susiję skirtumai. Vyrų grupėje *APOE4* ir *PPARα* CG genotipai koreliavo su aterogeniniu lipidų vaizdu, o *SCARB1* CT genotipas pasižymėjo apsauginiu poveikiu. Moterų grupėje *APOE2* nešiotojoms buvo nustatytos mažiausios MTL-Ch koncentracijos [Smalinskienė ir kt., 2013].

Tęsiant tyrimus buvo tiriama *SCARB1* ir plazmos lipidų profilio asociacija su KŠL. Kontrolinėje grupėje *SCARB1* rs5888 C/T ir TT genotipas vyresnių vyrų grupėje buvo susietas su antiaterogeniniu lipidų profiliu, o T/T genotipas – jaunų moterų grupėje [Stanislovaitienė ir kt., 2013].

Dr. Ingridos Domarkienės atlikto tyrimo tikslas – įvertinti bendrą VNP rizikos alelių sudėtį ir atlikti KŠL genetinės architektūros analizę bendroje Lietuvos populiacijoje. Pasirinkta daugiaveiksnė liga – KŠL, atrinktos žinomos genetinės sritys – 60 VNP, lemiančių riziką susirgti KŠL. Šio tyrimo rezultatai rodo, kad rečiausiai populiacijoje pasitaikantis rizikos alelis, kurio dažnis 0,004, yra VNP rs11591147 (A), esantis 1-oje chromosomoje *PCSK9* geno koduojančioje sekoje. Dažniausiai pasitaikantis rizikos alelis, kurio dažnis 0,903, yra VNP rs445925 (G), esantis 19-oje chromosomoje ir siejamas su *APOE* geno sritimi. Pagal nustatytų rizikos alelių skaičių, tenkantį asmeniui, Lietuvos populiacijos didžiajai asmenų daliai būdinga santykinai vidutinė koronarinės širdies ligos rizika [Domarkienė, 2014].

Lentelėje 2.2 pateikiami trumpai anotuoti (remiantis duomenų bazių informacija) pasirinkti su ŠKL asocijuoti genai, su kuriais siejami arba kuriuose yra pasirinkti tyrimui VNP.

2.2 lentelė. Su ŠKL susieti genai, genetinės sritys ir jų anotacija

Genai	Sritis	Anotacija pagal <i>NCBI DB</i> ,	Funkcija, pgl. <i>RefSeq</i>
<i>APOE</i>	19q13.2	<i>apolipoprotein E</i>	Lipidų junginių, kuriuose gausu trigliceridų, katabolizmas
<i>PCSK9</i>	1p32.3	<i>proprotein convertase subtilisin/kexin type 9</i>	Cholesterolio ir riebalų rūgščių metabolizmas
<i>APOC4</i>	19q13.2	<i>apolipoprotein C-IV</i>	Dalyvauja lipidų metabolizme
<i>ABCC6</i>	16p13.1	<i>ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 6</i>	Molekulių pernaša per ląstelės membranas
<i>ADAMTS 7</i>	15q24.2	<i>ADAM metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif, 7</i>	Metaloproteinazė, skaido kremzlių oligomerinio matriksio baltymus
<i>CDC5L</i>	6p21	<i>cell division cycle 5-like</i>	Reguliuoja ląstelės ciklą
<i>ZFXH3</i>	16q22	<i>zinc finger homeobox</i>	Reguliuoja miogeninę ir neuronų diferenciaciją

HDAC9	7p21	<i>histone deacetylase 9</i>	Histonų deacetilimas. Atlieka svarbų vaidmenį kraujodaroje
ABO	9q34.2	<i>ABO blood group</i>	Glikoziltransferazė, H antigeną verčia A arba B antigenų
APOB	2p24-p23	<i>apolipoprotein B</i>	Sudaro plazmos apolipoproteinus
C6orf105	6p24.1	<i>androgen-dependent TFPI-regulating protein</i>	Didina endotelio apsaugą
CDKN2B-AS1	9p21.3	<i>CDKN2B antisense RNA 1</i>	Reguliuoja epigenetinį nurašymo proceso slopinimą
CDKN2A/CDKN2B	9p21	<i>cyclin-dependent kinase inhibitor 2A/ cyclin-dependent kinase inhibitor2B (p15, inhibits CDK4)</i>	Dalyvauja ląstelės ciklo kontrolėje, auglį slopinantis poveikis
CELSR2	1p21	<i>cadherin, EGF LAG seven-pass G-type receptor 2</i>	Veikia kaip ląstelių adhezijos ir receptorių-ligandų sąveikos receptoriai
CETP	16q21	<i>cholesteryl ester transfer protein, plasma</i>	Cholesterolio esterių pernaša
COL4A1	13q34	<i>collagen, type IV, alpha 1</i>	Užtikrina membranų stabilumą
COL4A2	13q34	<i>collagen, type IV, alpha 2</i>	Užtikrina membranų stabilumą, slopina auglio angiogenezę
CXCL12	10q11.1	<i>chemokine (C-X-C motif) ligand 12</i>	Dalyvauja vykstant embriogenezei, imuniniam, uždegiminiam atsakui, audinių homeostazei, auglio augimui ir metastazavimui
CUBN	10p12.31	<i>cubilin (intrinsic factor-cobalamin receptor)</i>	Faktoriaus ir vitamino B12 komplekso receptorių
FES	15q26.1	<i>feline sarcoma oncogene</i>	Ląstelių transformacija, augimo veiksmų ir citokinų receptijos signalo pernaša
FURIN	15q26.1	<i>furin (paired basic amino acid cleaving enzyme)</i>	Baltymų pirmtakų pernaša
FADS1	1q21.3	<i>flavin adenine dinucleotidesynthetase 1</i>	Katalizuoja kofermento FAD susidarymą
GCKR	2p23	<i>glucokinase (hexokinase 4) regulator</i>	Slopina gliukokinazę kepenų ir kasos ląstelėse
HNF1A	12q24.2	<i>HNF1 homeobox A</i>	Dalyvauja kelių specifinių kepenų genų raiškoje
HDAC9	7p21.1	<i>histone deacetylase 9</i>	Dalyvauja hemopoezėje
LPA	6q26	<i>lipoprotein, Lp(a)</i>	Svarbus reguliuojant trombogenezę
ITGB3	17q21.32	<i>integrin, beta 3 (plateletglycoprotein IIIa, antigen)</i>	Ląstelių adhezija, nuo ląstelių paviršiaus priklausomo signalo pernaša
IL6R	1q21	<i>interleukin 6 receptor</i>	Reguliuoja ląstelės augimą ir diferenciaciją, dalyvauja imuniniame atsake
LCAT	16q22.1	<i>lecithin-cholesterol acyltransferase</i>	Dalyvauja cholesterolio pernašoje
LIPA	10q23.2-q23.3	<i>lipase A, lysosomal acid,cholesterol esterase</i>	Katalizuoja cholesterolio esterių ir trigliceridų hidrolizę lizosomose
LIPC	15q21-q23	<i>lipase, hepatic</i>	Dalyvauja lipoproteinų paėmimo mechanizme
LDLR	19p13.2	<i>low density lipoproteinreceptor</i>	Svarbus cholesterolio kiekio sintezės reguliavime

LPL	8p22	<i>lipoprotein lipase</i>	Trigliceridų hidrolazė ir ligandas, dalyvauja receptoriniame lipoproteinų paėmimo mechanizme
MLXIPL	7q11.23	<i>MLX interacting protein-like</i>	Trigliceridų sintezės genų promotorių aktyviklis
MIA3	1q41	<i>melanoma inhibitory activity</i>	Auglio slopinimo funkcija
MTHFR	1p36.3	<i>methylenetetrahydrofolate reductase (NAD(P)H)</i>	Homocisteino metilinimas
MRAS	3q22.3	<i>muscle RAS oncogene homolog</i>	Signalų nešiklis augant ir diferencijuojantis ląstelėi
PDGFD	11q22.3	<i>platelet derived growth factor D</i>	Ląstelių migracija, proliferacija ir transformacija
PHACTR1	6p24.1	<i>phosphatase and actinregulator 1</i>	Endotelio funkcijų reguliatorius
PON1	7q21.3	<i>paraoxonase 1</i>	Dalyvauja oksidaciniuose ląstelės procesuose
PLG	6q26	<i>plasminogen</i>	Svarbus krešėjimo ir angiogenezės procesuose
RXRA	9q34.3	<i>retinoid X receptor, alpha</i>	Dalyvauja retinoidinės rūgšties lemiamoje genų aktyvijoje
SH2B3	12q24	<i>SH2B adaptor protein 3</i>	Pagrindinis neigiamas citokinų signalinio kelio reguliatorius, svarbus hemopoezėje
SELP	1q22-q25	<i>selectin P (granulemembrane protein 140kDa, antigen CD62)</i>	Dalyvauja endotelio ląstelių ar trombocitų sąveikoje su leukocitais
SORT1	1p13.3;	<i>sortilin 1</i>	Dalyvauja įvairiuose ląsteliniuose procesuose
SLC22A3	6q25.3	<i>solute carrier family 22 (organic cation transporter), member 3</i>	Svarbus endogeninių mažų katijonų, vaistų ir aplinkos toksinų pašalinimui
TOMM40	19q13	<i>translocase of outer</i>	Dalyvauja baltymų pernašoje į mitochondrijas
USF1	1q22-	<i>upstream transcription factor</i>	Siejamas su šeimine kombinuota hiperlipidemija
LPAL	6q26-q27	<i>lipoprotein, Lp(a)-like 2, pseudogene</i>	Panašus į lipoproteiną, pseudogenas
SMAD3	15q22.33	<i>SMAD family member 3</i>	Transkripcijos tarpininkas, dalyvauja karcinogenezės reguliacijoje
UBE2Z	17q21.32	<i>ubiquitin-conjugating enzyme</i>	Baltymų, dalyvaujančių signalų perdavimo keliuose ir apoptozėje, ubiquitilinimas
ZEB2	2q22.3	<i>zinc finger E-box binding</i>	Jungimosi prie DNR slopiklis transkripcijos procese
ZC3HC1	7q32.2	<i>zinc finger, C3HC-type containing 1</i>	Reguliuoja ląstelių dalijimosi pradžią
SUPT3H	6p21	<i>SPT3 homolog, SAGA and STAGA complex component</i>	Nėra duomenų
C12orf43	12q24.31	<i>chromosome 12 open reading frame 43</i>	Nėra duomenų

Daugiaveiksnių ligų, o tokios yra ir ŠKL, atveju genai lemia ne pačią ligą, o polinkį sirgti ta ligai. Ligos išsivystymas priklauso nuo gyvenamosios aplinkos ir nuo gyvenimo būdo. Daugiaveiksniškumas atskleidžiamas per skirtingą ligos pasireiškimo amžių, ligos intensyvumą, skirtingą atsaką į

gydymą. Ligos pasireiškimui būtinas ne vieno, o keleto genų, kurių kiekvieno poveikis vidutiniškas arba mažas, veikimas atskirai ar kartu. Veikiant genetiniams veiksniams, kartu veikia tradiciniai ir kiti rizikos veiksniai, kurie lemia ligos vystymąsi ir mastą.

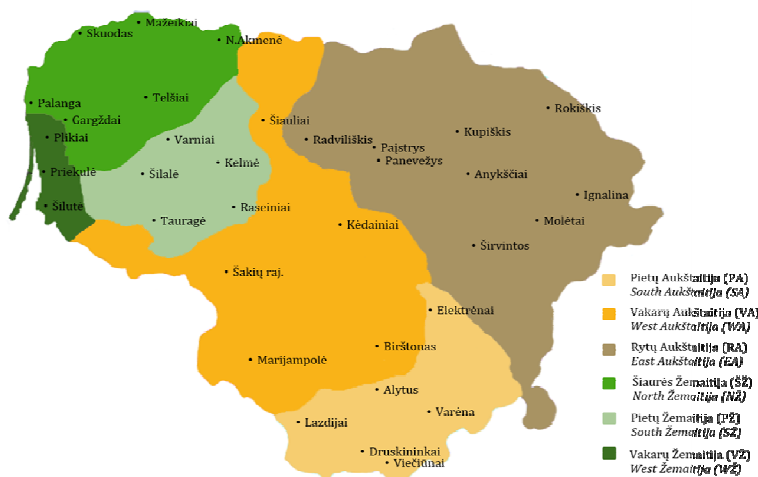
3. TIRIAMIEJI ASMENYS IR TYRIMO METODAI

3.1. Tiriamųjų atranka

Daktaro disertacija parengta dalyvaujant 2011–2015 metais VU MF vykdytame projekte „Lietuvos populiacijos genetinė įvairovė ir sandaros kitimai, susiję su evoliucija ir dažniausiai paplitusiomis ligomis“ (akronimas LITGEN), kuris finansuotas kaip Visuotinės dotacijos priemonė Europos socialinio fondo ir Lietuvos Respublikos bendrojo finansavimo lėšomis. Projekto vadovas prof. habil. dr. akad. V. Kučinskas.

Tyrimui atlikti gautas Vilniaus regioninio biomedicininio tyrimų etikos komiteto (VRBTEK) leidimas Nr. 158200-05-329-79. Tyrimui atlikti iš tiriamųjų asmenų yra gautos pasirašytos informavimo- sutikimo formos.

Tiriamųjų asmenų imtis sudaryta vykdant LITGEN projektą 2011–2013 metais. Pagal Lietuvos suskirstymą į šešis etnolingvistinius regionus (Girdenis, Zinkevičius, 1966) atrinkti pirminės sveikatos priežiūros centrai (**1 pav.**).



1 pav. Pirminiai sveikatos priežiūros centrai, iš kiekvieno tyrime dalyvavo apie 50 tiriamųjų. Žemėlapyje Lietuva suskirstyta pagal A. Girdenio ir Z. Zinkevičiaus tarmių klasifikaciją į

šešias etnolingvistines grupes. Žemėlapių šablono autoriai VU MF ŽMGK darbuotojai (pagal „Lietuvių kalbos atlaso“ žemėlapių Nr. 1 (1977 m.)

Tiriamųjų kontingentą sudarė asmenys, kurių mažiausiai dvi protėvių kartos gyveno tame pačiame regione. Kiekviename iš toliau išvardytų pirminės sveikatos priežiūros centrų (PSPC) registruotų gyventojų sąrašų buvo sudaryta atsitiktinė tiriamųjų imtis, stratifikuota pagal amžių ir lytį: 40–65 metų amžiaus abu tėvai ir vienas ar keli jų vaikai iš visų šešių etnolingvistinių grupių:

- ✓ Viečiūnų, Alytaus, Druskininkų, Lazdijų, Elektrėnų, Lazdijų PSPC Pietų Aukštaitijoje;
- ✓ Širvintų, Panevėžio, Rokiškio, Molėtų, Ignalinos PSPC Rytų Aukštaitijoje;
- ✓ Birštono, Šakių, Marijampolės, Kėdainių ir Šiaulių PSPC Vakarų Aukštaitijoje;
- ✓ Šilalės, Varnių, Kelmės, Raseinių, Tauragės, Raseinių PSPC Pietų Žemaitijoje;
- ✓ Priekulės, Plikių, Šilutės PSPC Vakarų Žemaitijoje;
- ✓ Mažeikių, Naujosios Akmenės, Palangos, Skuodo, Gargždų, Telšių PSPC Šiaurės Žemaitijoje.

Naudotas momentinis skerspjūvio tyrimo metodas, taikyti standartiniai epidemiologinių tyrimų metodai: apklausa, kraujo mėginių paėmimas tolesniems biocheminiams ir genetiniams tyrimams.

3.2. Tyrimo eiga

Tiriamųjų apklausai buvo naudojamas klausimynas, siekiant išsiaiškinti tiriamųjų demografinius duomenis, mitybos bei gyvensenos ypatumus, tiriamųjų asmenų sveikatos būklę, šeimos anamnezės komponentus (1 priedas).

Dažninis mitybos tyrimo metodas. Tiriamųjų buvo klausiama apie jų mitybos įpročius: skirtingų maisto produktų įprastinį vartojimo dažnį: šviežių ir virtų ar troškintų daržovių, grūdinių produktų (duonos, grūdų košių), žuvies ir jos produktų, mėsos ir jos produktų, greitai paruošiamų sriubų ir sultinio kubelių, kiaušinių, pieno ir jo produktų, saldumynų. Galimi atsakymų variantai: „Nevartoju“, „Rečiau nei 1 kartą per savaitę“, „1–2 kartus per savaitę“, „3–5 kartus per savaitę“, „Kiekvieną dieną“, „Kelis kartus per dieną“.

Buvo prašoma pasirinkti, kokia mėsa (paukštiena, jautiena ar kiauliena) ir kaip apdorota (virta, kepta ar rūkyta) yra skaniausia.

Taip pat buvo klausiama, kokius riebalus naudoja maistui gaminti. Galimi atsakymo variantai: sviestas, margarinas, augalinis aliejus. Norint nustatyti pildomą druskos vartojimą, buvo klausiama: „Ar sūdote jau pagamintus patiekalus?“ Galimi atsakymo variantai: „Niekada“, „Truputį, jei maistas nepakankamai sūrus“, „Beveik visada, net neragaudamas“. Tinkamai mitybai įvertinti buvo klausiama „Kiek kartų valgote per dieną?“ Galimi atsakymo variantai: „Vieną“, „Du“, „Tris“, „Keturis ir daugiau“. „Ar valgote tuo pačiu metu?“ – „Taip“ arba „Ne“. „Ar manote, kad Jūsų mityba tinkama (gera) ir su ja gaunate pakankamai maistinių medžiagų?“ Galimi atsakymo variantai: „Taip, manau“, „Ne, nemanau“, „Nežinau“.

Gyvensenos veiksnių vertinimas. Aiškinantis alkoholio vartojimo įpročius, tiriamųjų buvo klausiama: „Ar vartojate alkoholinius gėrimus?“ Galimi atsakymo variantai: „Taip, dažnai“, „Taip, kai kada“, „Ne“, „Anksčiau vartojau, dabar nebevartoju“. Jei atsakymas buvo „Taip“, klausta, kuris skanesnis: alus, vynas ar likeris?

Analizuojant rūkymo įpročius, tiriamųjų buvo klausiama: „Ar rūkote?“ Galimi atsakymų variantai: „Taip, kiekvieną dieną“, „Taip, kai kada“, „Ne“, „Anksčiau rūkiau, dabar neberūkau“.

Aiškinantis gyventojų fizinės veiklos ir judėjimo aktyvumą darbe, buvo pateikti keturių grupių aprašymai, prašoma pasirinkti vieną pavyzdį: „Jūsų

darbas yra iš esmės sėdimas, ir darbo metu Jūs daug nevaikštote. Pvz.: darbas prie rašomojo stalo, parastų detalių surinkimas ir panašiai“ (I grupė): „Dirbant Jūsų darbą reikia gana daug vaikščioti, bet nereikia nešioti arba kilnoti sunkių daiktų. Pvz.: klientų aptarnavimas, lengvas pramoninis darbas, pardavėjo darbas, dėstymas, kai daug vaikštoma“ (II grupė); „Jūs daug vaikštote, be to, kilnojate daiktus arba tenka daug laiptoti aukštyn ir žemyn. Pvz.: paštininko darbas, sunkesnės pramonės darbai, statybos, sunkesnis darbas restorane“ (III grupė); „Jūs dirbate sunkų fizinį darbą, kilnojate sunkius daiktus ir dirbate fiziškai intensyviai. Pvz.: slaugos darbai, darbai, reikalaujantys kilnoti sunkius objektus ir atlikinėti sunkius tvarkymo darbus“ (IV grupė).

Aiškinantis gyventojų fizinės veiklos ir judėjimo aktyvumą laisvalaikio metu, buvo pateikti keturių grupių aprašymai, prašoma pasirinkti vieną pavyzdį: „Laisvalaikį Jūs daugiausiai skiriate skaitymui, televizoriaus žiūrėjimui, kino teatro lankymui ir kitai fiziškai neaktyviai veiklai“ (I grupė); „Mažiausiai 4 kartus per savaitę Jūs einate pasivaikščioti, važinėjate dviračiu ar kitaip judate. Čia įeina ir ėjimas arba važiavimas dviračiu į darbą bei atgal, sekmadieniniai pasivaikščiojimai, nesunkus darbas sode, žvejyba, stalo tenisas, žaidimas kėgliais“ (II grupė); „Laisvalaikį skiriate bėgiojimui, plaukimui, lauko tenisui, badmintonui, aerobikai ir kitoms panašioms judrioms sporto šakoms. Šiai grupei priklauso sunkesni sodo darbai. Tokia veikla turi būti užsiiminėjama bent 3 kartus per savaitę“ (III grupė); „Laisvalaikį skiriate sunkioms treniruotėms bei dalyvavimui reguliariai vykstančioms bėgimo, orientavimosi, slidinėjimo, plaukimo, futbolo, rankinio varžyboms porą kartų per savaitę“ (IV grupė).

Anketoje tiriamieji pateikė informaciją apie išsilavinimą ir užimtumą, tautybę, gimimo datą, patys užpildė savo ūgio ir svorio duomenis. Pildydami anketą tiriamieji turėjo pažymėti, kokia lėtine liga šiuo metu serga ar sirgo. Galimi pasirinkimo variantai: „širdies ir kraujagyslių ligos“, padidėjęs kraujospūdis (hipertoniija), „ūminis galvos smegenų kraujotakos sutrikimas (insultas)“, „cukraligė (diabetas)“, „nutukimas“, „trumparegystė“, „vėžys“,

„lėtinės plaučių ligos (astma, lėtinė obstrukcinė plaučių liga)“, „depresija“, „alkoholizmas“, „odos ligos (žvynelinė, dermatitas)“, „kita – parašyti, jei liga nebuvo paminėta anksčiau“, „nesergu“.

Taip pat buvo prašoma nurodyti, ar turi pirmos eilės giminių (seserų, brolių, motinos, tėvo) ir antros eilės giminių (mamos ir tėvo seserys ir broliai, tėvai), sirgusių lėtinėmis pirmiau išvardytomis ligomis, buvo prašoma nurodyti amžių, kada liga pasireiškė.

Taip pat teiravomės apie šeimoje, t. y. tiriamojo mamos ir tėčio, giminaičių (trečia karta) sveikatos problemas (ligas), tačiau dėl informacijos trūkumo (tiriamieji nežinojo) ir dėl išsamumo stokos šia informacija nesinaudojome. Taip pat nepavyko surinkti pakankamai duomenų apie amžių, kada ligos šeimoje pasireiškė (tiriamieji negalėjo atsakyti / nežinojo), todėl šia informacija negalėjome pasinaudoti atlikdami statistinę duomenų analizę.

Nerimo ir depresijos sutrikimams nustatyti buvo naudojama HAD (angl. *Hospital Anxiety and Depression*) skalė. Į lietuvių kalbą HAD skalė išversta 1991 m. ir plačiai naudojama depresijos ir nerimo sutrikimų atrankai [Burkauskas ir kt., 2013].

HAD skalę sudaro 14 klausimų, kurių kiekvienas turi keturis atsakymo variantus, atitinkamai vertinamus nuo 0 iki 3 balų. Septyni klausimai skirti vertinti depresijos simptomams, septyni – nerimo simptomams. Balų suma depresijos ir nerimo simptomų grupėje gali įvairuoti nuo 0 iki 21. Įverčio balai rodo depresijos arba nerimo simptomų sunkumo laipsnį: nuo 0 iki 7 balų – normalus nerimas arba nuotaika; nuo 8 iki 10 balų – lengvas; nuo 11 iki 14 balų – vidutinio sunkumo; o nuo 15 iki 21 balų yra sunkūs nerimo ir depresijos simptomai.

Prieš pradedant pildyti skalę paciento buvo prašoma pažymėti atsakymą, kuris artimiausias jo savijautai per praėjusią savaitę.

Biocheminiams lipidų tyrimams kraujas buvo imamas iš alkūnės venos tiesiai į mėgintuvėlius („BD vacutainer“). Visi tiriamieji turėjo būti nerūkę, nevalgę ir negėrę alkoholio ir kavos bent 12 val. Mėgintuvėliai su paimtu krauju buvo laikomi stovė kambario temperatūroje 10–15 min. Paskui kraujas buvo centrifuguojamas 10 min. 3000 apsisukimų per minutę greičiu. Serumai buvo nupilamas į mėgintuvėlius ir iki biocheminės analizės buvo laikomas –80°C temperatūroje šaldymo kameroje. Tą pačią dieną tyrimo dalyvių kraujo mėginiai buvo pristatomi į VŠĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Laboratorinės medicinos centrą. Kraujo mėginiai tyrimams ruošti naudojant automatinę mėginių ruošimo sistemą „Genesis Fe500“ (Tecan, Šveicarija). Biochemijos laboratorijoje atlikti: bendrojo cholesterolio (Ch), didelio tankio lipoproteinų cholesterolio (DTL-Ch), mažo tankio lipoproteinų cholesterolio (MTL-Ch), trigliceridų (TG), alkio gliukozės, didelio jautrumo C reaktyviojo baltymo (djCRB), apolipoproteino A1 (Apo-A1), apolipoproteino B (Apo-B), lipoproteino (a) tyrimai, apskaičiuotas Apo-B/Apo-A1 santykis. Serumo mėginių likučiai tolesniems tyrimams išskirstyti į laikymui skirtus mėgintuvėlius ir užšaldyti –80 °C temperatūroje.

Gliukozės, djCRB koncentracija kraujo serume nustatyta imunoturbidimetrijos metodu (Architect ci8200, Abbott, JAV). Bendrasis cholesterolis, trigliceridai ir DTL-Ch nustatyti fermentiniu kolorimetrijos metodu, MTLCh apskaičiuotas pagal Friedewaldo formulę, jei TG >4,5 mmol/l, nustatytas tiesioginiu fermentinio klirensu metodu (Architect ci 8200, Abbott, JAV). Lp (a), Apo-A1, Apo-B koncentracija kraujo serume išmatuota imunonefelometrijos metodu (BN II, Siemens, Vokietija).

Vertindami mitybos tinkamumą rėmėms PSO sveikos mitybos rekomendacijomis pagal šiuos devynis mitybos įpročius:

1. Šviežių daržovių vartojimas 6 kartus per savaitę ir dažniau (6–7 kartai per savaitę);

2. Virtų ir troškintų daržovių vartojimas 3 kartus per savaitę ir dažniau (3–5 kartai per savaitę);
3. Grūdinių produktų vartojimas kiekvieną dieną ar kelis kartus per dieną;
4. Žuvies vartojimas bent kartą per savaitę;
5. Mėsos vartojimas 3–5 kartus per savaitę;
6. Pieno vartojimas kasdien ir kelis kartus per dieną;
7. Maisto gamybai naudoja augalinį aliejų;
8. Laikosi valgymo režimo (valgo tuo pačiu metu);
9. Valgo tris ir daugiau kartų per dieną.

Koduojami 1, kita 0. Maksimaliai tinkama mityba, kai balų suma lygi 9.

Dislipidemijai įvertinti naudojome atliktų biocheminių tyrimų įverčius: bendrojo cholesterolio koncentracija buvo >5 mmol/l ar MTL-Ch koncentracija >3 mmol/l, ar DLT-Ch $<1,0$ mmol/l vyrams, $<1,2$ mmol/l moterims, ar TG $>1,7$ mmol/l [Perk ir kt., 2012].

Kūno masė vertinama pagal kūno masės indeksą:

$$\text{KMI} = \text{svoris (kg)} / \text{ūgis (m)}^2.$$

Normalus kūno masės indeksas $18,5\text{--}24,9$ kg/m². Nuo 25 iki 29,9 kg/m² – antsvoris, 30 kg/m² ir daugiau – nutukimas.

Tyrimui naudota DNR, išskirta iš veninio kraujo leukocitų VU MF Žmogaus ir medicininės genetikos katedroje.

Dirbant laboratorijoje buvo laikomasi geros laboratorinės praktikos, išorinio kokybės kontrolės vertinimo, laboratorijos priežiūros, parengimo darbui laboratorijoje ir protokolų reikalavimų.

Siekiant nustatyti bendros Lietuvos populiacijos genetinį ŠKL žymenų profilį ir įvertinti genetinę įvairovę, 295 negiminingiems asmenims VU MF ŽMGK atliktas plataus masto genotipavimas „Illumina HumanOmniExpress-12 v1.1“ VNP lustais, naudojant „Illumina HiScan SQ“

naujos kartos didelio našumo genomo analizės sistemą (gamintojas Illumina Inc., JAV). Genotipavimui atrinkti asmenys, kurių duomenys apie persirgtas ligas atsitiktinėje imtyje buvo sutikrinti su medicinine dokumentacija. Taip pat buvo vykdoma tolesnė bioinformacinė-statistinė pirminių duomenų analizė. Genotipavimą atliko VU MF ŽMGK darbuotojai.

Vadovaujantis literatūros duomenimis ir analizuojant duomenų bazes sudarytas žinomų su širdies ir kraujagyslių ligomis – koronarine širdies liga, insultu, miokardo infarktu – asocijuotų bendrų VNP rizikos alelių ir genų sąrašas. Tyrimo metu buvo nustatomi riziką lemiančių alelių ir genotipų dažniai tiriamųjų grupėje.

Visi surinkti duomenys apie tiriamuosius buvo įkelti į elektroninę laikmeną BC | GENE duomenų valdymo platformoje.

3.3. Statistinės analizės metodai

Tyrimo metu gauti duomenys apdoroti naudojant statistinio paketo SPSS (angl. *Statistical package for Social sciences*, „SPSS Inc.“, JAV) versiją *20.0 for Windows*. Naudoti aprašomosios ir analitinės statistikos metodai.

Aprašant duomenis nurodyti kokybinių kintamųjų dažniai ir santykiniai dažniai procentais, o kiekybinių kintamųjų – aritmetiniai vidurkiai, moda, mediana, standartiniai nuokrypiai (SN), 95 % pasikliautinieji intervalai (PI). Kokybinių kintamųjų nepriklausomumui tikrinti taikytas chi kvadratu (χ^2) kriterijus, o jeigu stebėjimų dažnis buvo mažas (mažiau nei trys), taikytas Fišerio (angl. *Fisher*) tikslusis kriterijus. Intervalinių kintamųjų pasiskirstymo normalumui įvertinti taikytas Šapiro ir Vilko (angl. *Shapiro–Wilk*) testas. Dviejų nepriklausomų imčių intervalinių kintamųjų vidurkių skirtumai buvo palyginti naudojant Stjudento *t* kriterijų, trijų nepriklausomų imčių – vienaveiksnę dispersinę analizę (ANOVA), daugkartiniams lyginimams taikant aposteriorinį (*post hoc*) Fišerio mažiausio reikšmingo skirtumo (LSD) kriterijų. Kovariančių analizė (ANCOVA) taikyta, kai lyginant grupių vidurkius reikėjo

atsižvelgti į papildomus kintamuosius, galinčius turėti įtakos intervaliniams kintamiesiems. Kintamieji, kurie neatitiko parametrinių metodų taikymo prielaidų, buvo palyginti taikant Mano, Vitnio ir Vilkoksono (angl. *Mann–Whitney–Wilcoxon*) kriterijų.

Ryšiams tarp ranginių kintamųjų nustatyti apskaičiuotas Spirmeno (angl. *Spearman*) koreliacijos koeficientas (r).

Siekiant įvertinti nepriklausomų veiksnių įtaką priklausomam kintamajam, taikyta dauginė logistinė regresija.

Mitybos įpročių vaizdinimui buvo naudojama daugiamatės atitikties analizė (angl. *multiple correspondence analysis* – MCA).

Tikrinant statistines hipotezes, buvo pasirinktas reikšmingumo lygmuo 0,05. Visur pateiktos dvipusės p reikšmės. Grafiniam rezultatų pavaizdavimui naudota *Microsoft Office Excel 2007* programa.

Kiti bioinformaciniai-statistiniai metodai

Genetinei asociacijų analizei atlikti tiriamųjų imtis suskirstyta į ŠKL sergančių (33 asmenys, sergantys širdies ir kraujagyslių ligomis) ir nesergančių (265 nesergantys asmenys) grupes.

Pirminė genetinių duomenų analizė atlikta genomo analizės programine įranga, genotipavimo moduliu *Illumina GenomeStudioTM v2011.1 Genotyping Module v1.9*. Šia programine įranga sugeneruotos įvesties bylos viso genomo asociacijos analizės programų paketui *PLINK v1.90b2o 64-bit (25 Nov 2014)* (Purcell ir kt., 2007; internetinė prieiga (<https://www.cog-genomics.org/plink2>)).

Genetinei asociacijų analizei atlikti PLINK programiniu paketu naudotas Fišerio tikslusis testas (angl. *Fisher's exact test*). Komandinė eilutė: --assoc fisher --file NERINGAI --out 1 --pheno pheno.txt --snps rs1042031,rs10757274,rs11185660,rs11203042,rs11206510,rs11556924,rs11591147,rs1260326,rs1412444,rs150468,rs15563,rs17145738,rs17228212,rs1745

47,rs17464857,rs17465637,rs17514846,rs1801133,rs2023938,rs2048327,rs2075650,rs2197089,rs2252641,rs2259816,rs2271293,rs2306374,rs2383206,rs2383207,rs261332,rs2774279,rs3217992,rs3764261,rs4252120,rs4420638,rs445925,rs4773144,rs4775041,rs4775065,rs4845625,rs4977574,rs501120,rs562338,rs579459,rs5882,rs5918,rs599839,rs646776,rs662,rs688,rs6903956,rs693,rs7173743,rs732314,rs780094,rs7893395,rs9369640,rs9515203,rs974819,rs9818870,rs879324,rs2107595

Asociacijų analizės metu atlikta duomenų kokybės analizė, visi į tyrimą įtraukti VNP atvejo ir kontrolės grupėse atitiko kokybės reikalavimus, keliamus asociacijų analizei.

Asociacijų analizė atlikta ne tik įprastu alelių testu, kai yra palyginami alelių dažniai atvejo ir kontrolės grupėse, bet ir *Cochran-Armitage* tendencijų, genotipų, geno nustelbiančiojo veikimo ir geno recesyvaus veikimo testais, naudojant *PLINK* funkciją *model*. Skaičiuojamos χ^2 reikšmės ir atitinkamai p reikšmės. NA reikšmės gaunamos tada, kai bet kurio iš genotipų atvejų yra nustatyta mažiau nei 5. *Cochran-Armitage* testu yra skaičiuojama asociacija tarp genotipų, neatsižvelgiant į Hardžio ir Vainbergo pusiausvyrą, t. y. analizėje pirmenybė teikiama ne aleliui, o asmeniui (čia NA reikšmės negaunamos). Genotipų testu yra skaičiuojama asociacija pagal genotipų dažnius atsižvelgiant į Hardžio ir Vainbergo pusiausvyrą. Geno nustelbiančiojo ir recesyvaus veikimo testai yra atliekami retojo alelio atžvilgiu, tai yra jei D alelis yra retasis (o d – yra alternatyvus retajam), tuomet:

Nustelbiantysis (DD, Dd) *versus* dd

Recesyvusis DD *versus* (Dd, dd)

Šios analizės metu taip pat apskaičiuoti alelių dažniai ŠKL sergančių ir nesergančių asmenų grupėse, p reikšmės Fišerio testui ir šansų santykio reikšmės. Tiriamų VNP genotipų dažniai apskaičiuoti iš tiesioginių atvejų skaičiaus pagal formulę: a/x , b/x , c/x ; čia a – homozigotinių genotipų skaičius, b – heterozigotinių genotipų skaičius, c – alternatyvių homozigotinių genotipų

skaičius, x – tiriamųjų skaičius tiriamo genotipo atveju (sergančių arba nesergančių asmenų grupės).

Visi analizuoti VNP tiek atvejo, tiek kontrolės grupėse atitiko Hardžio ir Vainbergo pusiausvyrą. Hardžio ir Vainbergo pusiausvyrą nustatoma tiksliau testu [Wigginton ir kt., 2005] naudojant *PLINK* programos funkciją *-hardy*. Reikšmingumo lygmuo yra 0,001. Jei VNP genotipai ir alelių dažniai turi Hardžio ir Vainbergo pusiausvyrą, vadinasi, pasiskirsto pagal dėsnį: $p^2 + 2pq + q^2 = 1$ ir $p + q = 1$; čia p – vieno alelio dažnis, q – alternatyvaus alelio dažnis, p^2 – vieno alelio homozigotų dažnis, q^2 – alternatyvaus alelio homozigotų dažnis, $2pq$ – heterozigotų dažnis.

Siekiant nustatyti tiriamųjų apklausai sudarytos ir naudotos anketos patikimumą, taikytas pakartotinės apklausos metodas, praėjus 30 dienų nuo pirmosios apklausos (*test-retest* metodas) [Ahrens ir kt., 2005].

Pakartotinai buvo apklausta 50 tiriamųjų. Sugretinant abiejų anketų tolydžius dydžius, skaičiuotas ICC (angl. *intraclass correlation coefficient*), vertintas jo PI ir p reikšmė. Kokybiniams kintamiesiems skaičiuotas kapa koeficientas, vertinta rodiklio standartinė paklaida ir p reikšmė.

Tyrimo imčiai apskaičiuoti naudota prielaida, kad ŠKL sergančių suaugusių gyventojų paplitimas 40–65 metų amžiaus grupėje yra 0,12 (12 procentų).

Pasirinkus alfa klaidos lygį 0,05, pasikliautinumo lygį (1-alfa), įverčio tikslumą, lygų 0,05, minimali 40–65 metų amžiaus grupės tyrimo imtis turėjo būti ne mažesnė kaip 163 asmenys (apskaičiuota pagal: <http://www.raosoft.com/samplesize.html>).

4. REZULTATAI

4.1. Tiriamųjų charakteristika

Iš viso buvo apklausti ir analizuoti 40–65 metų amžiaus 469 tiriamųjų duomenys.

Aukštąjį išsilavinimą turėjo 32,7 proc., pradinį – 0,7 proc., vidurinį – 15,3 proc., specialųjį vidurinį – 51,4 proc. tiriamųjų.

Miesto gyventojai sudarė 69,2 proc. apklaustųjų (kaime gyveno 30,8 proc. respondentų). 97,6 proc. tiriamųjų buvo lietuvių kilmės.

Vidutinis tiriamųjų amžius buvo $48,59 \pm 6,14$ metai. Tiriamųjų klinikinis apibūdinimas pateikiamas **4.1.1 lentelėje**.

4.1.1 lentelė. Tiriamųjų klinikinis apibūdinimas

Rodiklis	N	Vidurkis $\pm$ SN	Mažiausia reikšmė	Didžiausia reikšmė
Amžius, metai	469	$48,59 \pm 6,14$	40	65
Ūgis, cm	469	$172,05 \pm 8,63$	148	201
Kūno masė, kg	469	$83,54 \pm 17,21$	47	170
KMI, kg/m^2	469	$28,13 \pm 4,88$	18,08	51,32
Gliukozė, mmol/l	469	$5,68 \pm 1,51$	3,71	23,97
Cholesterolis, mmol/l	469	$6,24 \pm 1,09$	2,98	10,49
DTL-Ch, mmol/l	469	$1,41 \pm 0,37$	0,70	2,94
MTL-Ch, mmol/l	469	$4,12 \pm 0,97$	1,39	7,58
Trigliceridai, mmol/l	469	$1,57 \pm 1,35$	0,37	17,37
Apo-A1, g/l	469	$1,61 \pm 0,27$	0,96	2,46
Apo-B, g/l	469	$1,06 \pm 0,26$	0,45	2,03
Apo-A / Apo-B	469	$1,63 \pm 0,56$	0,65	4,55
LP(a), g/l	469	$0,19 \pm 0,26$	0,02	1,37
djCRB, mg/l	469	$2,42 \pm 3,94$	0,20	37,60

SN – standartinis nuokrypis; KMI – kūno masės indeksas; DTL-Ch – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis; MTL-Ch – mažo tankio lipoproteinų cholesterolis; djCRB – didelio jautrumo C reaktyvusis baltymas; Apo-A1 – apolipoproteinas A1; Apo-B – apolipoproteinas B; LP(a) – lipoproteinas (a)

Iš visų tiriamųjų 49,3 proc. (231) sudarė vyrai, 50,7 proc. (238) – moterys. Vyrų ir moterų klinikinių duomenų palyginimas pateikiamas **4.1.2 lentelėje**.

4.1.2 lentelė. Vyrų ir moterų klinikinių duomenų palyginimas, vidurkis $\pm$ SN

Rodiklis	Vyrai, N=231	Moterys, N=238	p
Amžius, metai	49,02 $\pm$ 6,35	48,18 $\pm$ 5,91	0,136
Ūgis, cm	177,98 $\pm$ 6,29	166,30 $\pm$ 6,42	<0,0001
Kūno masė, kg	90,12 $\pm$ 17,02	77,16 $\pm$ 14,86	<0,0001
KMI, kg/m ²	28,36 $\pm$ 4,53	27,90 $\pm$ 5,20	0,315

SN – standartinis nuokrypis; KMI – kūno masės indeksas

Vyrų ir moterų amžius statistiškai reikšmingai nesiskyrė. Vyrai buvo aukštesni ir svėrė daugiau negu moterys, tačiau vyrų ir moterų KMI statistiškai reikšmingai nesiskyrė.

4.2. Širdies ir kraujagyslių ligomis sergančių ir nesergančių tiriamųjų rizikos veiksnių analizė

12,2 proc. (57) tiriamųjų sirgo širdies ir kraujagyslių ligomis, iš jų 49,1 proc. (28) buvo vyrai ir 50,9 proc. (29) moterys. Tiek vyrai, tiek moterys ŠKL sirgo vienodai dažnai ($p=0,983$). 13,0 proc. (42) tirtų miesto gyventojų, 10,4 proc. (15) kaimo gyventojų sirgo ŠKL. ŠKL dažnis tarp miesto ir kaimo gyventojų statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($p=0,437$). Šia liga sirgo 14,0 proc. (42) pradinį, vidurinį ar specialųjį išsilavinimą turinčių tiriamųjų ir 9,0 proc. (13) – aukštąjį išsilavinimą. ŠKL dažnis tarp turinčių pradinį, vidurinį ar specialųjį išsilavinimą ir aukštąjį išsilavinimą nesiskyrė ($p=0,127$).

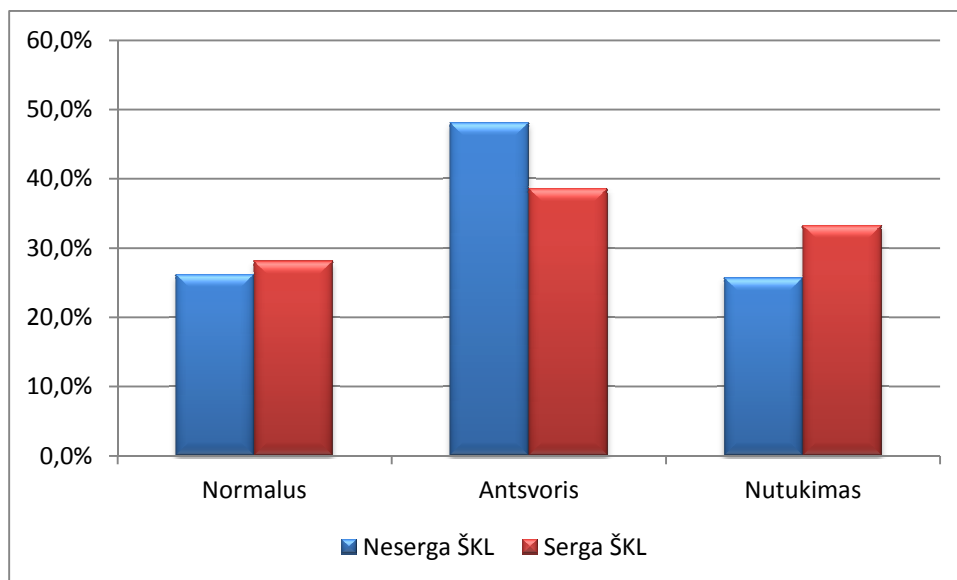
ŠKL sergančių asmenų vidutinis amžius buvo 53,16 $\pm$ 5,98 metų, nesergančių – 47,96 $\pm$ 5,89 metų. Sergantys ŠKL asmenys buvo vidutiniškai 5,20 metų vyresni ir šis skirtumas statistiškai reikšmingas ($p<0,0001$). Vyrų, sergančių ŠKL, vidutinis amžius buvo 52,54 $\pm$ 6,25 metų. Vyrai, sergantys ŠKL, buvo statistiškai reikšmingai vidutiniškai 4,00 metais vyresni už nesergančius ŠKL vyrus ($p=0,004$). Moterų, sergančių ŠKL, vidutinis amžius buvo 53,76 $\pm$ 5,57 metų. Moterys, sergančios ŠKL, buvo statistiškai reikšmingai

vidutiniškai 6,36 metų vyresnės už nesergančias ŠKL moteris ($p < 0,0001$). Sergančių ŠKL vyrų ir moterų amžius statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($p = 0,446$).

Arterinės hipertenzijos (AH) paplitimas siekė 31,1 proc.: 45,6 proc. sergančių ŠKL ir 29,1 proc. nesergančių ŠKL turėjo arterinę hipertenziją. Sergantys ŠKL statistiškai reikšmingai dažniau sirgo AH negu nesergantys ŠKL ($\chi^2(1) = 6,35$, $p = 0,012$).

Cukrinio diabeto (CD) paplitimas tiriamoje populiacijoje siekė 4,7 proc.: 8,8 proc. ŠKL sergančių ir 4,1 proc. nesergančių asmenų turėjo cukrinį diabetą ($\chi^2(1) = 2,42$, $p = 0,120$).

Apklausos metu 15,4 proc. (72) tiriamųjų patys pažymėjo, kad yra nutukę. Normalų KMI turėjo 26,4 proc. tiriamųjų, 46,9 proc. turėjo antsvorio, o 26,7 proc. buvo nutukę. Normalios kūno masės, antsvorio ir nutukimo dažnis tarp nesergančių ir sergančių ŠKL statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($\chi^2(2) = 2,11$, $p = 0,349$) (4.2.1 pav.).



4.2.1 pav. KMI pasiskirstymas ŠKL sergančių ir nesergančių asmenų grupėse ($p = 0,349$, grupėms palyginti buvo naudotas χ^2 kriterijus)

Tyrimė nustatytas dislipidemijos paplitimo dažnis siekė 94,2 proc., t. y. dislipidemija rasta 442 asmenims. 93,9 proc. atvejų dislipidemija buvo mišri. 27 (5,8 proc.) tiriamųjų kraujo lipidų koncentracija atitiko normos įvertį. Dislipidemija rasta 94,8 proc. (219) vyrų ir 93,7 proc. (223) moterų ($p=0,607$). Ji nustatyta 94,7 proc. (54) ŠKL sergančių ir 94,2 proc. (388) nesergančių asmenų. Statistiškai reikšmingo dislipidemijos dažnio skirtumo tarp ŠKL sergančių ir nesergančių asmenų nenustatėme ($p=0,864$).

Gyvensenos rizikos veiksniai

Apklausos apie žalingus įpročius duomenimis, alkoholi retkarčiais vartojo 79,3 proc. (365) respondentų, dažnai vartojo – 6,1 proc. (28), o visiškai nevartojo – 9,3 proc. (43).

Daugiau kaip pusė 56,9 proc. (260) tiriamųjų nerūkė, 17,5 proc. (80) anksčiau rūkė, bet metė. Rūkė 25,6 proc. (117) asmenų.

4.2.1 lentelė. ŠKL sergančių ir nesergančių tiriamųjų gyvensenos rizikos veiksnių dažnio palyginimas

Rodiklis	N (%)	Serga ŠKL, N (%)	Neserga ŠKL, N (%)	p
Alkoholio vartojimas, N=460				0,001
Vartoja, dažnai	28 (6,1)	2 (3,5)	26 (6,5)	
Vartoja, retai	365 (79,3)	37 (64,9)	328 (81,4)	
Nevartoja	43 (9,3)	12 (21,1)	31 (7,7)	
Nevartoja, anksčiau vartojo	24 (5,2)	6 (20,5)	18 (4,5)	
Rūkymas, N=457				0,716
Rūko, kasdien	80 (17,5)	10 (17,5)	70 (17,5)	
Rūko, kai kada	37 (8,1)	6 (10,5)	31 (7,8)	
Nerūko	260 (56,9)	29 (50,9)	231 (57,8)	
Anksčiau rūkė, dabar ne	80 (17,5)	12 (21,1)	68 (17,0)	
Aktyvumas darbe, N=449				0,077
Sėdimas	140 (31,2)	12 (22,2)	128 (32,4)	
Vaikščiojimas	161 (35,9)	21 (38,9)	140 (35,4)	
Sunkesnis fizinis darbas	92 (20,5)	9 (16,7)	83 (21,0)	
Sunkus fizinis darbas	56 (12,5)	12 (22,2)	44 (11,1)	
Aktyvumas laisvalaikio, N=451				0,335
Nejudra	174 (38,6)	25 (44,6)	149 (37,7)	

Vaikščiojimas	220 (48,8)	28 (50,0)	192 (48,6)	
Bėgiojimas	54 (12,0)	3 (5,4)	51 (12,9)	
Sunkios fizinės treniruotės	3 (0,7)	0 (0)	3 (0,8)	

Apklausa apie fizinį aktyvumą duomenimis, fiziškai neaktyvūs laisvalaikio buvo 38,6 proc. (174) respondentų. Iš fizinio aktyvumo formų tiriamieji dažniausiai, būtent 48,8 proc. (220) respondentų, rinkosi vaikščiojimą, o aktyvų sportą ir sunkias fizines treniruotes – tik atitinkamai 12,0 proc. ir 0,7 proc. tiriamųjų. Kas trečias tiriamasis, t. y. 31,1 proc. (140), dirbo sėdimą darbą. 35,9 proc. (161) tiriamųjų pažymėjo, kad darbo metu daug vaikšto. Sunkesnę fizinę darbą dirbo 20,5 proc. (92), o sunkų fizinę darbą – 12,5 proc. (56) respondentų (**4.2.1 lentelė**).

Šio tyrimo metu gavome statistiškai reikšmingą skirtumą tarp sergančių ŠKL ir nesergančių ŠKL grupių tik pagal alkoholio vartojimą ($\chi^2(3)=15,47$, $p=0,001$). Statistiškai patikimo kitų gyvenimo rizikos veiksnių dažnio skirtumo tarp grupių nenustatėme.

ŠKL anamnezė šeimoje

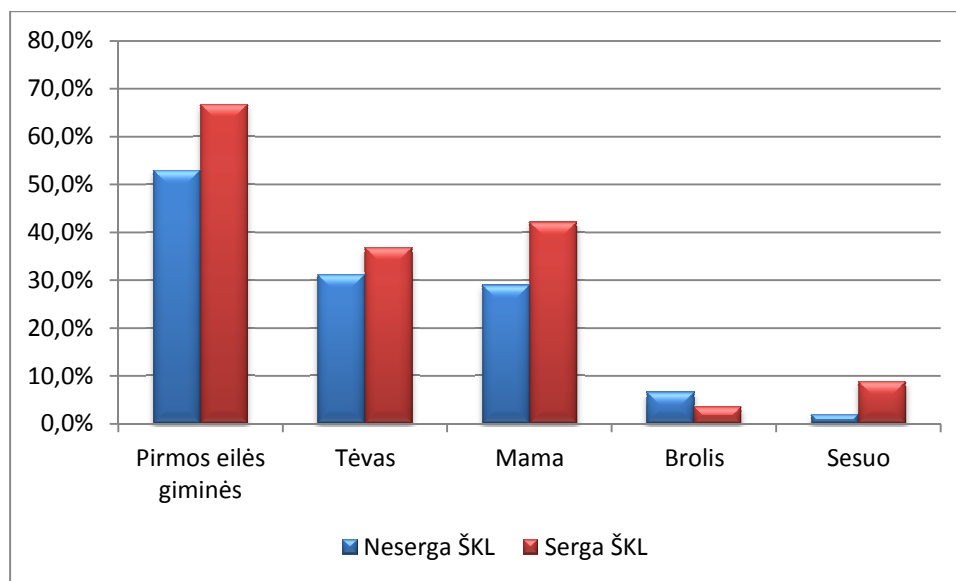
Tyrimo metu siekėme įvertinti ŠKL rizikos veiksnius šeimoje. Svarbi anketos dalis buvo apie šeimoje paplitusias lėtines ligas. Siekėme išsiaiškinti, ar tiriamųjų pirmos eilės giminaičiai (mama, tėvas, broliai, seserys) ir antros eilės giminaičiai (seneliai) sirgo ŠKL. Teigiamą šeimos anamnezę (ŠA), kai nors vienas iš giminaičių sirgo ŠKL, turėjo 62,9 proc. (295) tiriamųjų, 73,7 proc. (42) sergančių ŠKL ir 61,4 proc. (253) nesergančių ŠKL. Statistiškai reikšmingai dažniau sergantys ŠKL asmenys turėjo teigiamą ŠA ($\chi^2(1)=3,23$, $p=0,047$).

Statistiškai patikimai ($\chi^2(1)=3,82$, $p=0,034$) dažniau sergančiųjų ŠKL pirmos eilės giminaičiai sirgo ŠKL: 66,7 proc. sergančių ŠKL nurodė, kad ŠKL sirgo / serga jų pirmos eilės giminaičiai, 52,9 proc. nesergančių ŠKL nurodė, kad pirmos eilės giminaičiai sirgo ŠKL (**4.2.2 pav.**) Tuo atveju, jei

nors vienas pirmos eilės giminaitis sirgo ŠKL, probando šansų santykis (OR) sirgti ŠKL buvo 1,78 (95 % PI 0,99–3,19).

Nagrinėdami pirmos eilės giminių sergamumo ŠKL ir probando sergamumo ŠKL sąsajas nustatėme, kad statistiškai patikimai dažniau probandų, sergančių ŠKL, mama ($\chi^2(1)=4,13$, $p=0,042$) ir sesuo ($\chi^2(1)=8,67$, $p=0,003$) sirgo širdies ir kraujagyslių ligomis negu nesergančių ŠKL probandų. Tuo atveju, jei mama sirgo ŠKL, probando šansų santykis (OR) sirgti ŠKL buvo 1,79 (95 % PI 1,02–3,16). Tuo atveju, jei sesuo sirgo ŠKL, probando šansų santykis (OR) sirgti ŠKL buvo 4,86 (95 % PI 1,53–15,40).

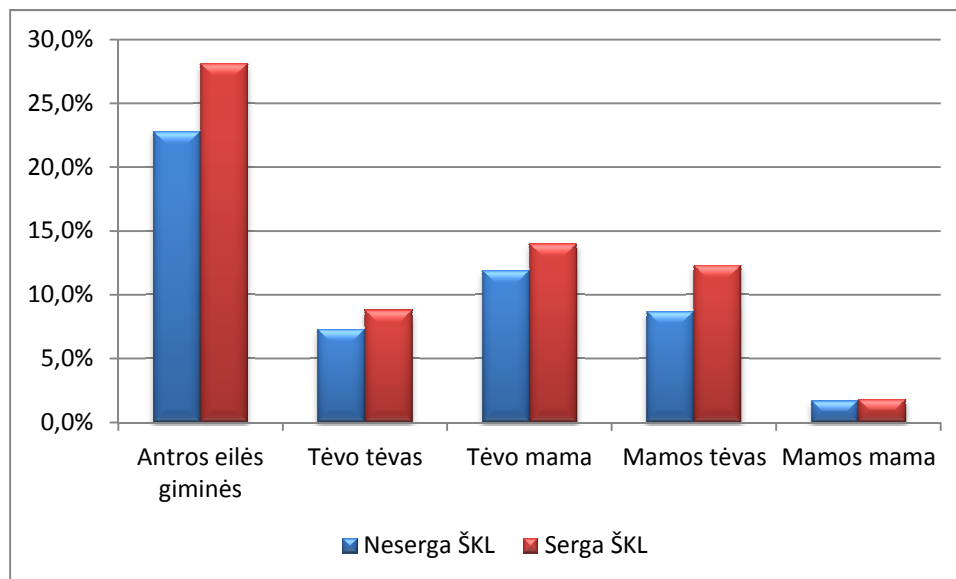
Tiek ŠKL sergančių, tiek nesergančių tiriamųjų probandų tėvas ($\chi^2(1)=0,77$, $p=0,380$) ar brolis ($\chi^2(1)=0,80$, $p=0,559$) vienodai dažnai sirgo ŠKL (4.2.2 pav.).



4.2.2 pav. Sergančių ir nesergančių ŠKL tiriamųjų dažnis grupėse pagal pirmos eilės giminių sergamumą ŠKL

Teiravomės, ar kas nors iš mamos ir tėvo tėvų (antros eilės giminių) sirgo ŠKL. Statistiškai reikšmingų probandų ŠKL dažnio skirtumų

nenustatėme ar sirgtų mamos mama ($\chi^2(1)=0,001$, $p=0,64$) ar mamos tėvas ($\chi^2(1)=0,76$, $p=0,385$), ar sirgtų tėvo mama ($\chi^2(1)=0,22$, $p=0,643$) ar tėvo tėvas ($\chi^2(1)=0,16$, $p=0,599$) (4.2.3 pav.).



4.2.3 pav. Sergančių ir nesergančių ŠKL tiriamųjų dažnis grupėse pagal antros eilės giminių sergamumą ŠKL

Taip pat analizavome sergamumo ŠKL sąsajas su sergančių giminaičių skaičiumi. Tarp probandų ŠKL dažnio ir gimaičių, sergančiųjų ŠKL, skaičiaus statistiškai reikšmingų sąsajų negavome ($\chi^2(5)=7,72$, $p=0,172$).

4.3. Širdies ir kraujagyslių ligomis sergančių ir nesergančių tiriamųjų mitybos įpročių palyginimas

Mitybos įpročiai buvo vertinami naudojant dažninį mitybos tyrimo metodą. Nustatėme, kad Lietuvos gyventojų (2011–2013 m.) pagrindiniai maisto produktų pasirinkimo kriterijai buvo skoninės maisto savybės (54,2 proc.) ir šeimos narių įtaka (35,2 proc.), o sveikatos gerinimo tikslu maistą rinkosi kas ketvirtas gyventojas (23 proc.). Statistiškai reikšmingų maisto produktų pasirinkimo kriterijų skirtumų tarp ŠKL sergančių ir nesergančių tiriamųjų nenustatėme. Moterys statistiškai reikšmingai dažniau

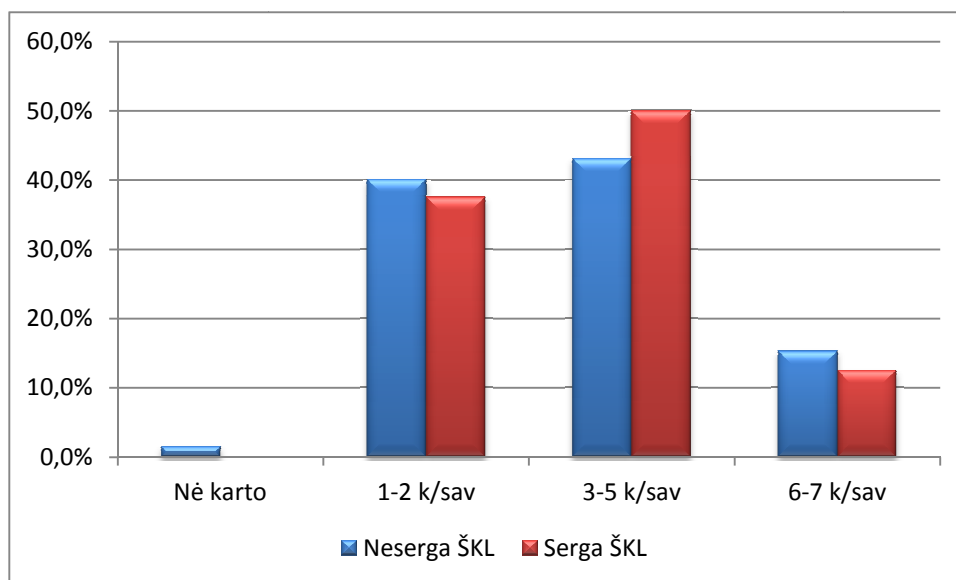
rinkosi maisto produktus sveikatos gerinimui (ligų profilaktikai) ($\chi^2(1)=8,38$, $p=0,004$) ir dėl specialios dietos būtinumo ($\chi^2(1)=9,24$, $p=0,002$) negu vyrai, o vyrai statistiškai reikšmingai dažniau negu moterys rinkosi maisto produktus pagal kainą ($\chi^2(1)=4,08$, $p=0,043$).

Šviežių ir virtų ir troškintų daržovių vartojimo dažnis pateikiamas **4.3.1 lentelėje**.

4.3.1 lentelė. Daržovių vartojimo įpročiai

Vartojimo dažnis	Šviežių daržovių, N (%)	Virtų ir troškintų daržovių, N (%)
Nė karto	6 (1,3)	24 (5,7)
1–2 kartus per savaitę	184 (39,8)	258 (61,6)
3–5 kartus per savaitę	203 (43,9)	119 (28,4)
6–7 kartus per savaitę	69 (14,9)	18 (4,3)

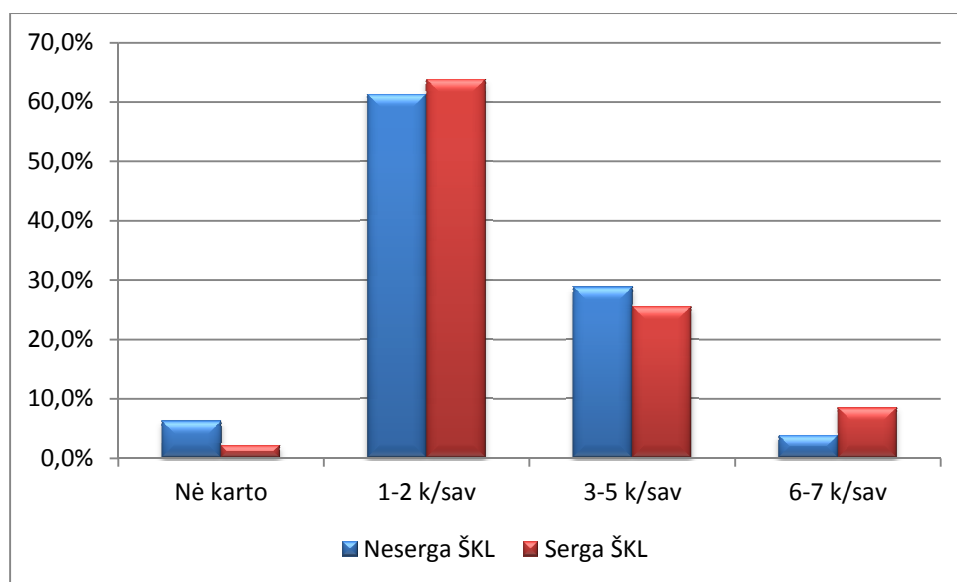
Šviežių daržovių vartojimo dažnis ŠKL sergančių ir nesergančių tiriamųjų grupėse nesiskyrė ($\chi^2(3)=1,70$, $p=0,637$). Nustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas pagal šviežių daržovių vartojimo dažnumą priklausomai nuo lyties ($\chi^2(3)=12,66$, $p=0,005$).



4.3.1 pav. Šviežių daržovių mitybos įpročiai ŠKL nesergančių ir sergančių tiriamųjų grupėse ($p=0,637$, grupėms palyginti buvo naudotas χ^2 kriterijus)

Pastebėta, kad Lietuvos suaugę gyventojai nepakankamai dažnai vartoja šviežių daržovių: tik 14,9 proc. respondentų nurodė, kad šviežias daržoves vartoja kasdien arba beveik kasdien, kaip rekomenduoja PSO. 12,3 proc. vyrų ir 17,4 proc. moterų šviežias daržoves vartojo kasdien arba beveik kasdien. 12,5 proc. (7) ŠKL sergančių ir 15,3 proc. (62) nesergančių tiriamųjų šviežias daržoves vartojo kasdien arba beveik kasdien ($\chi^2(1)=0,30$, $p=0,586$).

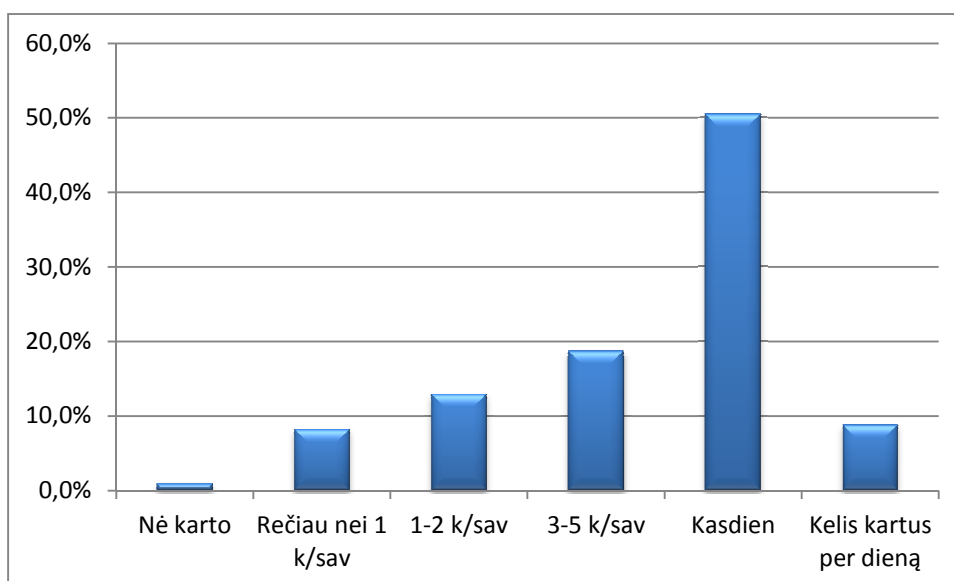
Virtų ir troškintų daržovių vartojimo dažnis ŠKL sergančių ir nesergančių tiriamųjų ($\chi^2(3)=3,58$, $p=0,310$), vyrų ir moterų grupėse ($\chi^2(3)=2,75$, $p<0,432$) statistiškai reikšmingai nesiskyrė.



4.3.2 pav. Virtų ar troškintų daržovių mitybos įpročiai ŠKL nesergančių ir sergančių tiriamųjų grupėse ($p=0,310$, grupėms palyginti buvo naudotas χ^2 kriterijus)

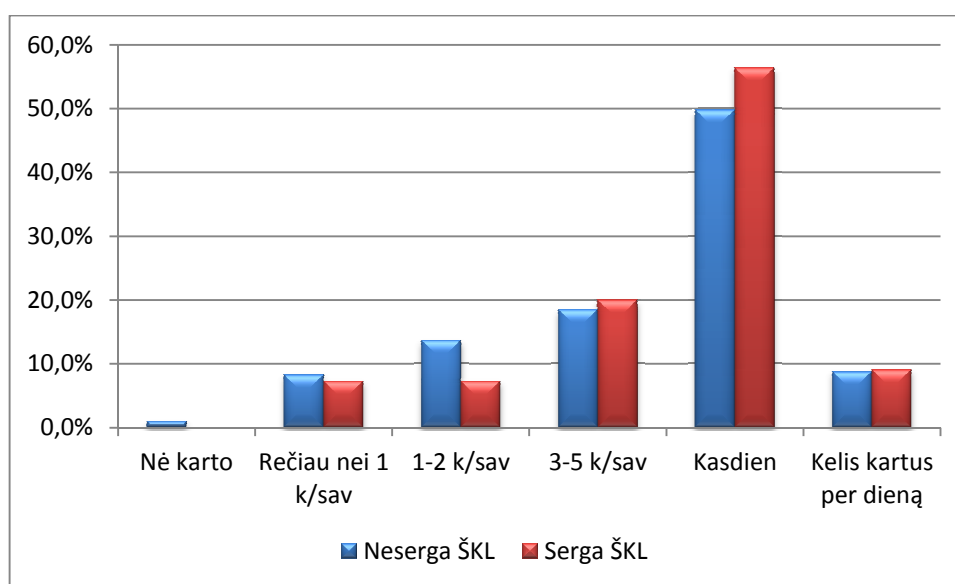
Pastebėta, kad 32,7 proc. respondentų (34,0 proc. ŠKL sergančių ir 32,5 proc. nesergančių tiriamųjų) virtas ir troškintas daržoves valgė tris ir daugiau kartų per savaitę (**4.3.2 pav.**).

Grūdinių produktų vartojimo dažnis pateikiamas **4.3.3 pav.**



4.3.3 pav. Grūdinių produktų vartojimo įpročiai

Grūdinių produktų vartojimo dažnis priklausė nuo lyties ($\chi^2(5)=15,93$, $p=0,007$), tačiau ŠKL nesiskyrė sergančių ir nesergančių tiriamųjų grupėse ($\chi^2(5)=2,61$, $p=0,760$) (4.3.4 pav.).

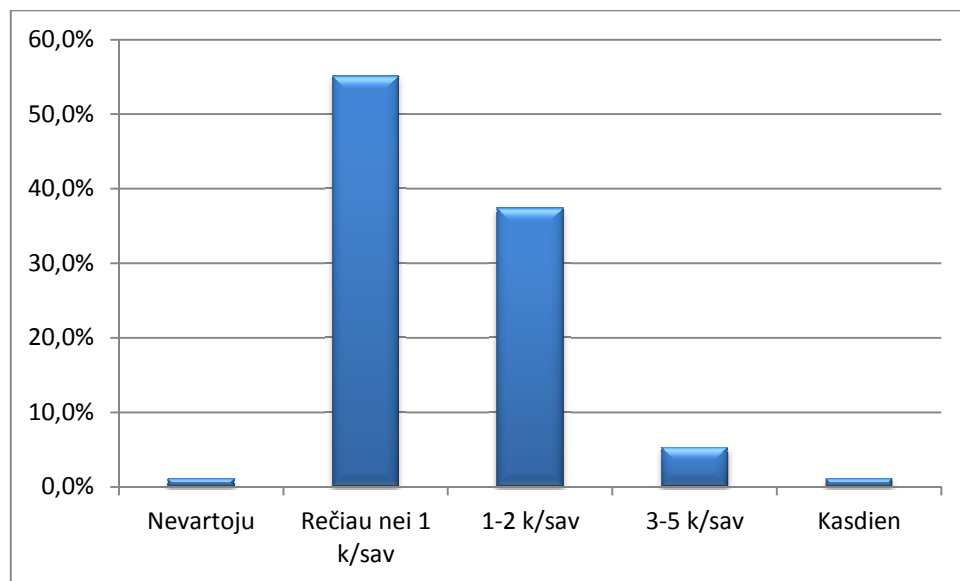


4.3.4 pav. Grūdinių produktų mitybos įpročiai ŠKL nesergančių ir sergančių tiriamųjų grupėse ($p=0,760$, grupėms palyginti buvo naudotas χ^2 kriterijus)

Nustatėme, kad 59,4 proc. respondentų kasdien vartojo grūdinius produktus (įskaitant duoną ir grūdų košes). Kasdien grūdinius produktus

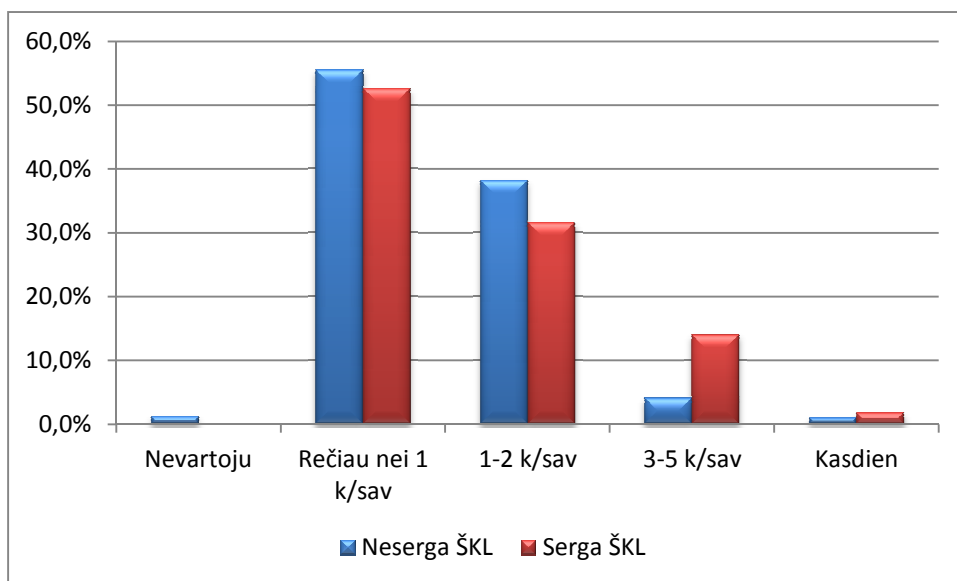
vartojo 65,5 proc. sergančių ŠKL ir 58,8 proc. nesergančių ŠKL ($\chi^2(1)=0,96$, $p=0,327$), 65,4 proc. vyrų ir 53,6 proc. moterų ($\chi^2(1)=6,67$, $p=0,010$).

Kas trečias Lietuvos gyventojas (37,4 proc.) žuvį ir žuvies produktus vartojo 1–2 kartus per savaitę. 3–5 kartus per savaitę juos vartojo vos 5,3 proc. tiriamųjų, o rečiau nei 1 kartą per savaitę – kas antras tiriamasis (55,1 proc.) (4.3.5 pav.).



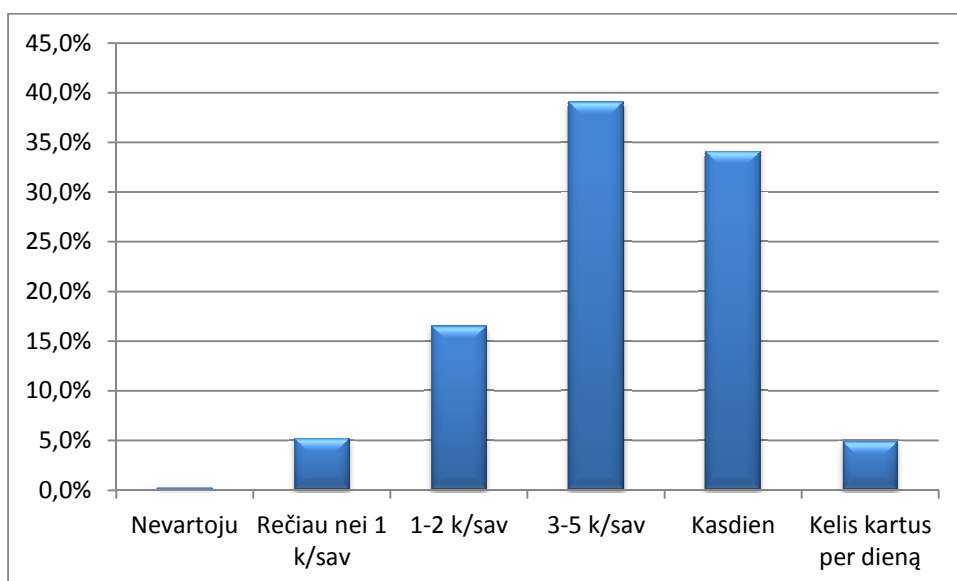
4.3.5 pav. Žuvies ir žuvies produktų vartojimo įpročiai

Žuvies ir žuvies produktų vartojimo dažnis skyrėsi ŠKL sergančių ir nesergančių tiriamųjų grupėse ($\chi^2(4)=10,82$, $p=0,029$) (4.3.6 pav.), tačiau nesiskyrė vyrų ir moterų ($\chi^2(4)=2,98$, $p=0,562$). Bent vieną kartą per savaitę žuvį vartojo 47,4 proc. sergančių ir 43,3 proc. nesergančių tiriamųjų ($\chi^2(1)=0,34$, $p=0,563$), 43,5 proc. vyrų ir 44,1 proc. moterų ($\chi^2(1)=0,19$, $p=0,889$).



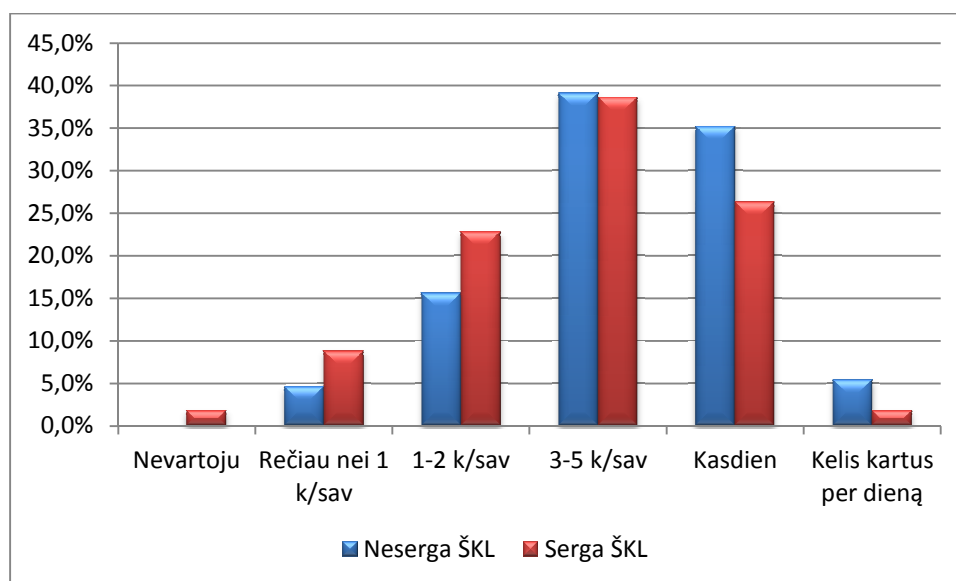
4.3.6 pav. Žuvies ir žuvies produktų vartojimo įpročiai ŠKL nesergančių ir sergančių tiriamųjų grupėse ($p=0,029$, grupėms palyginti buvo naudotas χ^2 kriterijus)

Mėsą ir mėsos produktus kasdien vartojo 34,1 proc. respondentų (**4.3.7 pav.**). Mėsos ir jos produktų vartojimo dažnis statistiškai reikšmingai skyrėsi ŠKL sergančių ir nesergančių ($\chi^2(5)=12,88$, $p=0,025$) bei vyrų ir moterų grupėse ($\chi^2(5)=25,16$, $p<0,0001$) (**4.3.8 pav.**).



4.3.7 pav. Mėsos ir mėsos produktų vartojimo įpročiai

Pagal PSO mitybos rekomendacijas 3–5 kartus per savaitę mėsą vartojo 38,6 proc. ŠKL sergančių ir 39,1 proc. Nesergančių tiriamųjų. Dažniau nei 3–5 kartus per savaitę vartojo 28,1 proc. sergančių ir 40,6 proc. nesergančių tiriamųjų (**4.3.8 pav.**). Mėsą ir mėsos produktus kasdien vartojo 38,7 proc. vyrų ir 29,9 proc. moterų, o kelis kartus per dieną – net 8 proc. vyrų ir 2,1 proc. moterų.



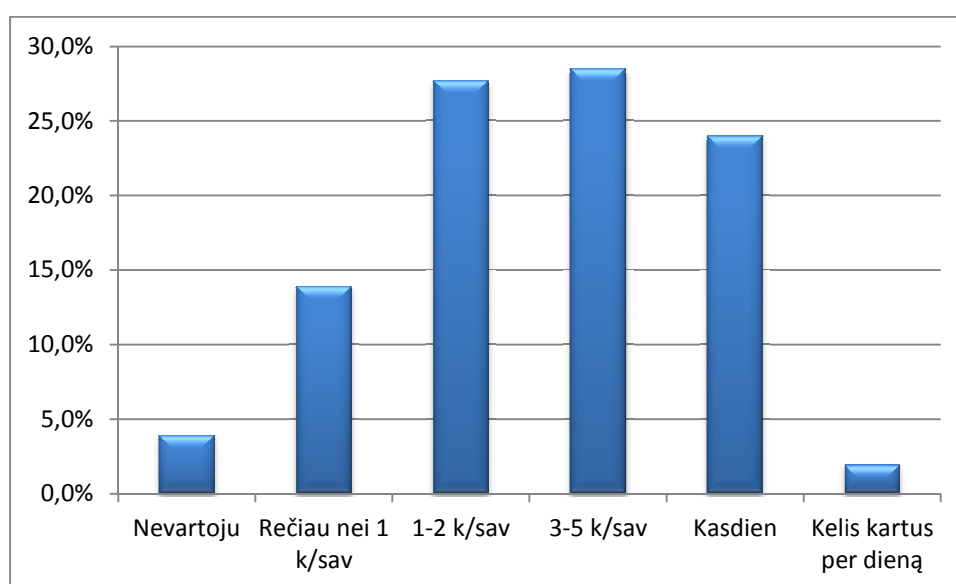
4.3.8 pav. Mėsos ir mėsos produktų vartojimo įpročiai ŠKL nesergančių ir sergančių tiriamųjų grupėse ($p=0,025$, grupėms palyginti buvo naudotas χ^2 kriterijus)

Dauguma tiriamųjų moterų (61,3 proc.) atsakė, kad joms skaniausia paukštiena, o daugumai vyrų (67,7 proc.) skanesnė buvo kiauliena ($\chi^2(2)=2,42$, $p<0,0001$). Klausiant, koku būdu apdorota mėsa yra skaniausia, daugiau nei pusė respondentų atsakė, kad kepta (56,9 proc. vyrų ir 51,5 proc. moterų). 44,5 proc. moterų ir tik kas trečiam vyrui (32,2 proc) skanesnė buvo troškinta mėsa ($\chi^2(2)=12,23$, $p=0,002$). Neradome statistiškai reikšmingų skirtumų tarp ŠKL sergančių ir nesergančių tiriamųjų grupių pagal įvairių mėsos rūšių vartojimą ($\chi^2(2)=5,00$, $p=0,082$) ar mėsos apdorojimo būdą ($\chi^2(2)=1,72$, $p=0,424$).

Greitai paruošiamas sriubas ir sultinio kubelius vartojo rečiau nei vieną kartą per savaitę 30 proc. respondentų, visiškai nevartojo 65,5 proc. moterų ir 59,2 proc. vyrų ($\chi^2(5)=11,12$, $p=0,049$). Sergantys ir nesergantys ŠKL tiriamieji greitai paruošiamas sriubas ir sultinio kubelius vartojo vienodai dažnai ($\chi^2(5)=2,60$, $p=0,762$).

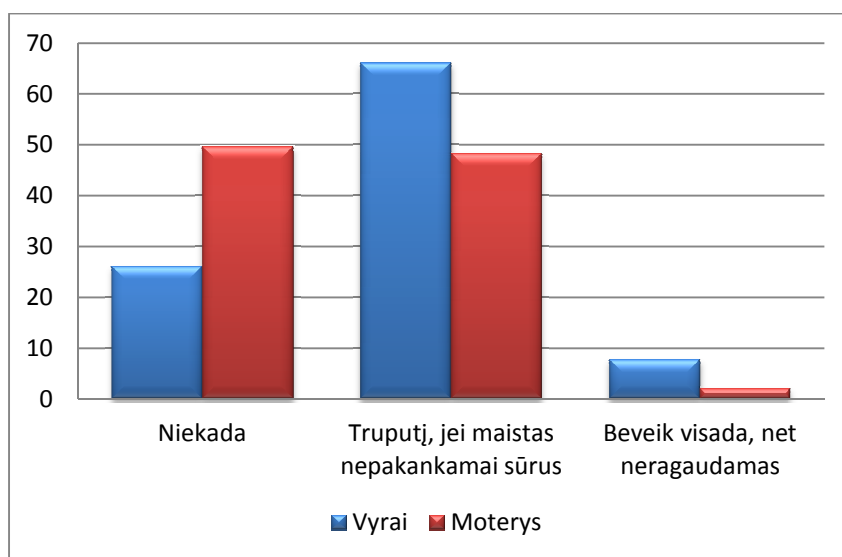
Kiaušinius kaip atskirą patiekalą 1–2 kartus per savaitę vartojo 44,1 proc. apklaustųjų – 46,7 proc. vyrų ir 41,9 proc. moterų. Rečiau nei vieną kartą per savaitę kiaušinius vartojo 41,9 proc. apklaustųjų – 35,8 proc. vyrų ir 47,9 proc. moterų. Kasdien kiaušinius kaip atskirą patiekalą dažniau vartojo vyrai (4,8 proc.) negu moterys (0,8 proc.) ($\chi^2(4)=19,28$, $p<0,0001$). Sergantys ir nesergantys ŠKL tiriamieji kiaušinius vartojo vienodai dažnai ($\chi^2(4)=0,94$, $p=0,919$).

Pieną ir pieno produktus kas ketvirtas (24 proc.) Lietuvos gyventojas vartojo kasdien, šių produktų iš viso nevartojo 3,9 proc. apklaustųjų (**4.3.9 pav.**). Pieno vartojimo dažnis ŠKL sergančių ir nesergančių ($\chi^2(5)=6,05$, $p=0,302$), vyrų ir moterų grupėse ($\chi^2(5)=6,12$, $p=0,294$) statistiškai reikšmingai nesiskyrė.



4.3.9 pav. Pieno ir pieno produktų vartojimo įpročiai

Nustatėme, kad mažesnė Lietuvos gyventojų dalis (38 proc.) patiekalų prieš valgį nesūdo: 26,1 proc. vyrų ir 49,6 proc. moterų. Beveik visada prieš valgį sūdo 4,9 proc. respondentų. Statistiškai daugiau moterų nei vyrų niekada nesūdo pagamintų patiekalų ($\chi^2(2)=31,25$, $p<0,0001$) (**4.3.10 pav.**). Statistiškai reikšmingų druskos vartojimo įpročių skirtumo tarp ŠKL sergančių ir nesergančių tiriamųjų grupių neradome ($\chi^2(2)= 1,06$, $p=0,588$).

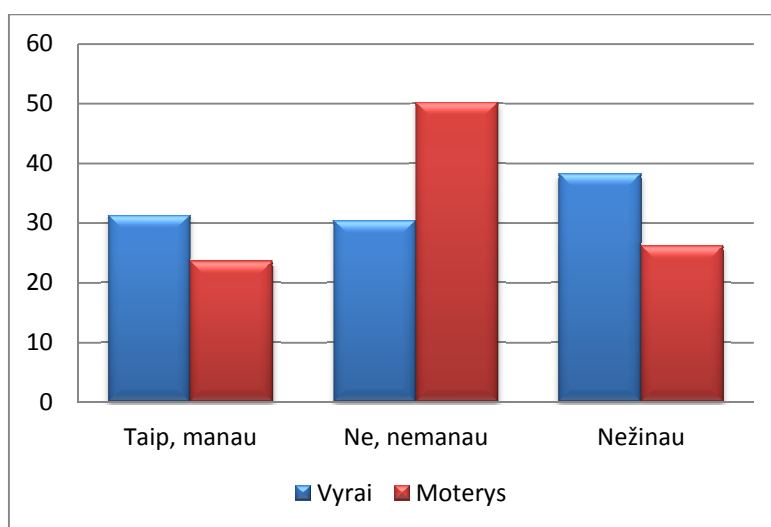


4.3.10 pav. Druskos vartojimo įpročiai pagal lytį ($p<0,0001$, grupėms palyginti buvo naudotas χ^2 kriterijus)

Šio tyrimo metu dauguma Lietuvos gyventojų (88,3 proc.) maistui gaminti vartojo augalinį aliejų, 3,9 proc. sviestą, 0,9 proc. margariną ir 6,9 proc. gyvūninius riebalus. Statistiškai reikšmingo įvairių riebalų vartojimo dažnio skirtumo tarp sergančių ir nesergančių ŠKL ($\chi^2(3)=0,94$, $p=0,816$) neradome. Tačiau įvairių riebalų vartojimo dažnis skyrėsi tarp lyčių ($\chi^2(3)=11,05$, $p=0,011$): vyrai dažniau vartojo sviestą ir taukus, o rečiau aliejų nei moterys.

Saldumynus kasdien vartojo 15,4 proc. respondentų. Saldumynus 1–2 kartus per savaitę vartojo kas trečias tiriamasis (33,3 proc.) – 35,2 proc. vyrų ir 31,5 proc. moterų. Saldumynų vartojimo dažnis nesiskyrė tarp ŠKL sergančių ir nesergančių tiriamųjų ($\chi^2(5)=7,24$, $p=0,203$) ir tarp lyčių ($\chi^2(5)=3,79$, $p=0,579$).

Didžioji dauguma tiriamųjų (73,5 proc.) atsakė, jog nesimaitina tuo pačiu metu. Tarp pagrindinių valgymų kai kada užkandžiauja 76,3 proc., visada užkandžiauja 15,7 proc. tiriamųjų. Vertinant mitybos tinkamumą 50,2 proc. moterų ir 30,4 proc. vyrų manė, kad jų mityba nėra tinkama. 33,3 proc. sergančių ir 41,5 proc. nesergančių ŠKL manė, kad jų mityba nėra tinkama. Mitybos tinkamumo vertinimo dažnis priklausė nuo lyties ($\chi^2(2)=19,05$, $p<0,0001$) (**4.3.11 pav.**).

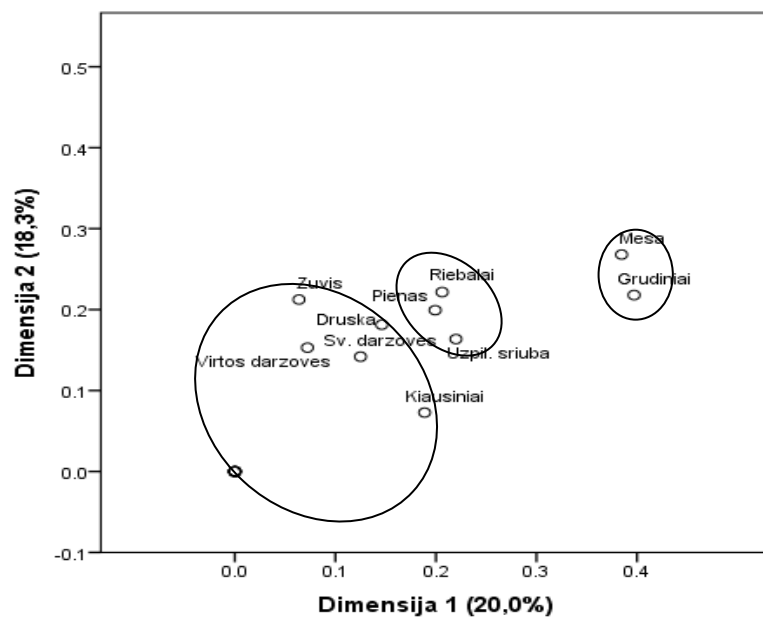


4.3.11 pav. Mitybos tinkamumo vertinimo dažnis pagal lytį ($p<0,0001$, grupėms palyginti buvo naudotas χ^2 kriterijus)

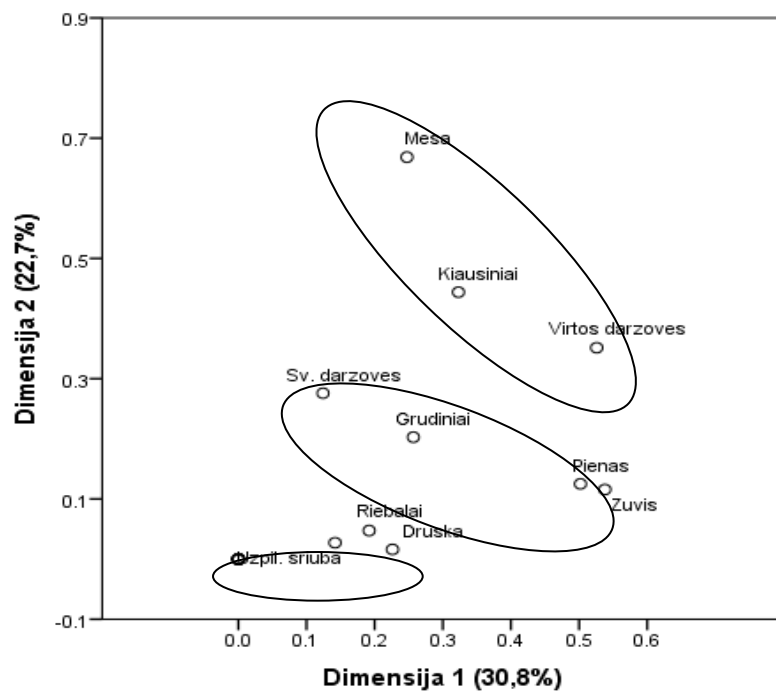
ŠKL sergančių ir nesergančių tiriamųjų mitybos įpročių skirtumų grafiniam vaizdinimui pritaikėme daugiamatės atitikties analizę (angl. *multiple correspondence analysis* – MCA). Pagal MCA mitybos klausimai pasiskirsto į tris skirtingos sudėties grupes nesergantiems ir sergantiems ŠKL (**4.3.12 pav.**).

Daugiamatės atitikties analizė (MCA) parodė, kad ŠKL sergančių tiriamųjų grupėje mėsos ir mėsos produktų bei kiaušinių vartojimo dažnis išskirtinai didelį (aukšta dimensijų 1 ir 2 vertė). Visi kiti mitybos įpročiai sudarė skirtingus klasterius.

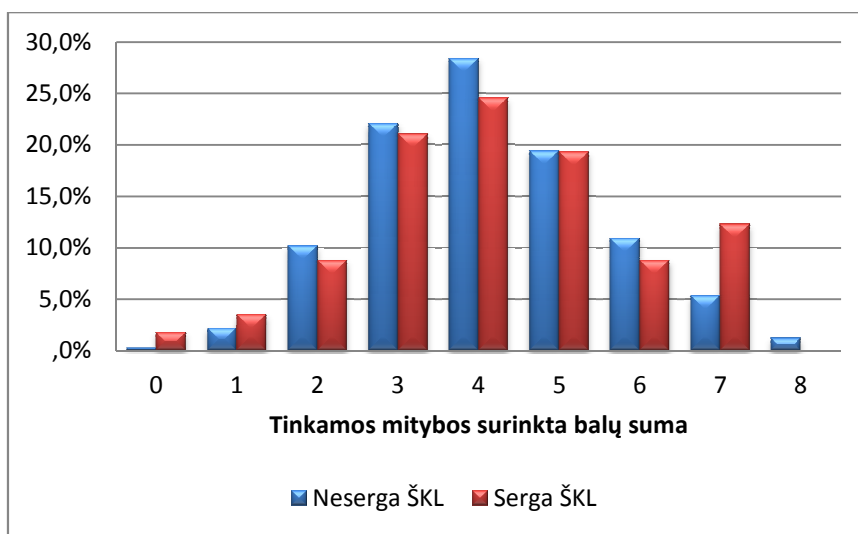
Nesergantys ŠKL



Sergantys ŠKL



4.3.12 pav. Sergančių ir nesergančių ŠKL tiriamųjų mitybos įpročiai



4.3.13 pav. Tinkamos mitybos pasiskirstymas tarp ŠKL sergančių ir nesergančių tiriamųjų ($p=0,409$, grupėms palyginti buvo naudotas χ^2 kriterijus)

Pagal tinkamos mitybos požymius (maksimali balų suma 9) įvertinome ŠKL sergančių ir nesergančių grupes. Statistiškai reikšmingo tinkamos mitybos dažnio skirtumo tarp grupių negavome ($\chi^2(8)=8,25$, $p=0,409$) (**4.3.13 pav.**).

4.4. Biocheminių ateroslėrozės žymenų nustatymas

Sergančių ir nesergančių ŠKL tiriamųjų klinikinių duomenų ir laboratorinių rodiklių palyginimas pateikiamas **4.4.1 lentelėje**.

4.4.1 lentelė. Sergančių ir nesergančių ŠKL tiriamųjų klinikinių duomenų ir laboratorinių rodiklių palyginimas, vidurkis $\pm$ SN

Rodiklis	Sergantys ŠKL, N=57	Nesergantys ŠKL, N=412	p
Amžius, metai	53,16 $\pm$ 5,98	47,96 $\pm$ 5,89	<0,0001
Ūgis, cm	172,53 $\pm$ 9,13	171,98 $\pm$ 8,57	0,689
Kūno masė, kg	84,76 $\pm$ 17,96	83,37 $\pm$ 17,12	0,393
KMI, kg/m ²	28,34 $\pm$ 4,72	28,1 $\pm$ 4,91	0,374
Gliukozė, mmol/l	6,07 $\pm$ 2,76	5,63 $\pm$ 1,23	0,078
Cholesterolis, mmol/l	6,08 $\pm$ 1,31	6,26 $\pm$ 1,06	0,216
DTL-Ch, mmol/l	1,34 $\pm$ 0,36	1,42 $\pm$ 0,37	0,146
MTL-Ch, mmol/l	4,01 $\pm$ 1,14	4,14 $\pm$ 0,94	0,297
Trigliceridai, mmol/l	1,56 $\pm$ 1,06	1,57 $\pm$ 1,39	0,874
Apo-A1, g/l	1,56 $\pm$ 0,27	1,62 $\pm$ 0,27	0,134
Apo-B, g/l	1,03 $\pm$ 0,29	1,06 $\pm$ 0,25	0,336
Apo-A1 / Apo-B	1,65 $\pm$ 0,64	1,63 $\pm$ 0,55	0,963
LP(a), g/l	0,24 $\pm$ 0,30	0,18 $\pm$ 0,25	0,238
djCRB, mg/l	3,22 $\pm$ 5,71	2,31 $\pm$ 3,63	0,060

ŠKL – širdies ir kraujagyslių ligos; SN – standartinis nuokrypis; KMI – kūno masės indeksas; DTL-Ch – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis; MTL-Ch – mažo tankio lipoproteinų cholesterolis; djCRB – didelio jautrumo C reaktyvusis baltymas; Apo-A1 – apolipoproteinas A1; Apo-B – apolipoproteinas B; LP(a) – lipoproteinas (a)

Sergantys ŠKL pacientai buvo statistiškai reikšmingai vidutiniškai 5,2 metų vyresni nei nesergantys ŠKL tiriamieji ($p < 0,0001$). Vertindami biocheminius kraujo parametrus statistiškai reikšmingo skirtumo tarp sergančių ŠKL ir nesergančių tiriamųjų negavome.

Kad būtų atmesta amžiaus įtaka, taikyta kovariančių analizė (ANCOVA), kai, lyginant grupių vidurkius, buvo atsižvelgta į papildomą kintamąjį – amžių, galintį turėti įtakos kitiems intervaliniams kintamiesiems.

4.4.2 lentelė. Sergančių ir nesergančių ŠKL tiriamųjų klinikinių duomenų ir laboratorinių rodiklių palyginimas atsižvelgus į amžiaus įtaką

Rodiklis	Sergantys ŠKL, N=57		Nesergantys ŠKL, N=412		p
	Vid	95 proc. PI	Vid	95 proc. PI	
Ūgis, cm	172,99	170,66–175,32	171,92	171,08–172,76	0,400
Kūno masė, kg	83,81	79,17–88,45	83,50	81,83–85,17	0,903
KMI, kg/m ²	27,82	26,51–29,12	28,17	27,7–28,64	0,619
Gliukozė, mmol/l	5,91	5,51–6,32	5,65	5,51–5,80	0,232
Ch, mmol/l	6,02	5,72–6,31	6,27	6,17–6,38	0,113
DTL-Ch, mmol/l	1,35	1,25–1,45	1,42	1,39–1,46	0,161
MTL-Ch, mmol/l	3,93	3,68–4,20	4,15	4,05–4,24	0,142
TG, mmol/l	1,57	1,21–1,94	1,57	1,44–1,71	0,997
Apo-A1, g/l	1,56	1,48–1,63	1,62	1,59–1,64	0,126
Apo-B, g/l	1,02	0,95–1,09	1,06	1,04–1,09	0,232
Apo-A1 / Apo-B	1,68	1,52–1,83	1,62	1,57–1,68	0,537
LP(a), g/l	0,22	0,15–0,29	0,19	0,16–0,21	0,396
djCRB, mg/l	3,08	2,02–4,14	2,33	1,94–2,71	0,194

ŠKL – širdies ir kraujagyslių ligos; KMI – kūno masės indeksas; Ch – cholesterolis; DTL-Ch – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis; MTL-Ch – mažo tankio lipoproteinų cholesterolis; djCRB – didelio jautrumo C reaktyvusis baltymas; Apo-A1 – apolipoproteinas A1; Apo-B – apolipoproteinas B; LP(a) – lipoproteinas (a); Vid – vidurkis; PI – pasikliautinis intervalas

Vidurkiai koreguoti atsižvelgus į vidutinį amžių, kuris lygus 48,59 metų.

Atmetus amžiaus įtaką, statistiškai reikšmingo biocheminių kraujo parametrų skirtumo tarp sergančių ŠKL ir nesergančių tiriamųjų neradome (**4.4.2 lentelė**).

Palyginome sergančių ir nesergančių ŠKL ligomis vyrų ir moterų grupes. Moterys, sergančios ŠKL, buvo statistiškai reikšmingai vidutiniškai 6,36 metų vyresnės, o vyrai – vidutiniškai 4 metais vyresni nei atitinkamos lyties nesergantys tiriamieji (atitinkamai $p < 0,0001$ ir $p = 0,003$). Sergančių ŠKL vyrų gliukozės koncentracija buvo statistiškai reikšmingai didesnė nei nesergančių ŠKL vyrų ($p < 0,04$) (**4.4.3 ir 4.4.4 lentelės**).

4.4.3 lentelė. Moterų, sergančių ir nesergančių ŠKL, klinikinių duomenų ir laboratorinių rodiklių palyginimas, vidurkis $\pm$ SN

Rodiklis	Sergančios ŠKL, N=29	Nesergančios ŠKL, N=209	p
Amžius, metai	53,76 $\pm$ 5,57	47,40 $\pm$ 5,53	<0,0001
Ūgis, cm	165,97 $\pm$ 6,15	166,34 $\pm$ 6,47	0,667
Kūno masė, kg	77,47 $\pm$ 13,64	77,11 $\pm$ 15,05	0,490
KMI, kg/m ²	28,14 $\pm$ 4,88	27,87 $\pm$ 5,25	0,503
Gliukozė, mmol/l	5,7 $\pm$ 1,78	5,55 $\pm$ 1,25	0,834
Cholesterolis, mmol/l	6,21 $\pm$ 1,05	6,20 $\pm$ 1,00	0,952
DTL-Ch, mmol/l	1,43 $\pm$ 0,29	1,51 $\pm$ 0,35	0,289
MTL-Ch, mmol/l	4,11 $\pm$ 0,97	4,10 $\pm$ 0,92	0,913
Trigliceridai, mmol/l	1,39 $\pm$ 1,14	1,28 $\pm$ 0,57	0,651
Apo-A1, g/l	1,62 $\pm$ 0,22	1,67 $\pm$ 0,27	0,543
Apo-B, g/l	1,05 $\pm$ 0,27	1,02 $\pm$ 0,24	0,688
Apo-A / Apo-B	1,69 $\pm$ 0,70	1,75 $\pm$ 0,59	0,397
LP(a), g/l	0,24 $\pm$ 0,31	0,18 $\pm$ 0,24	0,529
djCRB, mg/l	2,22 $\pm$ 2,35	2,42 $\pm$ 3,77	0,335

ŠKL – širdies ir kraujagyslių ligos; SN – standartinis nuokrypis; KMI – kūno masės indeksas; DTL-Ch – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis; MTL-Ch – mažo tankio lipoproteinų cholesterolis; djCRB – didelio jautrumo C reaktyvusis baltymas; Apo-A1 – apolipoproteinas A1; Apo-B – apolipoproteinas B; LP(a) – lipoproteinas (a).

4.4.4 lentelė. Vyrų, sergančių ir nesergančių ŠKL, klinikinių duomenų ir laboratorinių rodiklių palyginimas, vidurkis $\pm$ SN

Rodiklis	Sergantys ŠKL, N=28	Nesergantys ŠKL, N=203	p
Amžius, metai	52,54 $\pm$ 6,43	48,54 $\pm$ 6,20	0,003
Ūgis, cm	179,33 $\pm$ 6,27	177,79 $\pm$ 6,29	0,183
Kūno masė, kg	92,31 $\pm$ 18,98	89,81 $\pm$ 16,76	0,367
KMI, kg/m ²	28,54 $\pm$ 4,64	28,33 $\pm$ 4,52	0,590
Gliukozė, mmol/l	6,46 $\pm$ 3,50	5,71 $\pm$ 1,21	0,040
Cholesterolis, mmol/l	5,94 $\pm$ 1,54	6,33 $\pm$ 1,11	0,092
DTL-Ch, mmol/l	1,24 $\pm$ 0,39	1,33 $\pm$ 0,37	0,173
MTL-Ch, mmol/l	3,9 $\pm$ 1,30	4,17 $\pm$ 0,96	0,117
Trigliceridai, mmol/l	1,74 $\pm$ 0,95	1,87 $\pm$ 1,85	0,605
Apo-A1, g/l	1,49 $\pm$ 0,31	1,57 $\pm$ 0,27	0,068
Apo-B, g/l	1,01 $\pm$ 0,32	1,10 $\pm$ 0,26	0,084
Apo-A / Apo-B	1,60 $\pm$ 0,59	1,51 $\pm$ 0,49	0,521
LP(a), g/l	0,23 $\pm$ 0,29	0,18 $\pm$ 0,26	0,325
djCRB, mg/l	4,24 $\pm$ 7,73	2,18 $\pm$ 3,48	0,069

ŠKS – širdies ir kraujagyslių sistema; SN – standartinis nuokrypis; KMI – kūno masės indeksas; DTL-Ch – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis; MTL-Ch – mažo tankio lipoproteinų cholesterolis; djCRB – didelio jautrumo C reaktyvusis baltymas; Apo-A1 – apolipoproteinas A1; Apo-B – apolipoproteinas B; LP(a) – lipoproteinas (a)

Atmetus amžiaus įtaką, statistiškai reikšmingo biocheminių kraujo parametrų skirtumo tarp sergančių ŠKL ir nesergančių tiriamųjų grupių neradome.

4.4.5 lentelė. Klinikinių duomenų ir laboratorinių rodiklių palyginimas pagal KMI grupes, vidurkis $\pm$ SN

Rodiklis	Normali kūno masė, N=124	Antsvoris, N=220	Nutukimas, N=125	p
Amžius, metai	46,62 $\pm$ 5,37	49,01 $\pm$ 6,21	49,82 $\pm$ 6,31	<0,0001
Ūgis, cm	171,00 $\pm$ 8,53	172,07 $\pm$ 8,28	173,06 $\pm$ 9,28	0,171
Kūno masė, kg	67,50 $\pm$ 8,27	81,32 $\pm$ 8,67	103,35 $\pm$ 15,99	<0,0001
KMI, kg/m ²	23,02 $\pm$ 1,47	27,41 $\pm$ 1,37	34,46 $\pm$ 4,12	<0,0001
Gliukozė, mmol/l	5,34 $\pm$ 0,66	5,56 $\pm$ 1,10	6,24 $\pm$ 2,35	<0,0001
Cholesterolis, mmol/l	6,09 $\pm$ 1,04	6,34 $\pm$ 1,03	6,22 $\pm$ 1,22	0,125
DTL-Ch, mmol/l	1,55 $\pm$ 0,35	1,45 $\pm$ 0,38	1,21 $\pm$ 0,29	<0,0001
MTL-Ch, mmol/l	4,01 $\pm$ 0,94	4,19 $\pm$ 0,90	4,11 $\pm$ 1,09	0,221
Trigliceridai, mmol/l	1,17 $\pm$ 0,55	1,54 $\pm$ 1,32	2,04 $\pm$ 1,78	<0,0001
Apo-A1, g/l	1,69 $\pm$ 0,28	1,63 $\pm$ 0,27	1,49 $\pm$ 0,23	<0,0001
Apo-B, g/l	0,98 $\pm$ 0,25	1,07 $\pm$ 0,25	1,11 $\pm$ 0,25	<0,0001
Apo-A / Apo-B	1,86 $\pm$ 0,68	1,63 $\pm$ 0,53	1,41 $\pm$ 0,39	<0,0001
LP(a), g/l	0,17 $\pm$ 0,23	0,21 $\pm$ 0,28	0,17 $\pm$ 0,24	0,353
djCRB, mg/l	2,09 $\pm$ 4,82	2,04 $\pm$ 3,44	3,41 $\pm$ 3,66	0,004

SN – standartinis nuokrypis; KMI – kūno masės indeksas; DTL-Ch – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis; MTL-Ch – mažo tankio lipoproteinų cholesterolis; djCRB – didelio jautrumo C reaktyvusis baltymas; Apo-A1 – apolipoproteinas A1; Apo-B – apolipoproteinas B; LP(a) – lipoproteinas (a)

Daugkartiniams palyginimams atlikti taikėme aposteriorinį (angl. *post hoc*) Fišerio mažiausio reikšmingo skirtumo (LSD) kriterijų. Nutukę tiriamieji buvo statistiškai reikšmingai vidutiniškai 3,92 metų vyresni nei normalios kūno masės tiriamieji ($p < 0,0001$). Turintys antsvorio tiriamieji buvo statistiškai reikšmingai vidutiniškai 2,39 metų vyresni nei normalios kūno masės tiriamieji ($p < 0,0001$).

Tiek nutukusių, tiek turinčių antsvorio tiriamųjų gliukozės koncentracija buvo statistiškai reikšmingai didesnė nei normalios kūno masės.

Turinčių antsvorio asmenų cholesterolio koncentracija buvo statistiškai reikšmingai vidutiniškai 0,25 mmol/l didesnė nei normalios kūno masės tiriamųjų. DTL cholesterolio koncentracija nutukusių tiriamųjų buvo mažiausia, statistiškai reikšmingai vidutiniškai 0,24 mmol/l mažesnė nei turinčių antsvorio tiriamųjų ($p<0,0001$) ir 0,34 mmol/l mažesnė nei normalios kūno masės tiriamųjų. O turinčių antsvorį DTL cholesterolio koncentracija buvo statistiškai reikšmingai 0,1 mmol/l mažesnė nei normalios kūno masės tiriamųjų. MTL cholesterolio koncentracija tarp grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė. TG koncentracija nutukusių tiriamųjų buvo didžiausia, statistiškai reikšmingai vidutiniškai 0,51 mmol/l didesnė nei turinčių antsvorio tiriamųjų ($p=0,001$) ir 0,87 mmol/l didesnė nei normalios kūno masės tiriamųjų ($p<0,0001$), o turinčių antsvorio TG koncentracija buvo statistiškai reikšmingai 0,37 mmol/l didesnė nei normalios kūno masės tiriamųjų ($p=0,013$).

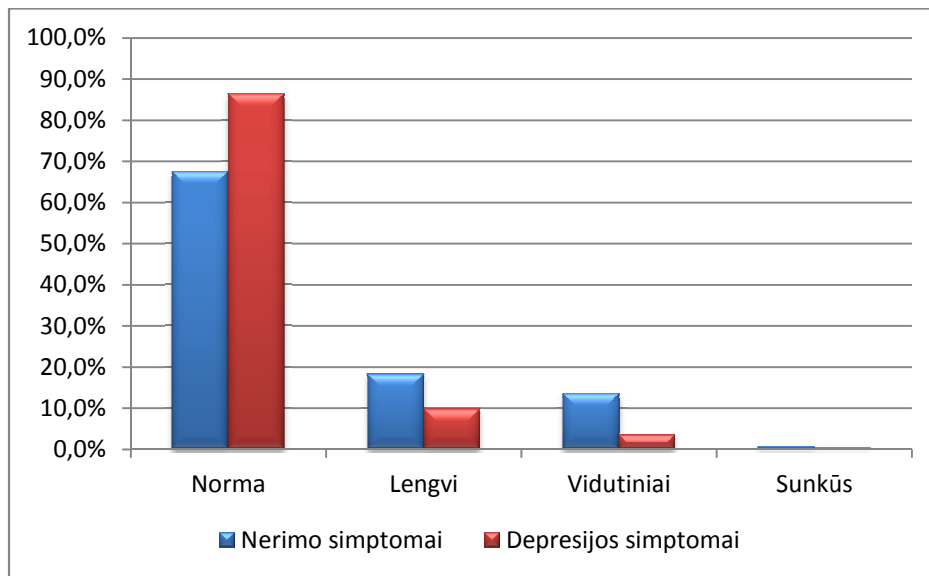
Apo-A1 koncentracija nutukusių tiriamųjų buvo mažiausia, statistiškai reikšmingai vidutiniškai mažesnė nei turinčių antsvorio tiriamųjų ($p<0,0001$) ir mažesnė nei normalios kūno masės tiriamųjų ($p<0,0001$). Apo-B koncentracija nutukusių asmenų buvo didesnė nei normalios masės tiriamųjų ($p<0,0001$), turinčių antsvorio tiriamųjų – didesnė nei normalios masės tiriamųjų ($p=0,002$).

CRB koncentracija nutukusių tiriamųjų buvo didžiausia, statistiškai reikšmingai vidutiniškai 1,37 mg/l didesnė nei turinčių antsvorio tiriamųjų ($p=0,002$) ir 1,32 mg/l didesnė nei normalios kūno masės tiriamųjų ($p=0,008$). Turinčių antsvorio asmenų CRB koncentracija statistiškai reikšmingai nesiskyrė nuo normalios kūno masės tiriamųjų.

Atmetus amžiaus įtaką gliukozės, DTL cholesterolio, TG koncentracijai, Apo-A1 ir Apo-B bei CRB koncentracijų skirtumai tarp grupių liko statistiškai reikšmingi.

4.5. Nerimo ir depresijos sąajos su širdies ir kraujagyslių ligomis

Nerimui ir depresijai nustatyti mūsų tyrime buvo naudojama HAD (angl. *Hospital Anxiety and Depression*) skalė. Tiriamųjų depresijos ir nerimo simptomų pasiskirstymas pagal sunkumo laipsnį vaizduojamas **4.5.1 pav.**



4.5.1 pav. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal nerimo ir depresijos simptomų sunkumą, proc.

177 (37,7 proc.) tiriamųjų pasireiškė klinikiniai nerimo simptomai (nerimo simptomų įvertinimas buvo 8 ir daugiau HAD skalės balų). 82 (17,5 proc.) tiriamųjų pasireiškė klinikiniai depresijos simptomai (depresijos simptomų įvertinimas buvo 8 ir daugiau HAD skalės balų).

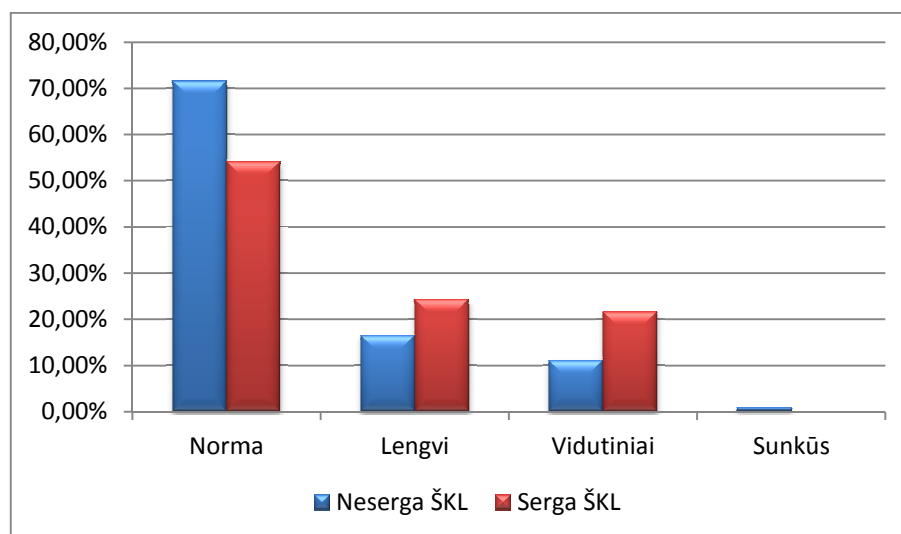
Nustatėme statistiškai reikšmingą vidutinio stiprumo nerimo ir depresijos simptomų koreliaciją ($r=0,562$, $p<0,0001$). Statistiškai reikšmingų sąsajų su laboratoriniais rodikliais neradome.

Įvertinome nerimo ir depresijos simptomus pagal lytį (4.5.1 lentelė). Moterų nerimo simptomų vertinimas buvo statistiškai reikšmingai didesnis nei vyrų ($p<0,0001$), depresijos vertinimas statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($p=0,221$).

4.5.1 lentelė. Vyrų ir moterų nerimo ir depresijos simptomų vertinimas

Rodiklis	Vyrų, N=231			Moterų, N=238		
	Moda	Mediana	Interkvartilinis plotis	Moda	Mediana	Interkvartilinis plotis
Nerimo simptomai	6	6	4 (4–8)	6	7	6 (4–10)
Depresijos simptomai	3	4	5 (2–7)	2	4	4 (2–6,25)

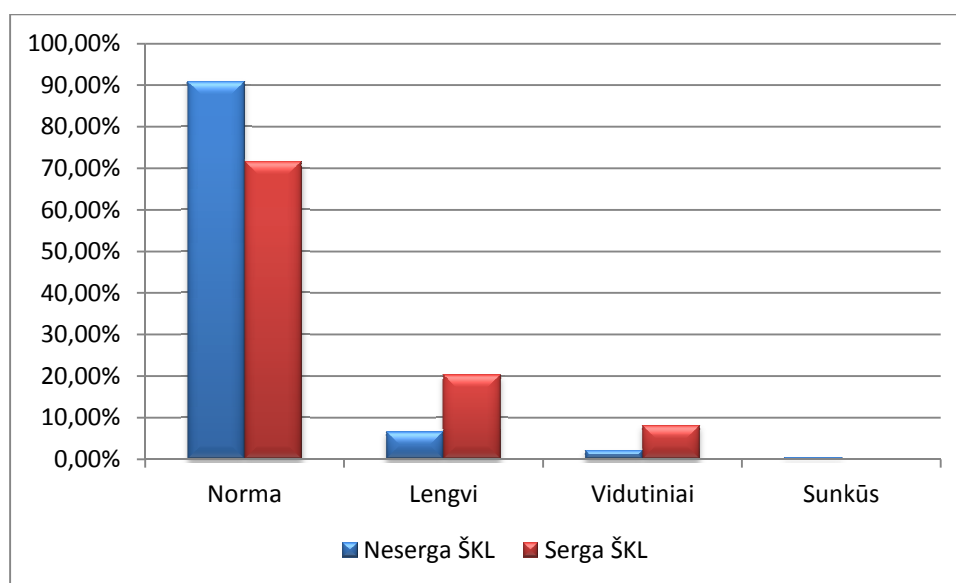
Statistiškai reikšmingai dažniau klinikiniai nerimo simptomai pasireiškė moterims ($\chi^2(1)=21,23$, $p<0,0001$): 47,9 proc. (114) moterų ir 27,3 proc. (63) vyrų (nerimo simptomų įvertinimas buvo 8 ir daugiau HAD skalės balų). Klinikiniai depresijos simptomai (depresijos simptomų įvertinimas buvo 8 ir daugiau HAD skalės balų) pasireiškė 18,2 proc. (42) vyrų ir 16,8 proc. (40) moterų ($\chi^2(1)=7,65$, $p=0,695$).



4.5.2 pav. Nerimo simptomų pasiskirstymas sergančiųjų ir nesergančių ŠKL, proc. ($p=0,038$, grupėms palyginti buvo naudotas χ^2 kriterijus)

Nerimo simptomai statistiškai reikšmingai dažniau pasireiškė ŠKL sergantiems nei ja nesergantiems tiriamiesiems ($\chi^2(3)=8,42$, $p=0,038$) (4.5.2 pav.). Depresijos simptomai kiek dažniau pasireiškė ŠKL sergančių nei

nesergančių asmenų grupėje, tačiau skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas ($\chi^2(3)=7,49$, $p=0,058$) (4.5.3 pav.).



4.5.3 pav. Depresijos simptomų pasiskirstymas sergančiųjų ir nesergančiųjų ŠKL grupėse, proc. ($p=0,058$, grupėms palyginti buvo naudotas χ^2 kriterijus)

Sergančiųjų ŠKL tiriamųjų nerimo simptomų vertinimas ($p<0,0001$) ir depresijos simptomų vertinimas ($p=0,006$) buvo statistiškai reikšmingai didesni nei nesergančiųjų ŠKL (4.5.2 lentelė).

4.5.2 lentelė. Tiriamųjų nerimo ir depresijos simptomų vertinimas

Rodiklis	Sergantys ŠKL, N=57			Nesergantys ŠKL, N=412		
	Moda	Mediana	Interkvartilinis plotis	Moda	Mediana	Interkvartilinis plotis
Nerimo simptomai	6	8	5 (6–11)	6	6	5 (4–9)
Depresijos simptomai	3	6	5 (3–8)	2	4	4 (2–6)

Klinikiniai nerimo simptomai statistiškai reikšmingai dažniau pasireiškė sergantiems ŠKL, palyginti su nesergančiais ($\chi^2(1)=7,65$, $p=0,006$): atitinkamai

54,4 proc. ir 35,4 proc. (nerimo simptomų įvertinimas buvo 8 ir daugiau HAD skalės balų) (**4.5.3 lentelė**).

Klinikiniai depresijos simptomai statistiškai reikšmingai dažniau pasireiškė sergantiems ŠKL, palyginti su nesergančiais tiriamaisiais ($\chi^2(1)=6,85$, $p=0,009$): atitinkamai 29,8 proc. ir 15,8 proc. (depresijos simptomų įvertinimas buvo 8 ir daugiau HAD skalės balų) (**4.5.3 lentelė**).

4.5.3 lentelė. Tiriamųjų nerimo ir depresijos simptomų vertinimas

Rodiklis	Sergantys ŠKL, N=57	Nesergantys ŠKL, N=412	<i>p</i>
Klinikiniai nerimo simptomai	31 (54,4 %)	146 (35,4 %)	0,006
Klinikiniai depresijos simptomai	17 (29,8 %)	65 (15,8 %)	0,009

Nagrinėjant širdies ir kraujagyslių sistemos ligų priklausomybę nuo depresijos ir nerimo simptomų, atlikta logistinės regresijos analizė. Į pradinį regresijos modelį buvo įtrauktas priklausomas kintamasis – sirgimas ŠKL, ir šie nepriklausomi kintamieji: nerimo ir depresijos simptomų įvertinimas, amžius. Modelio bendrasis teisingas klasifikavimas buvo 68,2 proc., Kokso ir Snello pseudodeterminacijos koeficientas $r_{CS}^2=0,086$, Nagelkerkės pseudodeterminacijos koeficientas buvo $r_N^2=0,117$.

Nustatėme statistiškai reikšmingą sirgimo ŠKL ir nerimo simptomų priklausomybę: nerimo simptomų įvertinimo padidėjimas balu ŠKL šansų santykį didino 1,10 karto ($\beta=0,10$, $OR=1,10$ (1,03–1,17), $p=0,003$). Statistiškai reikšmingos sirgimo ŠKL ir depresijos simptomų priklausomybės neradome ($p=0,792$).

4.6. Riziką lemiančių alelių dažnių nustatymas

Aterosklerozės etiopatogenezės procese dalyvauja daug veiksnių, yra keletas biologinių kelių, o vienas svarbiausių – kraujo lipidų apykaitos sutrikimai. Tai sudarė pagrindą genų ir VNP atrankai.

Šiam tyrimui genai ir VNP buvo atrinkti remiantis naujausių mokslinių literatūros šaltinių, tyrimų, kurie nėra pirminiai, o atkartojantys ir patvirtinantys jau nustatytas asociacijas ar naujas statistiškai reikšmingas asociacijas didelėse imtyse, analize. Buvo vadovautasi ne tik literatūra, bet ir duomenų bazėmis: Ensembl, NCBI Gene, dbSNP, 1000 Genomes.

Pasirinkti tik tie VNP, kurie reikšmingai susiję su aterosklerozės sukeltomis širdies ir kraujagyslių ligomis: KŠL, insultu ir jų riziką lemiančia dislipidemija.

Lentelėje 4.6.1 pateikiamos atrinktos ir su ŠKL ligomis siejamos 52 genetinės sritys / genai, jas reprezentuojantys 66 VNP, ligos riziką lemiantys aleliai bei literatūros šaltiniai.

4.6.1 lentelė. Tyrimui atrinkti ŠKL riziką lemiantys VNP aleliai

Genai	Sritis	VNP identifikacinis numeris	Rizikos alelis	Šaltiniai
ZFHX3	16q22	rs879324	A	Traylor M et al., 2012; Gudbjartsson DF et al., 2009
HDAC9	7p21	rs2107595	A	Traylor M et al., 2012; Bellenguez C et al., 2012
SUPT3H/CDC5L	6p21	rs556621	A	Traylor M et al., 2012; Holliday EG et al., 2012
CDKN2A/CDKN2B	9p21	rs2383207	G	Traylor M et al., 2012
APOE	19q13	rs7412	TT	Biffi A et al., 2010
APOE	19q13	rs7412	CC	Biffi A et al., 2010
APOB	2p24- p23	rs1042031	A	Drenos F et al., 2007

9p21	9p21	rs10757274	G	<i>Correia M et al., 2013</i>
RXRA	9q34.3	rs11185660	A	<i>Peloso GM et al., 2010</i>
LIPA	10q23.2-q23.3	rs11203042	A	<i>Deloukas P et al., 2013</i>
PCSK9	1p32.3	rs11206510	A	<i>Deloukas P et al., 2013; Roberts R, 2012</i>
ZC3HC1	7q32.2	rs11556924	G	<i>Deloukas P et al., 2013; Roberts R 2012</i>
PCSK9	1p32.3	rs11591147	A	<i>Dumitrescu L et al., 2011</i>
GCKR	2p23	rs1260326	A	<i>Dumitrescu L et al., 2011</i>
LIPA	10q23.2-q23.3	rs1412444	A	<i>Roberts R et Stewart AFR, 2012</i>
ABCC6	16p13.1	rs150468	A	<i>Peloso GM et al., 2010</i>
UBE2Z	17q21.32	rs15563	G	<i>Deloukas P et al., 2013</i>
MLXIPL	7q11.23	rs17145738	A	<i>Dumitrescu L et al., 2011</i>
SMAD3	15q22.33	rs17228212	G	<i>Humfries SE et al., 2010</i>
FADS1	1q21.3	rs174547	A	<i>Dumitrescu L et al., 2011</i>
MIA3	1q41	rs17464857	A	<i>Deloukas P et al., 2013</i>
MIA3	1q41	rs17465637	C	<i>Roberts R et Stewart AFR, 2012; Humfries SE et al., 2010</i>
FURIN/FES	15q26.1	rs17514846	A	<i>Deloukas P et al., 2013</i>
MTHFR	1p36.3	rs1801133	A	<i>Drenos F et al., 2007</i>
HDAC9	7p21.1	rs2023938	G	<i>Deloukas P et al., 2013</i>
SLC22A3/LPAL2/LPA	6q25.3/6q26-q27/6q26	rs2048327	G	<i>Deloukas P et al., 2013</i>
TOMM40(APOE/APOC1)	19q13	rs2075650	G	<i>Deloukas P et al., 2013</i>
LPL	8p22	rs2197089	A	<i>Dumitrescu L et al., 2011</i>
ZEB2	2q22.3	rs2252641	G	<i>Deloukas P et al., 2013</i>
HNF1A/C12orf43	12q24.2/12q24.31	rs2259816	A	<i>Humfries SE et al., 2010</i>
LCAT	16q22.1	rs2271293	A	<i>Dumitrescu L et al., 2011</i>
MRAS	3q22.3	rs2306374	G	<i>Roberts R et Stewart AFR, 2012</i>

9p21	9p21	rs2383206	G	<i>Preuss M et al., 2010; Correia M</i>
9p21	9p21	rs2383207	G	<i>Correia M et al., 2013</i>
LIPC	15q21- q23	rs261332	A	<i>Dumitrescu L et al., 2011</i>
USF1	1q22-q23	rs2774279	G	<i>Correia M et al., 2013</i>
SH2B3	12q24	rs3184504	A	<i>Deloukas P et al., 2013; Roberts R, 2012</i>
CDKN2BAS1	9p21.3	rs3217992	A	<i>Deloukas P et al., 2013</i>
CETP	16q21	rs3764261	A	<i>Dumitrescu L et al., 2011</i>
PLG	6q26	rs4252120	A	<i>Deloukas P et al., 2013</i>
APOE/APOC4	19q13.2	rs4420638	A	<i>Dumitrescu L et al., 2011</i>
APOE	19q13.2	rs445925	G	<i>Deloukas P et al., 2013</i>
COL4A1/COL4A2	13q34	rs4773144	G	<i>Deloukas P et al., 2013; Roberts R, 2012</i>
LIPC	15q21- q23	rs4775041	C	<i>Dumitrescu L et al., 2011</i>
LIPC	15q21- q23	rs4775065	A	<i>Peloso GM et al., 2010</i>
IL6R	1q21	rs4845625	A	<i>Deloukas P et al., 2013</i>
CDKN2A/CDKN2B	9p21	rs4977574	G	<i>Roberts R et Stewart AFR, 2012</i>
CXCL12	10q11.1	rs501120	A	<i>Humfries SE et al., 2010; Deloukas P et al., 2013</i>
APOB	2p24- p23	rs562338	A	<i>Dumitrescu L et al., 2011</i>
ABO	9q34.2	rs579459	G	<i>Deloukas P et al., 2013; Roberts R, 2012</i>
CETP	16q21	rs5882	A	<i>Peloso GM et al., 2010</i>
ITGB3	17q21.32	rs5918	G	<i>Drenos F et al., 2007</i>
SORT1	1p13.3; 1p21.3-	rs599839	A	<i>Humfries SE et al., 2010; Dumitrescu L et al., 2011; RobertsR et Stewart AFR, 2012</i>
CELSR2/SORT1	1p21	rs646776	A	<i>Humfries SE et al., 2010; Dumitrescu L et al., 2011</i>
PON1	7q21.3	rs662	G	<i>Drenos F et al., 2007</i>
LDLR	19p13.2	rs688	A	<i>Correia M et al., 2013</i>
C6orf105	6p24.1	rs6903956	A	<i>Roberts R et Stewart AFR, 2012</i>

APOB	2p24- p23	rs693	A	<i>Dumitrescu L et al., 2011</i>
ADAMTS7	15q24.2	rs7173743	A	<i>Deloukas P et al., 2013</i>
SELP	1q22- q25	rs732314	A	<i>Peloso GM et al., 2010</i>
GCKR	2p23	rs780094	A	<i>Dumitrescu L et al., 2011</i>
CUBN	10p12.31	rs7893395	G	<i>Peloso GM et al., 2010</i>
PHACTR1	6p24.1	rs9369640	A	<i>Deloukas P et al., 2013</i>
COL4A1/COL4A2	13q34	rs9515203	A	<i>Deloukas P et al., 2013</i>
PDGFD	11q22.3	rs974819	A	<i>Deloukas P et al., 2013; Roberts R, 2012</i>
MRAS	3q22.3	rs9818870	A	<i>Humfries SE et al., 2010; Deloukas P et al., 2013</i>

Pirmieji šeši VNP išeminio ir hemoraginio insulto rizikos žymenys. Kiti 60 VNP – KŠL, MI, dislipidemijos riziką lemiantys genomo žymenys (sudaryta VU MF ŽMGK darbuotojos dr. Ingridos Domarkienės).

Siekiant įvertinti genetinę lietuvių ŠKL riziką, 295 asmenims buvo atliktas genetinės struktūros ir įvairovės tyrimas pagal atrinktus 61 VNP. Analizuojant duomenis pirmiausia atlikta kokybės kontrolė *GenomeStudio*TM programa.

Tirtų VNP genotipų dažniai pateikiami **4.6.2 lentelėje**.

Gavome statistiškai reikšmingą šešių genetinių sričių genotipų dažnių asociaciją su sergančių ŠKL asmenų grupe.

4.6.2 lentelė. Nustatyti VNP genotipų dažniai sergančių ŠKL ir nesergančių grupėse

		GENOTIPŲ DAŽNIAI				GENOTIPŲ DAŽNIAI	
VNP	GT	Sergantys ŠKL	Nesergantys ŠKL	VNP	GT	Sergantys ŠKL	Nesergantys ŠKL
rs1801133	AA	0,0909091	0,0725191	rs2383206	GG	0,1818182	0,2366412
	AG	0,5151515	0,4389313		GA	0,4545455	0,5
	GG	0,3939394	0,4885496		AA	0,3636364	0,2633588
rs11206510	GG	0	0,0229008	rs2383207	GG	0,1818182	0,2366412
	GA	0,2121212	0,259542		GA	0,4545455	0,5038168
	AA	0,7878788	0,7175573		AA	0,3636364	0,259542
rs11591147	AA	0	0	rs579459	GG	0,1212121	0,0572519
	AC	0	0,0152672		GA	0,3333333	0,3816794
	CC	1	0,9847328		AA	0,5454545	0,5610687
rs646776	GG	0,1212121	0,0536398	rs11185660	GG	0,0909091	0,03861
	GA	0,4242424	0,3639847		GA	0,4242424	0,3552124
	AA	0,4545455	0,5823755		AA	0,4848485	0,6061776
rs599839	GG	0,0909091	0,0538462	rs7893395	AA	0	0,0152672
	GA	0,4545455	0,3653846		AG	0,1212121	0,2748092
	AA	0,4545455	0,5807692		GG	0,8787879	0,7099237
rs4845625	GG	0,3030303	0,240458	rs501120	GG	0	0,0076923
	GA	0,4545455	0,4923664		GA	0,09375	0,2346154
	AA	0,2424242	0,2671756		AA	0,90625	0,7576923
rs2774279	AA	0,1212121	0,0763359	rs11203042	AA	0,0606061	0,129771
	AG	0,3939394	0,4198473		AG	0,4848485	0,4770992
	GG	0,4848485	0,5038168		GG	0,4545455	0,3931298
rs732314	GG	0,2424242	0,1832061	rs1412444	AA	0,0606061	0,0916031
	GA	0,5151515	0,4503817		AG	0,3939394	0,4770992
	AA	0,2424242	0,3664122		GG	0,5454545	0,4312977
rs17464857	CC	0	0,0343511	rs174547	GG	0,030303	0,0839695
	CA	0,2121212	0,3091603		GA	0,4242424	0,3854962
	AA	0,7878788	0,6564885		AA	0,5454545	0,5305344
rs17465637	AA	0,1818182	0,1111111	rs974819	AA	0,0606061	0,0881226

	AC	0,5151515	0,4252874		AG	0,3030303	0,3831418
	CC	0,3030303	0,4636015		GG	0,6363636	0,5287356
rs1042031	AA	0,030303	0,0267176	rs2259816	AA	0,1515152	0,1412214
	AG	0,3939394	0,3358779		AC	0,3636364	0,4274809
	GG	0,5757576	0,6374046		CC	0,4848485	0,4312977
rs693	AA	0,1515152	0,2099237	rs4773144	GG	0,2727273	0,1423077
	AG	0,5454545	0,5763359		GA	0,5151515	0,4961538
	GG	0,3030303	0,2137405		AA	0,2121212	0,3615385
rs562338	AA	0,030303	0,0343511	rs9515203	GG	0,0909091	0,0381679
	AG	0,2727273	0,3053435		GA	0,3636364	0,3778626
	GG	0,6969697	0,6603053		AA	0,5454545	0,5839695
rs1260326	AA	0,1212121	0,1183206	rs4775041	GG	0,0909091	0,0763359
	AG	0,5757576	0,5419847		GC	0,3939394	0,4122137
	GG	0,3030303	0,3396947		CC	0,5151515	0,5114504
rs780094	AA	0,1212121	0,1183206	rs261332	AA	0,030303	0,0648855
	AG	0,5757576	0,5381679		AG	0,5151515	0,3664122
	GG	0,3030303	0,3435115		GG	0,4545455	0,5687023
rs2252641	GG	0	0,1564885	rs4775065	AA	0	0,0383142
	GA	0,4242424	0,3969466		AG	0,3636364	0,3180077
	AA	0,5757576	0,4465649		GG	0,6363636	0,6436782
rs2306374	GG	0	0,0152672	rs17228212	GG	0,030303	0,0687023
	GA	0,3333333	0,2519084		GA	0,4545455	0,3740458
	AA	0,6666667	0,7328244		AA	0,5151515	0,5572519
rs9818870	AA	0	0,0152672	rs7173743	GG	0,2424242	0,1930502
	AG	0,3333333	0,2519084		GA	0,5454545	0,5328185
	GG	0,6666667	0,7328244		AA	0,2121212	0,2741313
rs6903956	AA	0,2121212	0,091954	rs17514846	CC	0,1212121	0,2615385
	AG	0,4848485	0,4176245		CA	0,4545455	0,4923077
	GG	0,3030303	0,4904215		AA	0,4242424	0,2461538
rs9369640	CC	0,1515152	0,1068702	rs150468	CC	0,030303	0,015444
	CA	0,4242424	0,519084		CA	0,2424242	0,2277992
	AA	0,4242424	0,3740458		AA	0,7272727	0,7567568
rs2048327	GG	0,1818182	0,1030534	rs3764261	AA	0,0606061	0,0839695

	GA	0,3636364	0,480916		AC	0,3939394	0,4160305
	AA	0,4545455	0,4160305		CC	0,5454545	0,5
rs4252120	GG	0,0606061	0,0648855	rs5882	GG	0,0909091	0,0877863
	GA	0,4545455	0,3206107		GA	0,4242424	0,4160305
	AA	0,4848485	0,6145038		AA	0,4848485	0,4961832
rs2023938	GG	0,030303	0,0038314	rs2271293	AA	0,030303	0,0152672
	GA	0,2424242	0,1149425		AG	0,2424242	0,2175573
	AA	0,7272727	0,8812261		GG	0,7272727	0,7671756
rs2107595	AA	0,09375	0,03861	rs879324	AA	0,030303	0,019084
	AG	0,28125	0,2741313		AG	0,2424242	0,2519084
	GG	0,625	0,6872587		GG	0,7272727	0,7290076
rs17145738	AA	0	0,0114504	rs5918	GG	0,030303	0,0153257
	AG	0,1515152	0,2290076		GA	0,3939394	0,2605364
	GG	0,8484848	0,759542		AA	0,5757576	0,7241379
rs662	GG	0,0606061	0,0725191	rs15563	GG	0,2727273	0,2337165
	GA	0,3333333	0,3549618		GA	0,4242424	0,48659
	AA	0,6060606	0,5725191		AA	0,3030303	0,2796935
rs11556924	AA	0,0606061	0,1946565	rs688	AA	0,1515152	0,1679389
	AG	0,5757576	0,4961832		AG	0,4848485	0,5038168
	GG	0,3636364	0,3091603		GG	0,3636364	0,3282443
rs2197089	GG	0,3333333	0,2298851	rs2075650	GG	0,0606061	0,0305344
	GA	0,3636364	0,4904215		GA	0,3030303	0,2977099
	AA	0,3030303	0,2796935		AA	0,6363636	0,6717557
rs3217992	AA	0,1818182	0,1609195	rs445925	AA	0	0,0114504
	AG	0,4848485	0,51341		AG	0,2727273	0,1679389
	GG	0,3333333	0,3256705		GG	0,7272727	0,8206107
rs10757274	GG	0,1515152	0,221374	rs4420638	GG	0,0606061	0,019084
	GA	0,4545455	0,4770992		GA	0,3030303	0,240458
	AA	0,3939394	0,3015267		AA	0,6363636	0,740458
rs4977574	GG	0,1515152	0,2251908				
	GA	0,4545455	0,4732824				
	AA	0,3939394	0,3015267				

Statistiškai reikšmingi skirtumai pažymėti, VNP – vieno nukleotido polimorfizmas, GT – genotipas, ŠKL – širdies ir kraujagyslių ligos.

Palyginimas buvo atliekamas pagal retesnį alelį. 13-oje chromosomoje rs4773144 (G) sergančiųjų ŠKL grupėje GG santykis prieš kitus genotipus, palyginti su nesergančiųjų ŠKL grupe, yra reikšmingai didesnis ($\chi^2(1)=4,9$, $p<0,026$); 7-oje chromosomoje rs2023938 (G) sergančiųjų ŠKL grupėje GG dažnis reikšmingai didesnis ($\chi^2(1)=7$, $p<0,008$), palyginti su nesergančiųjų ŠKL.

Šių dviejų sričių retojo alelio (G) homozigotinis genotipas (GG) dominuoja sergančiųjų grupėje, palyginti su nesergančiųjų ŠKL. Retasis alelis yra recesyvaus veikimo, o heterozigotos nėra pakankama sąlyga polinkiui į ligą.

6-oje chromosomoje rs6903956 (C) sergančiųjų ŠKL grupėje CC genotipo dažnis reikšmingai didesnis ($\chi^2(1)=6,2$, $p<0,01$), palyginti su nesergančiais ŠKL tiriamaisiais. Taigi apibendrinami galime teigti, kad nustatėme tris reikšmingai su liga asocijuotų sričių genotipus.

10-oje chromosomoje rs7893395 (A) AA ir AG genotipas ($\chi^2(1)=4,3$, $p<0,03$), taip pat 2-oje chromosomoje rs2252641 (G) GG genotipas ($\chi^2(1)=4,8$, $p<0,02$) bei 15-oje chromosomoje rs17514846 (C) CC genotipas ($\chi^2(1)=5,8$, $p<0,01$) nesergančiųjų ŠKL asmenų grupėje nustatyti statistiškai reikšmingai dažniau, todėl gali būti vertinami kaip apsauginiai.

Palyginamieji 47 genetinių sričių 61 VNP alelių dažniai buvo analizuojami sergančiųjų ŠKL ir nesergančiųjų ŠKL tiriamųjų grupėse. Visi toliau pateikiami VNP alelių ir genotipų dažniai atitinka Hardžio ir Vainbergo pusiausvyrą, $p\geq 0,001$. Rezultatai pateikiami **4.6.3 lentelėje**.

4.6.3 lentelė. VNP alelių dažnių skirtumai sergančiųjų ŠKL ir nesergančiųjų tiriamųjų Lietuvos populiacijoje

CHR	VNP	A ₁	RAD sergančiųjų ŠKL	RAD nesergančiųjų ŠKL	A ₂	P	OR
1	rs1801133	A	0,3485	0,292	G	0,3916	1,297
1	rs11206510	G	0,1061	0,1527	A	0,3625	0,658
1	rs11591147	A	0	0,007634	C	1	0
1	rs646776	G	0,3333	0,2356	A	0,09526	1,622
1	rs599839	G	0,3182	0,2365	A	0,1713	1,506
1	rs4845625	G	0,5303	0,4866	A	0,5166	1,191

1	rs2774279	A	0,3182	0,2863	G	0,5685	1,164
1	rs732314	G	0,5	0,4084	A	0,1854	1,449
1	rs17464857	C	0,1061	0,1889	A	0,1246	0,509
1	rs17465637	A	0,4394	0,3238	C	0,0721	1,637
2	rs1042031	A	0,2273	0,1947	G	0,5152	1,217
2	rs693	A	0,4242	0,4981	G	0,2964	0,742
2	rs562338	A	0,1667	0,187	G	0,8663	0,869
2	rs1260326	A	0,4091	0,3893	G	0,7897	1,086
2	rs780094	A	0,4091	0,3874	G	0,7892	1,095
2	rs2252641	G	0,2121	0,355	A	0,02654	0,489
3	rs2306374	G	0,1667	0,1412	A	0,5777	1,216
3	rs9818870	A	0,1667	0,1412	G	0,5777	1,216
6	rs6903956	A	0,4545	0,3008	G	0,01648	1,937
6	rs9369640	C	0,3636	0,3664	A	1	0,988
6	rs2048327	G	0,3636	0,3435	A	0,7841	1,092
6	rs4252120	G	0,2879	0,2252	A	0,279	1,391
7	rs2023938	G	0,1515	0,0613	A	0,01806	2,734
7	rs2107595	A	0,2344	0,1757	G	0,3017	1,436
7	rs17145738	A	0,07576	0,126	G	0,3156	0,568
7	rs662	G	0,2273	0,25	A	0,7635	0,882
7	rs11556924	A	0,3485	0,4427	G	0,1499	0,673
8	rs2197089	G	0,5152	0,4751	A	0,6015	1,174
9	rs3217992	A	0,4242	0,4176	G	1	1,028
9	rs10757274	G	0,3788	0,4599	A	0,2384	0,716
9	rs4977574	G	0,3788	0,4618	A	0,2378	0,710
9	rs2383206	G	0,4091	0,4866	A	0,2426	0,730
9	rs2383207	G	0,4091	0,4885	A	0,2412	0,724
9	rs579459	G	0,2879	0,2481	A	0,5475	1,225
9	rs11185660	G	0,303	0,2162	A	0,1193	1,576
10	rs7893395	A	0,06061	0,1527	G	0,04089	0,358
10	rs501120	G	0,04688	0,125	A	0,09496	0,344
10	rs11203042	A	0,303	0,3683	G	0,3422	0,745
10	rs1412444	A	0,2576	0,3302	G	0,2651	0,704
11	rs174547	G	0,2424	0,2767	A	0,6604	0,836
11	rs974819	A	0,2121	0,2797	G	0,3042	0,693
12	rs2259816	A	0,3333	0,355	C	0,7856	0,908
13	rs4773144	G	0,5303	0,3904	A	0,03335	1,763
13	rs9515203	G	0,2727	0,2271	A	0,4394	1,276
15	rs4775041	G	0,2879	0,2824	C	1	1,027
15	rs261332	A	0,2879	0,2481	G	0,5475	1,225
15	rs4775065	A	0,1818	0,1973	G	0,8699	0,904
15	rs17228212	G	0,2576	0,2557	A	1	4,200
15	rs7173743	G	0,5152	0,4595	A	0,4328	4,203
15	rs17514846	C	0,3485	0,5077	A	0,01822	0,518
16	rs150468	C	0,1515	0,1293	A	0,5668	1,202
16	rs3764261	A	0,2576	0,292	C	0,6656	0,841
16	rs5882	G	0,303	0,2958	A	0,8872	1,035
16	rs2271293	A	0,1515	0,124	G	0,5556	1,261
16	rs879324	A	0,1515	0,145	G	0,8541	1,053
17	rs5918	G	0,2273	0,1456	A	0,1023	1,726
17	rs15563	G	0,4848	0,477	A	1	1,032
19	rs688	A	0,3939	0,4198	G	0,7913	0,898

19	rs2075650	G	0,2121	0,1794	A	0,502	1,232
19	rs445925	A	0,1364	0,09542	G	0,2803	1,497
19	rs4420638	G	0,2121	0,1393	A	0,1386	1,663

Statistiškai reikšmingi skirtumai pažymėti. CHR – chromosoma; A1 – retesnysis alelis; VNP – vieno nukleotido polimorfizmo identifikacinis numeris; RAD – retesniojo alelio dažnis, A2 alternatyvus retesniajam alelis; p – *p*-reikšmė; OR – šansų santykis.

Tiriamoje Lietuvos populiacijoje nustatėme su ŠKL reikšmingai asocijuotas šešias genetines sritis ar genus. Statistiškai reikšmingai sergančiųjų ŠKL ir nesergančių grupės skiriasi pagal VNP ir genotipų alelių dažnius: rs2252641 (G) esančiu 2-oje chromosomoje ir siejama su *ZEB2* geno sritimi ($p < 0,026$); rs6903956 (A) esančiu 6-oje chromosomoje, siejama su *C6orf105* genu ($p < 0,01648$); rs2023938 (G) esančiu 7-oje chromosomoje, siejama su *HDAC9* genu ($p < 0,01806$); rs789335 (A) esančiu 10-oje chromosomoje, siejama su *CUBN* genu ($p < 0,04089$); rs4773144 (G) esančiu 13-oje chromosomoje ir siejama su *COL4A1/COL4A2* genų sritimi ($p < 0,033$); rs17514846 (C) esančiu 15-oje chromosomoje, siejama su *FURIN/FES* genų sritimi ($p < 0,018$).

5. REZULTATŲ APTARIMAS

Širdies ir kraujagyslių ligos Lietuvoje, kaip ir visoje Europoje, buvo ir tebėra pagrindinė mirties priežastis [1–3]. Kartu koronarinė širdies liga ir insultas sudaro 60 proc. visų mirčių nuo ŠKL ir 2010 metais lėmė daugiau nei penktadalį mirčių ES valstybėse. Lietuvoje standartizuotas mirtingumo nuo kraujotakos sistemos ligų rodiklis beveik 2 kartus didesnis nei ES šalyse [Rinkūnienė ir kt. 2013].

ŠKL yra pagrindinė vyrų iki 65 metų mirties priežastis devyniose ES šalyse: Bulgarijoje, Latvijoje, Estijoje, Lietuvoje, Lenkijoje, Rumunijoje, Slovakijoje, Kipre ir Suomijoje. Bulgarijoje – moterų, jaunesnių nei 65 metai, ŠKL yra pagrindinė mirties priežastis [Nichols ir kt., 2012].

Daugelio širdies ir kraujagyslių ligų galima išvengti, bet tam reikia perprasti ligos prigimtį, nustatyti jos atsiradimą lemiančius ir skatinančius rizikos veiksnius ir juos mažinti.

Didelis sergamumas ir mirtingumas nuo ŠKL siejamas su dideliu tradicinių rizikos veiksnių paplitimu. Pagrindiniai širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksniai yra amžius, vyriškoji lytis, rūkymas, arterinė hipertenzija, dislipidemija, II tipo cukrinis diabetas, netaisyklinga mityba, nejudra, nutukimas, psichinis bei socialinis stresas. Apie daugelį rizikos veiksnių mes sužinome iš paciento anamnezės, atlikdami standartinius tyrimus, tokius kaip KMI skaičiavimas ar AKS matavimas. Tiksliau riziką galime vertinti, atlikę laboratorinius tyrimus, ypač kraujo lipidų, gliukozės ir uždegimo žymenų koncentracijos kraujo plazmoje. Atrandama vis naujų rizikos veiksnių, vis didesni pasiekimai genetikos srityje, atrandami genetiniai žymenys, kurie gali prisidėti gilinant žinias, jas taikant diagnostikai ir gerinant sergamumo situaciją.

Išliekantį didelį sergamumą ŠKL bandėme paaiškinti atlikdami šį tyrimą, ieškodami sąsajų tarp ŠKL ir tradicinių rizikos veiksnių, mitybos įpročių, aterosklerozės biocheminių ir genomo žymenų. Tyrimo metu taip pat siekėme išsiaiškinti, kurie veiksniai labiausiai paplitę tироje Lietuvos populiacijoje.

Suplanuoto skerspjūvio tyrimo metu atsitiktinės atrankos būdu apklausėme lietuvių šeimas, kurių bent trys kartos gyveno toje pačioje teritorijoje. Tolesnei duomenų analizei buvo pasirinkti negiminingi 40–65 metų asmenys. Amžiaus grupės intervalas nuo 40–65 metų pasirinktas neatsitiktinai: būtent šiame amžiaus intervale ŠKL ligos pasireiškia anksčiausiai, o nustačius rizikos veiksnius taikomos prevencinės ir gyvenseną koreguojančios priemonės yra pačios veiksmingiausios.

Taip pat kompleksiškai vertinome ne tik mitybos ir gyvensenos įpročius, šeimos anamnezę, nerimo, depresijos paplitimą, bet ir atlikome aterogenezės laboratorinių rodiklių (lipidų, gliukozės, uždegimo žymens dJCRB) kiekio kraujyje tyrimus, mėginome analizuoti apolipoproteino A1, apolipoproteino B, lipoproteino (a) koncentraciją kraujyje, kaip galimus tokio amžiaus asmenų rizikos rodiklius.

Siekiant įvertinti genetinę lietuvių ŠKL riziką, buvo atliktas genetinės struktūros ir įvairovės tyrimas pagal atrinktus 61 VNP. Nustatėme rizikos alelių ir genotipų dažnius ir reikšmingą genetinių žymenų asociaciją su ŠKL tiriamoje lietuvių populiacijoje.

Naudotas momentinis skerspjūvio tyrimo metodas neleidžia įvertinti priežastinių ryšių, galime nustatyti tik sąsajas tarp ŠKL ir šios ligos rizikos veiksnių. Dažninio mitybos tyrimo anketoje buvo klausiama apie pagrindinių maisto produktų vartojimo įpročius, bet neklausėme apie vidutinį dažniausiai suvalgytų porcijų skaičių, apie vartojamo alkoholio rūšį ir kiekį, surūkomų cigarečių skaičių. Tačiau dėl tyrimui naudotos anketos klausimų gausos nebuvo galimybių išsamiau apklausti tiriamųjų.

Vienas iš tyrimo trūkumų yra tas, kad duomenis apie tiriamų asmenų ūgį ir svorį analizavome pagal jų pačių nurodytas reikšmes. Kita vertus, esama ir tokios tyrimo metodikos, todėl tikimės, kad šios galimos paklaidos nedarė įtakos esminėms šio tyrimo išvadoms.

5.1. Širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnių svarba

Amžius ir lytis

Mūsų tyrime dalyvavo tiriamieji, kurių vidutinis amžius buvo $48,59 \pm 6,14$ metų. 12,2 proc. tiriamųjų sirgo širdies ir kraujagyslių ligomis (ŠKL), iš jų 49,1 proc. sudarė vyrai ir 50,9 proc. – moterys. Tiek vyrai, tiek moterys ŠKL sirgo vienodai dažnai ($p=0,983$). Palyginome ŠKL sergančių ir nesergančių asmenų grupes: sergantys ŠKL tiriamieji buvo statistiškai reikšmingai vyresni nei nesergantys ŠKL ($p<0,0001$).

Amžiaus ir lyties paveikti negalime, šie rizikos veiksniai nėra modifikuojami. ŠKL dažniau suserga vyresnio amžiaus žmonės. Širdies ligų rizikos veiksniai koronarinę širdies ligą skatina abiem lytims ir visose amžiaus grupėse, tačiau nevienodai. 45–55 metų vyrai širdies ir kraujagyslių ligomis serga dažniau nei to paties amžiaus moterys. ŠKL grupės vyrams labiau tikėtina KŠL, moterys dažniau serga insultu ir, žinoma, ši liga pasireiškia jau vėlesniame amžiuje [Leening ir kt., 2014].

Arterinė hipertenzija, metabolinis sindromas

Lietuva priskirta prie didesnio AH paplitimo šalių. Mes savo tyrime nekėlėme tikslo plačiau nagrinėti arterinės hipertenzijos, apie AH paplitimą sprendėme iš pačių tiriamųjų užpildytų anketų apie ligas. Atsitiktinėje imtyje anketos buvo sutikrintos su medicininės dokumentacijos (f.025/a) įrašais. Tiriamieji tiksliai nurodė (anketos duomenys visiškai atitiko f.025/a įrašus) apie sergamumą AH. Mūsų tyrimo metu AH paplitimas 40–65 metų grupėje

siekė 31,1 proc. Statistiškai reikšmingai skyrėsi AH dažnis tarp sergančių ŠKL – 45,6 proc. ir nesergančių tiriamųjų – 29,1 proc. ($p=0,012$). Reikia pabrėžti, kad AH paplitimas didėja nuo 60 metų, o daugumos mūsų tiriamųjų amžiaus vidurkis buvo $48,59 \pm 6,14$ metų, todėl ir paplitimas yra mažesnis nei kitų tyrėjų gauti duomenys.

2007 metų duomenimis (CINDI projektas), Lietuvos rajonuose padidėjusį kraujospūdį turėjo 60,3 proc. 25–64 metų vyrų ir 44,6 proc. moterų [Grabauskas ir kt., 2008]. Panašūs duomenys gaunami tiriant ir miesto (MONICA tyrimas) gyventojus [Domarkienė ir kt., 2003]. AH paplitimas nesumažėjo ir išlieka gana dideli rodikliai: vykdam LitHiR programą nustatytas hipertenzijos paplitimas siekia 57,6 proc. [Rinkūnienė, 2014].

Kasdienėje praktikoje šeimos gydytojas turi vertinti AKS ir bendrą KV riziką. Rizika didėja, jei kartu yra ir kitų rizikos veiksnių, pavyzdžiui, metabolinis sindromas, CD, nutukimas, dislipidemija. Mūsų tyrime CD paplitimas sudarė 4,7 proc., o 15,4 proc. tiriamųjų patys pažymėjo, kad yra nutukę. Nutukimas stipriai koreliuoja su MS dažniu. Pastebėjome, kad sergančių ŠKL vyrų gliukozės koncentracija kraujyje buvo statistiškai reikšmingai didesnė nei sveikųjų ($p<0,04$). Darome prielaidą, kad dalis vyrų turėjo metabolinį sindromą, MS nenurodė nė vienas anketą pildęs tiriamasis. Epidemiologiniuose tyrimuose nurodomas skirtingas MS paplitimas. Jo dažnis didesnis tarp vyresnio amžiaus pacientų. Vyrams dažniausiai nustatoma hiperglikemija, hipertrigliceridemija ir AH, o moterims yra dažnesnis pilvinis nutukimas, sumažėjusi DTL-Ch koncentracija kraujyje [Hu ir kt., 2008]. Lietuvoje MS paplitimas, CINDI tyrimo duomenimis, yra 15,1 proc. [Grabauskas, 2008], LitHiR projekto duomenimis – 28,7 proc. [Rinkūnienė, 2012]. Remiantis 2009–2012 metų tyrimais, Lietuvoje CD dažnis siekia 10,1 proc. ir šis rodiklis panašus į ES vidurkį [Rinkūnienė, 2014].

Dislipidemija

Dislipidemija yra vienas svarbiausių veiksnių, lemiančių aterosklerozės ir ŠKL išsivystymą. Todėl dislipidemijos korekcija yra vienas svarbiausių ŠKL rizikos mažinimo strategijų prioritetų. Mūsų tyrimo duomenimis, bendrojo cholesterolio vidutinė reikšmė yra $6,24 \pm 1,09$ mmol/l, o dislipidemijos paplitimas grėsmingai didelis – 94,2 proc. Šis bendrojo cholesterolio vidurkis yra gerokai didesnis nei ES gyventojų: čia vyrų bendrojo cholesterolio vidurkis 5,0–5,6 mmol/l, moterų 4,9–5,6 mmol/l tarp moterų [Farzadfar ir kt., 2011].

Mūsų tyrime vyrų bendrojo cholesterolio vidurkis nustatytas $6,28 \pm 1,18$ mmol/l, moterų – $6,2 \pm 1,00$ mmol/l ir yra šiek tiek didesnis už nustatytą (5,8 mmol/l) ankstesnio Lietuvos gyventojų tyrimo metu [Laucevičius ir kt., 2014].

PSO MONICA duomenimis, vyrų hipercholesterolemijos paplitimas sudaro 80,7 proc., moterų – 82,7 proc. ir per tiriamąjį laikotarpį nekito. Vyrų bendrojo cholesterolio vidutinės reikšmės padidėjo nuo 5,9 mmol/l iki 6,1 mmol/l ($p < 0,05$), moterų – nuo 6,09 mmol/l iki 6,31 mmol/l ($p < 0,001$) [Domarkienė ir kt., 2003].

Be to, MTL-Ch koncentracija $4,12 \pm 0,97$ mmol/l gerokai viršija Vokietijos, Didžiosios Britanijos ir Prancūzijos gyventojų panašaus amžiaus MTL-Ch vidurkius (atitinkamai MTL-Ch įverčiai: 3,4 mmol/l, 3,6 mmol/l ir 3,9 mmol/l) [Langan ir kt., 2012; Ahluwalia ir kt., 2006; Barbaresco ir kt., 2014].

Jei MTL-Ch koncentracija kraujo serume $> 2,5$ mmol/l, paprastai rekomenduojamas medikamentinis gydymas [Reiner ir kt., 2011].

Jei serumo trigliceridų vertė yra $> 1,7$ mmol/l, nustatoma hipertrigliceridemija, koreguojama gyvensena, skiriamas medikamentinis gydymas [Chapman ir kt., 2011].

Europoje trigliceridų koncentracija serume yra 1,7 mmol/l britų, 1,4 mmol/l – vokiečių, 1,2 mmol/l – prancūzų [Langan ir kt., 2012; Ahluwalia ir kt., 2006; Barbaresco ir kt., 2014].

Lietuvos vyrams nustatėme viršijančią normos ribą vidutinę TG koncentraciją – $1,86 \pm 1,77$ mmol/l, o Lietuvos moterims būdinga gerokai mažesnė TG koncentracija – $1,30 \pm 0,66$ mmol/l.

Mūsų tyrimo duomenimis, Lietuvos gyventojai turi daug didesnę bendrojo cholesterolio ir TG koncentraciją, palyginti su kitomis ES valstybėmis narėmis. Nustatėme DTL-Ch koncentraciją vyrams $1,32 \pm 0,37$ mmol/l, moterims $1,51 \pm 0,34$ mmol/l. Ši DTL-Ch koncentracija atitinka normos ribą ir yra panaši į britų, suomių, prancūzų, bet mažesnė nei vokiečių populiacijoje [Langan ir kt., 2012; Ahluwalia ir kt., 2006; Barbaresco ir kt., 2014; Hu ir kt., 2004].

Cholesterolio kiekį mažinančių vaistų skyrimas yra vienas iš pirminių žingsnių ŠKL rizikos mažinimo link: sumažinus MTL-Ch 1 mmol/l, ŠKL rizika sumažėja 22 proc., o jei pasiekiamas MTL-Ch koncentracijos sumažėjimas 40–50 proc. – ŠKL rizika sumažėja beveik per pusę [Baigent ir kt., 2010]. Deja, iš visų Europos šalių Lietuvoje yra mažiausias statinų vartojimo dažnis [Reiner ir kt., 2013].

Todėl tobulinant ŠKL prevenciją būtina atsižvelgti į dislipidemijos paplitimą tarp Lietuvos gyventojų, o veiksminga dislipidemijos korekcija – efektyvus būdas mažinti ŠKL sergamumą ir mirtingumą.

Nutukimas

Nutukimo paplitimas per pastaruosius du dešimtmečius išaugo tris kartus, daugiau negu pusė suaugusių gyventojų daugelyje PSO regiono šalių turi antsvorio, o ketvirtis – jau yra nutukę [Barzda ir kt., 2009]. Mūsų tyrimo duomenimis, vidutinis KMI buvo $28,36 \pm 4,53$ kg/m² vyrų ir $27,9 \pm 5,20$ kg/m² moterų grupėje. Normalų KMI (18,5–24,9 kg/m²) turėjo vos kas ketvirtas

tiriamasis (26,4 proc.), beveik kas antras (46,9 proc.) turėjo antsvorio (25–29,9 kg/m²), o 26,7 proc. buvo nutukę (≥ 30 kg/m²).

Ankstesnio didelės imties 40–64 metų Lietuvos gyventojų tyrimo metu nustatytas vidutinis KMI buvo labai panašus – 28,9 kg/m² [Laucevičius ir kt., 2014]. Visi šie įverčiai smarkiai viršija nustatytą ES šalių gyventojų KMI vidurkį, kur vyrų jis buvo 27,0 kg/m², o moterų – 26,0 kg/m² [Finucane ir kt., 2011].

Vertinant Lietuvos 50–64 metų vyrų kūno masės pokyčius pagal 1997 m., 2002 m. ir 2007 m. tyrimų duomenis nustatyta, kad sumažėjo normalios kūno masės asmenų ir padaugėjo antsvorio turinčių bei nutukusių vyrų. Lyginant 2007 m. ir 2002 m. 50–64 metų amžiaus moterų tyrimų duomenis, matoma nutukusių moterų didėjimo tendencija [Barzda ir kt., 2009].

Nutukimo paplitimo pokyčiai siejami su pasikeitusiais mitybos ir fizinio aktyvumo įpročiais, kuriems atsirasti turėjo reikšmės socialiniai ir ekonominiai aplinkos pokyčiai. 2012 metais atlikto suaugusių Lietuvos žmonių gyvenamosios tyrimo rezultatai patvirtina, kad vyrų antsvorio paplitimas per 1994–2012 m. laikotarpį padidėjo nuo 47 proc. iki 61 proc., o nutukimo – nuo 10 proc. iki 18 proc. Nutukimo paplitimas nustatytas penktadaliui, o antsvoris – 44 proc. moterų [Grabauskas ir kt., 2013].

Suomijoje atlikto tyrimo duomenimis, KMI padidėjimas 1 kg/m² padidina ŠKL riziką 7 proc. [Hu ir kt., 2004]. Nutukimas didėja su amžiumi, daugėjant nutukusių žmonių, daugėja MS, 2 tipo CD bei ŠKL rizika. PSO ir ES dokumentuose pabrėžiama, kad būtina skirti didesnę dėmesį nutukimo profilaktikai ir kontrolei bei nuolat stebėti nutukimo epidemiologinę situaciją.

Gyvensenos rizikos veiksniai

Rūkymas neabejotinai siejamas su didesne ŠKL rizika. Pavojaingas ne tik aktyvus, bet ir pasyvus rūkymas. Mūsų tyrimas rodo, kad daugiau nei pusė (56,9 proc.) tiriamųjų nerūkė. Rūkė 25,6 proc. tiriamųjų. Tyrimo metu apie surūkomų cigarečių kiekį nebuvo teiraujamasi. Statistiškai reikšmingo skirtumo tarp sergančių ŠKL ir nesergančių tiriamųjų ir rūkymo įpročio negavome. *Finbalt Health Monitor* tyrimo duomenimis, 2002 metais daugiausiai rūkančių vyrų buvo Latvijoje (51 proc.), mažiausiai – Suomijoje (26 proc.) [Grabauskas, Zaborskis ir kt., 2004].

Lietuvoje matomos rūkymo paplitimo didėjimo tendencijos – nuo 2009 iki 2012 metų, paplitimas siekia 22,7 proc. Tai iš dalies lėmė didėjantis rūkančių moterų skaičius (2009 m. rūkė 7,4 proc., 2012 m. – 9,4 proc. moterų) [Rinkūnienė 2014]. Tą pačią moterų rūkymo didėjimo tendenciją pažymėjo ir kitas Lietuvoje atliktas tyrimas: moterų rūkymo dažnis sudarė 7,2 proc. (95 proc. PI 4,7–9,7 proc.), vyrų rūkymo paplitimas nepakito [Domarkienė ir kt., 2003]. Kitų tyrėjų atlikto tyrimo duomenimis, kasdien rūko 47 proc. vyrų ir 13,7 proc. moterų [Abaravičius ir kt., 2002].

Gyventojų fizinio aktyvumo mažėjimas yra viena iš pagrindinių nutukimo epidemijos priežasčių [Grabauskas ir kt., 2013]. Nustatyta, kad fizinis aktyvumas gali 35 proc. sumažinti mirtingumą nuo širdies ir kraujagyslių ligų [Novon ir kt., 2008].

Mažėjant sunkaus fizinio darbo pramonėje, žemės ūkyje, statybose ir kitur, didesnę reikšmę įgauna fizinis aktyvumas laisvalaikio metu. Mūsų tyrime fiziškai neaktyvūs laisvalaikio metu 38,5 proc., kas antras (48,8 proc.) iš lengvo fizinio aktyvumo formų renkasi vaikščiojimą. Mankštinasi tik 12,0 proc. tiriamųjų. Kas trečias tiriamasis (31,1 proc.) dirba sėdimą darbą. 35,9 proc. pažymėjo, kad darbe tenka vaikščioti. Suaugusių žmonių gyvensenos tyrimo (*Finbalt Health Monitor* projekto) duomenimis, Lietuvoje 2002 metais mankštinosi 48,2 proc. vyrų ir 42,1 proc. moterų [Grabauskas, Zaborskis ir kt. 2004]. Nuo 1994 m. Lietuvos gyventojų, kurie mankštinasi bent keturis kartus per savaitę, dalis padidėjo

beveik du kartus, tačiau fizinis aktyvumas laisvalaikio metu išlieka nepakankamas [Grabauskas ir kt., 2013]. Manome, kad didesnis fizinis aktyvumas labiau paplitęs tarp miesto gyventojų. Tą patvirtina atlikto CINDI tyrimo metu gauti duomenys – fizinio aktyvumo stoka nustatyta 69,9 proc. vyrų ir 67,8 proc. moterų [Ramažauskienė, 2011]. Kitų tyrėjų duomenimis, Lietuvoje nepakankamas fizinis aktyvumas būdingas 49,9 proc. tiriamųjų [Rinkūnienė, 2014].

Manoma, kad saikingas (30 g/d vyrams, 15 g/d moterims) alkoholinių gėrimų, kurių sudėtyje yra polifenolių, vartojimas susijęs su mažesne ŠKL rizika, nes didina DTL-Ch, Apo A1, azoto oksido koncentraciją, mažėja CRB, trombocitų agregacija, oksiduotų MTL-Ch kiekis kraujyje [Chiva-Blanch ir kt., 2013].

Tyrimo metu retkarčiais alkoholį vartojo 79,3 proc. respondentų. Mes nustatėme, kad nesergančių ŠKL grupėje alkoholio vartojimo dažnis buvo statistiškai reikšmingai didesnis nei sergančių ŠKL tiriamųjų grupėje ($p < 0,001$). Mūsų tyrime nebuvo specialiai klausiama apie suvartojamo alkoholio rūšį ir kiekį.

Lietuvoje atliktų tyrimų apie alkoholio vartojimą duomenimis, 35,8 proc. moterų ir 26,6 proc. nurodė, kad geria vyną bent du kartus per mėnesį, taip pat daugėja alų vartojančių žmonių [Grabauskas, Zaborskis ir kt., 2004].

Nors tyrimų metaanalizės patvirtina saikingo alkoholio, ypač raudonojo vyno, vartojimo kardioprotekcinį poveikį, tačiau rekomenduojant alkoholinius gėrimus su polifenoliais reikia būti atsargiems – alkoholio vartojimas neturėtų būti propaguojamas.

Šeimos anamnezė yra vienas iš vertintinų ŠKL rizikos veiksnių. Svarbios šio tyrimo įžvalgos buvo susijusios su pirmos ir antros eilės giminaičių sergamumu ŠKL bei sergančių šeimos narių skaičiumi. Kas antras probandas nurodė, kad jų šeimoje yra narių, sergančių ŠKL (koronarine širdies

liga, miokardo infarktu, insultu). Kad ŠKL serga mama – nurodė 30,5 proc., kad serga tėvas – 31,8 proc. tiriamųjų. Svarbu tai, esant teigiamai šeimos anamnezei tarp pirmos eilės giminaičių, probando šansų santykis (OR) sirgti ŠKL yra 1,78. ŠKL rizikos prasme didžiausią įtaką probandui turi mamos ir sesers sergamumas, o jei serga šeimoje tėvas ir brolis – statistiškai reikšmingo skirtumo tarp sergančių ŠKL ir nesergančių tiriamųjų negavome. Taip pat nagrinėjome sergamumo ŠKL sąsajas su sergančių giminaičių skaičiumi. Tarp probandų ŠKL dažnio ir giminaičių, sergančių ŠKL, skaičiaus statistiškai reikšmingų sąsajų neradome.

Tyrimo metu gauti rezultatai patvirtina kitų tyrėjų duomenis. Framinghamo tyrimo mokslininkai nustatė, kad jei šeimoje nors vienas iš tėvų serga ŠKL, rizika vyrams sirgti ŠKL per aštuonerius metus išauga dvigubai, moterims – 70 proc. [Lloyd-Jones ir kt., 2004].

Retrospektyviaisiais tyrimais pastebėta, kad jei šeimoje ŠKL serga nors vienas pirmos eilės giminaitis, šansų santykis (OR) susirgti ŠKL yra 1,1–2,63. Šansų santykis (OR) sirgti tampa 4,1 (95 % PI: 2,5–6,7), jei pirmos eilės giminaičiai ŠKL suserga ankstyvame iki 55 metų amžiuje [Imes ir kt., 2014].

Lietuvoje atlikus tyrimą nustatyta, kad mamos ankstyvas sergamumas AH beveik tris kartus didina jos sūnaus riziką turėti padidėjusį AKS jaunuolio amžiuje (OR=2,86, 95 % PI: 1,4–5,9, p=0,003) [Paulauskiene, 2011], o AH yra vienas reikšmingiausių ŠKL rizikos veiksnių.

Taigi medicininė informacija apie pirmos ir antros eilės giminaičių sveikatą yra informatyviausia. Šeimos anamnezė pravarti ieškant ryšių tarp genetikos, genomikos ir klinikinės praktikos, nes atspindi daugiaveiksnių ligų paveldėtų genetinių veiksnių, aplinkos bei genų ir aplinkos sąveiką, kuri gali daryti įtaką rizikai susirgti [Khoury, 2003].

Šeimos anamnezė yra nepriklausomas ŠKL rizikos veiksnys ir gali tapti atrankos instrumentu nustatant jaunų besimptomų asmenų ŠKL riziką. Šeimos anamnezė yra svarbi medicinos praktikoje, galinti motyvuoti asmenį, kurio

šeimoje yra KŠL atvejų, keisti gyvenamosios įpročius. Iki šiol išlieka poreikis turėti metodiką, kaip efektyviai kaupti duomenis; būtina atlikti tolesnius tyrimus, kad šeimos anamnezė taptų įrodymais pagrįstu diagnostikos įrankiu [Imes ir kt., 2014].

5.2. Mitybos įpročių korekcijos svarba

Vienas pagrindinių sveikatą lemiančių bei ligų riziką mažinančių elementų yra sveika mityba. Mokslinių tyrimų duomenimis, mitybos įpročiai net 25–30 proc. turi įtakos sveikatai [Dobrovolskij, 2013]. Netinkama mityba – vienas iš ŠKL, CD, nutukimo, onkologinių ligų rizikos veiksnių [Margetts, 2003]. Mūsų tikslas buvo įvertinti 40–65 metų amžiaus tiriamųjų mitybos įpročius ir jų sąsajas su ŠKL Lietuvos populiacijoje.

Nustatėme, kad mūsų tiriamųjų pagrindiniai maisto produktų pasirinkimo kriterijai buvo skonis (54,2 proc.), o sveikatos gerinimo tikslu maistą rinkosi tik kas ketvirtas (23 proc.) Lietuvos gyventojas. Moterys statistiškai reikšmingai dažniau rinkosi maisto produktus sveikatos gerinimui ($p < 0,003$) ir dėl specialios dietos būtinumo ($p = 0,002$). Statistiškai reikšmingų maisto produktų pasirinkimo kriterijų skirtumų tarp ŠKL sergančių ir nesergančių tiriamųjų nenustatėme.

2007 m. atlikto Lietuvos suaugusiųjų gyventojų faktiškos mitybos bei mitybos ir gyvenamosios tyrimo duomenimis, pagrindiniai maisto produktų pasirinkimo kriterijai buvo skonis ir kaina, o sveikatos gerinimo (ligų profilaktikos) tikslu maistą tik 18,9 proc. gyventojų [Barzda ir kt., 2009].

Prielaidą, kad moterys turi daugiau žinių apie sveiką mitybą, patvirtina ir mokslinių tyrimų duomenys [Lin ir kt., 2011]. Todėl nutarėme įvertinti pagrindinių maisto produktų vartojimo įpročius ir juo palyginti tarp lyčių.

Nustatėme, kad statistiškai reikšmingai dažniau šviežias daržoves vartojo moterys ($p < 0,005$). Bet pastebėjome, kad tik 14,9 proc. tiriamųjų šviežias daržoves vartojo kasdien. Vertinant šviežių daržovių vartojimo dažnumą 1997 m. ir lyginant su 2007 m., jų vartojimas kasdien (6–7 kartus per savaitę) sumažėjo atitinkamai nuo 70,3 proc. iki 43,4 proc. [Barzda ir kt., 2009].

Pakankamas šviežių daržovių ir vaisių vartojimas apsaugo nuo ŠKL, modifikavus dietą galima sumažinti endotelio disfunkciją ir uždegimo žymenų, kurie dalyvauja aterotrombozės procese, kiekį [van Bussel ir kt., 2015].

Nustatyta, kad žmonės, kurie per dieną valgo iki 8 porcijų vaisių ir daržovių, turi 22 proc. mažesnę riziką mirti nuo KŠL, palyginti su tais, kurie suvalgo mažiau nei 3 porcijas. Taigi viena porcija (80 g) susijusi su 4 proc. mažesne mirties nuo KV ligų rizika [Marmot, 2011].

Rekomenduojama per parą suvartoti 5 porcijas šviežių daržovių ir vaisių, nes juose gausu antioksidantų: vitaminų E, C, karoteno, flavonoidų, fenolių bei augalinių sterolių, maistinių skaidulų. Rekomenduojama, kad šviežios daržovės sudarytų didesnę dalį nei vaisiai. Vaisiuose yra gan didelis monosacharidų kiekis.

Švedijoje atliktame mitybos įpročių tyrime buvo nustatyta, kad kasdien šviežias daržoves vartojo beveik pusė apklaustų moterų ir beveik trečdalis vyrų [Simunaniemi ir kt., 2009].

2007 metais Lietuvos gyventojų mitybos įpročius nagrinėjančio tyrimo duomenimis, nustatytas mažas virtų ir troškintų daržovių suvartojimo dažnis – 6,1 proc. gyventojų šias daržoves vartojo kasdien [Barzda ir kt., 2009].

Vos 4,3 proc. mūsų tyrime dalyvavusių tiriamųjų virtas ir troškintas daržoves vartojo kasdien (6–7 kartus per savaitę), dažniausiai jas vartojo 1–2 kartus per savaitę (61,6 proc.), statistiškai reikšmingo skirtumo pagal vartojimo dažnį tarp lyčių nenustatėme.

Mūsų tyrimo duomenimis, 59,4 proc. respondentų kasdien vartojo grūdinius produktus. Kasdien grūdinius produktus vartojo 65,5 proc. sergančių ŠKL ir 58,8 proc. nesergančių tiriamųjų ($p=0,327$), 65,4 proc. vyrų ir 53,6 proc. moterų ($p=0,010$).

Grūdai, jų produktai yra maistinių skaidulų šaltinis. Maistinės skaidulos mažina cholesterolio koncentraciją kraujyje, apsaugo nuo nutukimo, mažina ŠKL riziką [Lairon ir kt., 2005]. Todėl svarbu kasdien vartoti kokybiškų, rupiai maltų grūdinių produktų.

2007 metais atlikto tyrimo metu rasti panašūs rezultatai: 46,9 proc. respondentų kasdien vartojo grūdinius produktus, statistiškai reikšmingai daugiau vyrų nei moterų vartojo grūdinius produktus kasdien ir kelis kartus per dieną ($p<0,001$) [Barzda, 2011].

Kas trečias tiriamasis (37,4 proc.) mūsų tyrimo metu žuvį ir žuvies produktus vartojo 1–2 kartus per savaitę, kas antras (55,1 proc.) – rečiau nei 1 kartą per savaitę. 2007 metais atlikto tyrimo metu žuvies ir jos produktų 1–2 kartus per savaitę vartojo didžioji dalis (75,3 proc.) respondentų [Barzda, 2011].

Žuvies ir žuvies produktų vartojimo dažnis skyrėsi ŠKL sergančių ir nesergančių tiriamųjų grupėse ($p=0,029$), statistiškai reikšmingo skirtumo tarp lyčių nenustatėme.

Žuvis yra baltymų, PNRR, vitaminų ir mineralų šaltinis. Atliktos apžvalginių tyrimų metaanalizės duomenimis, žuvies vartojimas 1–2 kartus per savaitę siejamas su mažesniu mirtingumu nuo širdies ir kraujagyslių ligos, ypač rekomenduojamas vidutinę ir didelę riziką turintiems pacientams. Jei ŠKL yra diagnozuota, Amerikos širdies asociacija ir Amerikos kardiologų kolegija rekomenduoja padidinti žuvies vartojimą iki 2 kartų per savaitę [Widmer ir kt., 2015].

Pagrindiniai riebalų ir cholesterolio šaltiniai yra mėsa, pienas ir jų produktai. Mūsų tyrimo metu mėsos ir jos produktų vartojimo dažnis statistiškai reikšmingai skyrėsi sergančių ir nesergančių ŠKL ($p=0,025$) bei vyrų ir moterų grupėse ($p<0,0001$). Net 8 proc. vyrų pažymėjo, kad mėsą vartoja kelis kartus per dieną; 3–5 kartus per savaitę vartojo 38,6 proc. sergančių ŠKL ir 39,1 proc. nesergančių. Dauguma moterų (61,3 proc.) atsakė, kad joms skaniausia paukštiena, o daugumai vyrų (67,7 proc.) skanesnė buvo kiauliena, ir beveik pusė visų vyrų (56,9 proc.) ir moterų (51,5 proc.) atsakė, kad kepta mėsa jiems yra skaniausia. Neradome statistiškai reikšmingų skirtumų tarp ŠKL sergančių ir nesergančių tiriamųjų grupių pagal įvairių mėsos rūšių vartojimą ar mėsos apdorojimo būdą.

JAV tyrėjų duomenimis, padidėjo raudonos mėsos vartojimas tarp vyrų ir sumažėjo tarp moterų [Wang ir kt., 2010]. Baltijos šalyse atlikto tyrimo metu taip pat buvo nustatyta, kad vyrai patikimai daugiau nei moterys kasdien valgo mėsą ir jos produktus [Prattala ir kt., 2007]. CINDI projektas parodė, kad vyrų, valgiusių mėsą 4 kartus per savaitę, buvo patikimai daugiau nei moterų – atitinkamai 59,8 ir 49,3 proc. [Ramažauskienė, 2011].

Analizuojant Lietuvos gyventojų maisto produktų suvartojimo tendencijas reikia pažymėti, kad per pastarąjį dešimtmetį (1997–2007 m.) didėjo mėsos ir mėsos produktų vartojimas [Barzda ir kt., 2010].

Nustatėme, kad kiaušinius kaip atskirą patiekalą 1–2 kartus per savaitę vartojo 46,7 proc. vyrų ir 41,9 proc. moterų. Statistiškai patikimu skirtumu ($p<0,0001$) vyrai kasdien kiaušinius vartojo dažniau negu moterys. Sergantys ir nesergantys ŠKL kiaušinius vartojo vienodai dažnai ($p=0,919$).

Pieną ir jo produktus tik kas ketvirtas (24 proc.) lietuvis vartojo kasdien. Pieno ir jo produktų nevartojo iš viso 3,9 proc. apklaustųjų. Pieno vartojimo dažnis ŠKL sergančių ir nesergančių tiriamųjų grupėse statistiškai reikšmingai nesiskyrė. 2007 metais atlikto tyrimo duomenys panašūs – pieną ir pieno produktus kasdien vartojo 28,9 proc. apklaustųjų [Barzda, 2011]. 2013 metais

vykdytos apklausos metu pieną ir jo produktus kasdien vartojo 36,9 proc. gyventojų [Dobrovolskij, 2013].

Pagal PSO mitybos rekomendacijas pagamintų patiekalų sūdyti nereikia, druskos turi pakakti, kiek buvo įdėta gaminant maisto patiekalus. Kaip parodė mūsų tyrimas, mažesnė gyventojų dalis (38 proc.) patiekalų prieš valgį nesūdo, statistiškai patikimu skirtumu moterys nesūdo dažniau nei vyrai ($p < 0,0001$). 57,1 proc. gyventojų patiekalus sūdo, jei patiekalas nepakankamai sūrus. Tai sutampa ir su 2013 metais atliktos apklausos duomenimis – sūdė 58,0 proc. apklaustųjų dėl tos pačios priežasties [Dobrovolskij, 2013].

Sveikos mitybos rekomendacijose pažymima, kad reikia mažinti riebalų vartojimą, gyvūninius riebalus reikia keisti augaliniu aliejumi, turinčiu PNRR.

Mūsų tyrimas parodė, kad didžioji dalis, t. y. 88,3 proc. tiriamųjų, maistui gaminti vartojo augalinį aliejų, 3,9 proc. sviestą, 0,9 proc. margariną ir 6,9 proc. gyvulinius taukus. Statistiškai reikšmingo įvairių riebalų vartojimo dažnio skirtumo tarp ŠKL sergančių ir nesergančių apklaustųjų ($p = 0,816$) neradome. Panašūs rezultatai gauti 2013 metais atliktos apklausos metu – nustatyta, kad augalinį aliejų vartoja 82,2 proc., margariną – 2,8 proc., gyvulinius taukus – 2,3 proc. [Dobrovolskij, 2013].

Amerikos širdies asociacija 2006 metais paskelbė mitybos rekomendacijas siekiant sumažinti ŠKL riziką. Jose pažymima, kad saldinti gėrimai ir saldumynų vartojimas turi būti sumažinti iki minimalių kiekių [Mahan, 2008]. Mūsų tyrimo duomenimis, saldumynus kasdien vartojo 15,4 proc. respondentų. Saldumynus 1–2 kartus per savaitę vartojo kas trečias tiriamasis (33,3 proc.), saldumynų vartojimo dažnis nesiskyrė tarp ŠKL sergančių ir nesergančių tiriamųjų ($p = 0,203$) ir tarp lyčių ($p = 0,579$).

Kiti tyrėjai nustatė, kad saldumynus bent 4 kartus per savaitę valgė didelė dalis Lietuvos rajonų gyventojų [Ramažauskienė, 2011].

Taip pat buvo vertinamas lietuvių valgymo režimas. Didžioji dauguma tiriamųjų (73,5 proc.) atsakė, jog nesimaitina tuo pačiu metu, 26,5 proc nurodė, jog valgo tuo pačiu metu. Kai kada užkandžiauja 76,3 proc. asmenų, dažnai – 15,7 proc. Vertinant mitybos tinkamumą 38,3 proc. vyrų ir pusė moterų (50,2 proc.) manė, kad jų mityba nėra tinkama ($p < 0,0001$).

2007 metais atliktos apklausos metu tik trečdalis suaugusių Lietuvos gyventojų manė, kad jų mityba tinkama [Barzda, 2011]. 2013 metais atliktos apklausos metu gauti duomenys taip pat sutampa su mūsų gautaisiais – tik 23 proc. Lietuvos gyventojų dažniausiai valgė tuo pačiu laiku. Dažnai užkandžiavo tarp pagrindinių valgymų 16 proc. [Dobrovolskij, 2013].

Mitybos įpročiams palyginti tarp ŠKL nesergančių ir sergančių grupių pritaikėme daugiamatės atitikties analizę (MCA), kuri parodė, kad mitybos įpročiai yra skirtingi. Sergančiųjų ŠKL grupėje pastebėjome išskirtinai didelį mėsos ir jos produktų bei kiaušinių vartojimo dažnį.

Lyginant 2007 ir 1997 metais Lietuvoje atliktų tyrimų duomenis, pastebima, kad padidėjo mėsos ir jos produktų vartojimas [Barzda, 2011].

Pagal devynis tinkamos mitybos požymius palyginę ŠKL nesergančių ir sergančių tiriamųjų surinktų balų sumas, statistiškai reikšmingo skirtumo negavome.

Tyrimas atskleidė, kad Lietuvos gyventojų mityba nėra sveikatinanti ir neatitinka sveikos mitybos rekomendacijų. Žuvies ir žuvies produktų bei mėsos ir jos produktų vartojimo dažnis ŠKL sergančių ir nesergančių grupėse buvo skirtingas. Per retai vartojama šviežių daržovių ir vaisių, grūdų, žuvies ir jų produktų. Palyginę vyrų ir moterų mitybos įpročius nustatėme, kad moterys dažniau laikosi sveikos mitybos rekomendacijų (dažniau vartoja šviežias daržoves kasdien, dažniau nesūdo maisto, rečiau valgo mėsą, teikdamos pirmenybę paukštienai). Todėl svarbu suteikti gyventojams mokslu pagrįstų žinių apie mitybos ir sveikatos ryšius.

5.3. Biocheminių aterosklerozės žymenų įvertinimas ir korekcijos svarba

Klasikinių biocheminių aterosklerozės žymenų ankstyvas ir ilgalaikis padidėjimas – aterosklerozės ir jos komplikacijų: koronarinės širdies ligos, MI, insulto, rizikos veiksnys. Biocheminių žymenų nustatymas leidžia vertinti riziką, stebėti atsaką į medikamentinį gydymą, prognozuoti ligos eigą.

Tradicinių biocheminių aterosklerozės žymenų – bendrojo cholesterolio, trigliceridų, MTL-Ch, DTL-Ch, CRP, Lp (a), Apo-A1 ir Apo-B tyrimo rezultatai parodė, kad daugelio šių biožymenų vidutinė koncentracija viršija rekomenduojamas ribas (5.1 skyrius).

Eksperimentinių tyrimų metu nustatyta, kad DTL-Ch ir Apo-A1 stabdo MTL-Ch oksidaciją ir mažina aterosklerozės progresavimą [She ir kt., 1992]. Yra duomenų, kad nustatant KŠL riziką kraujo serumo Apo-A1 yra patikimesnis rodiklis negu DLT-Ch kiekis ir leidžia patikimai prognozuoti MI vyrams [Luc ir kt., 2002]. Apo-B yra patikimas prognozuojamos KŠL rizikos žymuo [Pencina ir kt., 2015]. Taip pat ir padidėjusi trigliceridų koncentracija susijusi su didesne ŠKL rizika: padidėjus trigliceridų koncentracijai, padidėja ŠKL ligų rizika [Liu ir kt., 2013].

Mūsų tyrime vertindami biocheminius kraujo parametrus – antiaterogeninių DLT-Ch ir Apo-A1 koncentracijos bei Apo-A/Apo-B santykio – statistiškai reikšmingo skirtumo tarp ŠKL sergančių ir nesergančių tiriamųjų grupių negavome. Taip pat atmetus amžiaus įtaką, statistiškai reikšmingo biocheminių kraujo parametrų skirtumo tarp grupių neradome. Pažymėtina, kad aterogeninio MTL-Ch koncentracijos vidurkis kraujo serume yra didesnis nei viršutinė leidžiama MTL-Ch (<3 mmol/l) riba. Taip pat ŠKL sergančių vyrų gliukozės koncentracija buvo statistiškai reikšmingai didesnė nei nesergančių vyrų ($p<0,04$).

Nustatyta, kad nutukimas ir antsvoris yra susiję su aterogeniniais kraujo serumo lipidų ir apolipoproteinų pokyčiais [Williams ir kt., 2003]. Mes nustatėme statistiškai reikšmingą vidurkių skirtumą tarp gliukozės ($p < 0,0001$), DTL-Ch ($p < 0,0001$), TG ($p < 0,0001$) ir CRB ($p < 0,03$), Apo-A1 ($p < 0,0001$), Apo-B ($p < 0,0001$), Apo-A/ApoB ($p < 0,0001$) skirtingose KMI grupėse.

Mūsų tyrimo duomenys sutampa su tų tyrimų, kuriuose nustatyta, jog nutukusių žmonių gliukozės, trigliceridų, Apo-B koncentracija kraujo plazmoje yra didesnė, o DTL-Ch ir Apo-A1 kiekis kraujo plazmoje yra mažesnis nei normalią kūno masę turinčių žmonių, o Apo-A1/Apo-B santykis gali būti reikšmingas KŠL rizikos įvertinimo veiksnys [Lu ir kt., 2011].

Taip pat įrodyta, kad esant antsvoriui ar nutukimui padidėja citokinų, kartu ir CRB, kiekis kraujo serume [Park ir kt., 2005].

INTERHEART tyrimas parodė, kad ApoB /ApoA1 santykis patikimai nurodo KŠL riziką įvairaus amžiaus grupėse, todėl turi būti įtrauktas į klinikinę praktiką [McQueen ir kt., 2008].

Mūsų tyrimo metu Lp(a) koncentracija tarp grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė. Lp(a) koncentraciją rekomenduojama tirti, jei yra teigiama ankstyva KV ligų šeimos anamnezė didelės rizikos asmenims [ESC/EAS, 2011].

Padidėjusi kraujo serumo MTL-Ch koncentracija yra visuotinai pripažintas ŠKL rizikos veiksnys. Apo-B koncentracija kraujo serume atspindi ne tik MTL-Ch, bet ir kitų kraujyje esančių aterogeninių dalelių visumą, todėl Apo B yra patikimesnis ŠKL rodiklis [Williams ir kt., 2003], o Apo-A1 ir Apo-B santykis gali padėti tiksliau įvertinti KV riziką, todėl tikslinga šiuos tyrimus taikyti kasdienėje praktikoje.

5.4. Nerimo bei depresijos svarba

Nustatėme, jog Lietuvos 40–65 metų amžiaus populiacijoje 37,7 proc. tiriamųjų pasireiškė nerimo simptomų, o 17,5 proc. tiriamųjų – depresijos simptomų. Moterų nerimo simptomų vertinimas buvo statistiškai reikšmingai didesnis nei vyrų ($p < 0,0001$): 47,9 proc. moterų ir 27,3 proc. vyrų pasireiškė klinikiniai nerimo simptomai (HAD skalės nerimo simptomų įvertinimas buvo 8 ir daugiau balų).

Depresijos simptomų vertinimo statistiškai reikšmingo skirtumo tarp lyčių nenustatėme ($p = 0,695$). Dauguma tyrėjų nagrinėja jau sergančių ŠKL – patyrusių miokardo infarktą ar sergančių koronarine širdies liga – žmonių sąsajas su nerimu ir depresija. Šiais tyrimais nustatyta, kad sergantys koronarine širdies liga pacientai, dažniau moterys nei vyrai, patiria depresiją ir nerimą. Nerimas nustatytas 42 proc. ŠKL sergančių tiriamųjų, o depresinė būklė – 27,3 proc. [Mikaliūkštienė ir kt., 2013]. Kita tyrėjų grupė teigia, kad moterys po MI labiau linkusios į depresiškumą nei vyrai [Šerpytis ir kt., 2014].

Nyderlandų depresijos ir nerimo kohortinio tyrimo duomenimis, patiriantys nerimą asmenys tris keturis kartus dažniau sirgo ŠKL (OR 2,7, 95 % PI: 1,31–5,56), o jei, be nerimo, patiriama dar ir depresija – šansų santykis OR sirgti ŠKL dar padidėja 3,54 (95 % PI: 1,79–6,98) [Vogelzangs ir kt., 2010].

Mūsų tyrimas atskleidė, kad klinikiniai nerimo ir depresijos simptomai dažniau pasireiškė ŠKL sergančių nei nesergančių tiriamųjų grupėje. Prospektyviųjų tyrimų metaanalizės duomenys patvirtino nerimo ir ŠKL ryšį [Roest ir kt., 2010]. Kitas prospektyvusis kohortinis tyrimas, atliktas Suomijoje, parodė, kad nerimas didina ŠKL riziką, turi įtakos ligos eigai, paciento sveikimui. Padidėjęs nerimas siejamas su didesne pakartotinio infarkto, pasikartojančių išemijos priepuolių ir mirties rizika [Cohen ir kt., 2015].

Aterosklerozės procesas prasideda anksti gyvenime ir yra veikiamas potencialiai modifikuojamų rizikos veiksnių, gyvensenos ir aplinkos poveikio. Prospektyvioji populiacinė studija, kurioje dalyvavo 37 291 Norvegijos gyventojas, atskleidė, kad depresija ir nerimas reikšmingai siejosi su antro tipo cukrinio diabeto (CD) išsivystymo rizika per 10 metų stebėjimo laikotarpį (šansų santykis OR 1,8, 95 % PI: 1,3–2,5) [Engum, 2007]. Kiti tyrėjai nustatė depresijos ir padidėjusio C reaktyviojo baltymo (CRB) kiekio ryšį [Danner, 2003]. Mūsų tyrimo duomenimis, reikšmingos koreliacijos tarp depresijos ar nerimo ir tirtų biocheminių aterosklerozės žymenų negauta.

Ankstesni populiaciniai tyrimai ir ŠKL sergančių tyrimai patvirtina nerimo simptomų ir ŠKL ryšį [Vogelzangs ir kt., 2010]. Mes taip pat nustatėme statistškai reikšmingą sirgimo ŠKL ir nerimo simptomų priklausomybę: nerimo simptomų įvertinimo padidėjimas balu ŠKL šansų santykį didino 1,10 karto. Statistiškai reikšmingos sirgimo ŠKL ir depresijos simptomų priklausomybės neradome. Mūsų tyrimo duomenys sutampa su kito didelės imties kohortinio tyrimo rezultatais, kai buvo nustatytas stiprus nerimo, mišraus depresijos/nerimo sutrikimo ir ŠKL ryšys [Vogelzangs ir kt., 2010]. Visgi yra keletas tyrimų, kurie patvirtina, jog depresija didina ŠKL riziką 1,6 karto [Nicholson ir kt., 2006; Van der Kooy ir kt., 2007].

Nerimas yra svarbus veiksnys, turintis įtakos tiek besimptomų asmenų, tiek širdies ir kraujagyslių ligomis sergančių pacientų sveikatai ir gydymui. Klinikiniame darbe svarbus tinkamas jo įvertinimas ir efektyvi korekcija.

5.5. Genetinės rizikos įvertinimas

Genetinės rizikos vertinimas yra svarbus nustatant individualų polinkį anksti vystytis aterosklerozei ir galimybę taikyti prevencines priemones.

Vykdamy tyrimą buvo atrinktos žinomos genetinės sritys pagal tiriamų 61 VNP rizikos alelių dažnius. Pagal šiuos genetinius ŠKL riziką lemiančius žymenis ištirta 295 bendros Lietuvos populiacijos asmenų. Atliktas asociacijų tyrimas ir palygintas rizikos alelių dažnis ŠKL sergančių ir nesergančių tiriamųjų grupėse.

Sveikų ir sergančių pacientų grupėse nustatėme statistiškai reikšmingą skirtumą tarp 6 alelių dažnių. Labiausiai išsiskiriančios šansų santykio reikšmės buvo dviejų VNP atveju: rs6903956 (A) 6-oje chromosomoje, siejama su **C6orf105** genu ($p < 0,01648$); šansų santykis OR 1,92; rs2023938 (G) 7-oje chromosomoje, siejama su **HDAC9** genu ($p < 0,01806$); šansų santykis OR 2,73.

Nagrinėdami, kaip **C6orf105** genas gali būti susijęs su ŠKL ir aterosklerozės procesais, naudojome *NCBI Gene* duomenų bazę. Šis genas, sinoniminis pavadinimas *ADTRP* (angl. *androgen-dependent TFPI – regulating protein*), esantis 6p24.1, reguliuoja TFPI (angl. *tissue factor pathway inhibitor*) raišką ir aktyvumą, didina endotelio apsaugą nuo krešėjimo.

Literatūroje randama duomenų, kad šio geno sumažėjusi raiška yra susijusi su ateroskleroziniu pažeidimu, o mutacija šiame gene teigiamai koreliuoja su koronarinės širdies ligos rizika kinų populiacijoje [Chinetti-Gbaguidi ir kt., 2015].

HDAC9 genas, esantis 7-oje chromosomoje (7p21.1), koduoja histonų deacetilazę 9. Histonai atlieka svarbų vaidmenį transkripcijos reguliavime, ląstelės cikle ir raidoje. Histono acetilinimas / deacetilinimas keičia chromosomų struktūrą ir veikia transkripcijos veiksnio prieigą prie DNR. Baltymas gali atlikti svarbų vaidmenį kraujodaroje.

Plataus masto genomo asociacijos tyrimas, atliktas 3548 pacientams, sergantiems išeminiu insultu, ir 28 583 sveikiems asmenims Europos palikuonių grupėje, patvirtina asociaciją tarp **HDAC9** [7p21.1 geno srities ir

išeminio insulto rizikos (rs11984041; $P = 1,87 \times 10^{-11}$); šansų santykis (OR) = 1,42, 95 % PI 1,28–1,57) [Bellenguez ir kt., 2012].

ZEB2 geno 2q22.3 sritis koduoja prie cinko pirštelių E motyvo prisijungiantį homeobox 2 baltymą, kuris dalyvauja DNR transkripcijos slopinimo procese, sąveikauja su aktyvintu SMADs. Statistiškai reikšminga asociacija tarp **ZEB2** rs2252641 ir koronarinės širdies ligos patvirtinta ir GWAS tyrime [The CARDIoGRAMplusC4D Consortium 2013].

COL4A1/COL4A2 koduoja kolageno, IV tipo alfa 1 ir alfa 2 baltymus, kurie užtikrina membranų stabilumą. Nustatyta šių genų statistiškai reikšminga asociacija su KŠL ir MI [Roberts, 2014].

Remiantis gautais rezultatais, rs789335 (A), esantis 10-oje chromosomoje, siejamas su **CUBN** genu ($p < 0,04089$), ir rs17514846 (C), esantis 15-oje chromosomoje, siejamas su **FURIN/FES** genų sritimi ($p < 0,018$), statistiškai patikimai dažniau nustatomi sveikųjų grupėje, todėl šios genetinės sritys gali būti siejamos su mažesne rizika susirgti širdies ir kraujagyslių ligomis.

Mūsų tyrimo metu gauta šešių genetinių sričių rizikos alelių statistiškai reikšminga asociacija su ŠKL. Todėl galime teigti, kad šie genetiniai žymenys yra reikšmingi Lietuvos populiacijoje ir gali būti naudojami prognozuojant ŠKL riziką.

Reikalingi tolesni didelės imties tyrimai siekiant patvirtinti ir ieškoti naujų genetinių žymenų. Ateityje, įtraukdami į diagnostines strategijas genetinių žymenų tyrimą besimptomų, vidutinės ar didelės rizikos pacientų ŠKL rizikai įvertinti, galėsime efektyviau taikyti prevencijos priemones.

6. IŠVADOS

1. Lietuvos vidurinio amžiaus gyventojų ŠKL rizikos veiksniai labai paplitę: normalų kūno svorį turi vos kas ketvirtas Lietuvos gyventojas, pusė apklaustųjų turi antsvorio, o 26,7 proc. yra nutukę. Taip pat nustatėme mažą fizinį aktyvumą laisvalaikiu. Šeiminė ligos anamnezė yra svarbus ŠKL rizikos veiksnys ir gali tapti atrankos instrumentu nustatant jaunų besimptomų asmenų ŠKL riziką, atkreipiant dėmesį į mamos ir sesers (-ų) sergamumą ŠKL.
2. Vertindami Lietuvos suaugusių gyventojų mitybos įpročius nustatėme, kad daugumos Lietuvos gyventojų mityba neatitinka sveikos mitybos rekomendacijų: mažas šviežių daržovių ir vaisių, grūdų ir grūdinių produktų, žuvies ir jos produktų kasdienio vartojimo dažnis, didelis gyvulinės kilmės produktų, t. y. mėsos, vartojimo dažnis.
3. Nustatėme dislipidemijos paplitimą – 94,2 proc. Mūsų tyrimo duomenimis, Lietuvos gyventojai turi didesnę, nei rekomenduojama, vidutinę bendrojo Ch, MTL-Ch ir TG koncentraciją. Sąsajų tarp tirtų biocheminių aterosklerozės žymenų ir ŠKL neradome.
4. Nustatėme, jog nerimo simptomus patiria kas trečias (37,7 proc.) apklaustas asmuo Lietuvos populiacijoje, depresijos simptomus nustatėme 17,5 proc. tiriamųjų. Gavome reikšmingas sąsajas tarp sirgimo ŠKL ir nerimo: nerimo simptomų įvertinimo padidėjimas vienu balu ŠKL šansų santykį didino 1,10 karto. Statistiškai reikšmingos sirgimo ŠKL ir depresijos simptomų priklausomybės neradome.
5. Tiriamoje Lietuvos populiacijoje nustatėme šešių alelių dažnių statistiškai reikšmingus skirtumus (*ZEB2*, *CUBN*, *FURIN/FES*, *C6orf105*, *HDAC9* ir *COL4A1/COL4A2* genuose) ŠKL nesergančių ir sergančių asmenų grupėje.

Statistiškai reikšmingai nesergančių ŠKL grupėje alelių ir genotipų didesnis dažnis nustatytas: rs2252641 (G), esančio 2-oje chromosomoje, siejamo su

ZEB2 geno sritimi; rs789335 (A), esančio 10-oje chromosomoje, siejamo su *CUBN* genu; rs17514846 (C), esančio 15-oje chromosomoje, siejamo su *FURIN/FES* genų sritimi, todėl šie aleliai gali būti vertinami kaip apsauginiai.

Nustatėme ir tris reikšmingai su ŠKL asocijuotas sritis: rs6903956 (A), esančio 6-oje chromosomoje, siejamo su *C6orf105* genu; rs2023938 (G), esančio 7-oje chromosomoje, siejamo su *HDAC9* genu; rs4773144 (G), esančio 13-oje chromosomoje, siejamo su *COL4A1/COL4A2* genų sritimi.

7. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

1. Didinant ligų prevencinių programų efektyvumą pagrindinis dėmesys turi būti kreipiamas į individualizuotos prevencinės sistemos tobulinimą, vertinant rizikos veiksnius. Šeimos anamnezė yra svarbi medicinos praktikoje, galinti motyvuoti asmenį, kurio šeimoje yra KŠL atvejų, keisti gyvenenos įpročius.
2. Įvertinę svarbiausius mitybos įpročius Lietuvoje, siūlome į ligų profilaktikos programas įtraukti sveiką mitybą, fizinį aktyvumą propaguojantį sveikatos ugdymą. Turėtų būti skatinami mitybos pokyčiai tinkamos mitybos link, ypač vyrų.
3. Tikslinga profilaktiškai atlikti lipidų tyrimą antsvorio turintiems ir nutukusiems darbingo amžiaus žmonėms. Imtis griežtų priemonių dislipidemijai koreguoti – svarbi ir gyvenenos korekcija, ir medikamentinis gydymas.
4. Prevencijos programose skirti daugiau dėmesio psichologiniams veiksniams. Sergančių ŠKL pacientų, kartu esant ir nerimui bei depresijai, priežiūros gerinimas, aktyvus ir ankstyvas pacientų išaiškinimas pirminės sveikatos priežiūros įstaigose padėtų laiku rekomenduoti tinkamą didelės ŠKL rizikos pacientų gydymą.

5. Atsižvelgiant į kardiologinės rizikos vertinimo algoritmų taikymą, verta tęsti tyrimus ir sudaryti rizikos vertinimo algoritmą Lietuvos gyventojų populiacijai, įtraukiant ir genetinius riziką lemiančius veiksnius.
6. Įtraukti į prevencines programas daugiau privalomų laboratorinių tyrimų, susijusių su padidėjusio polinkio vystyti aterosklerozei vertinimu.

8. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Cardiovascular Diseases Fact Sheet. World Health Organisation. 2013. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/> Accessed 19 January 2015.
2. European Cardiovascular Disease Statistics 2012. European Heart Network. 2012. <http://www.ehnheart.org/cvd-statistics.html> Accessed 19 January 2015.
3. Death due to ischaemic heart diseases. Eurostat. <http://ec.europa.eu/eurostat/web/health/causes-death/data/main-tables> Accessed 11 January 2015.
4. Abaravičius A., Barzda A., Bartkevičiūtė R., Olechnovič M., Žebrauskas P. Lietuvos žmonių mitybos ir gyvensenos ypatumai, Sveikatos mokslai. 2002; 3:5-7.
5. Ahluwalia N, Drouet L, Ruidavets JB, Perret B, Amar J, Boccalon H, Hanaire-Broutin H, Ferrieres J. Metabolic syndrome is associated with markers of subclinical atherosclerosis in a French population-based sample. *Atherosclerosis* 2006; 186(2): 345-353.
6. Ahrens W, Pigeot I. Handbook of epidemiology. Berlin; Heidelberg: Springer-Verlag; 2005; p. 412-415,517-525.
7. Andersson C, Lyass A, Vasan RS, Massaro JM, D'Agostino RB Sr, Robins SJ. Long-term risk of cardiovascular events across a spectrum of adverse major plasma lipid combinations in the Framingham Heart Study. *Am Heart J*. 2014; 168(6): 878-83.
8. Antonogeorgos G, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Papageorgiou C, Chrysohoou C, Papadimitriou GN, et al. Understanding the role of depression and anxiety on cardiovascular disease risk, using structural equation modeling; the mediating effect of the Mediterranean diet and physical activity: the ATTICA study. *Ann Epidemiol*. 2012; 22(9): 630-7.

9. Arnett DK, Baird AE, Barkley RA, Basson CT, Boerwinkle E, Ganesh SK at al. Summary of American Heart Association's scientific statement on the relevance of genetics and genomics of prevention and treatment of cardiovascular disease. *Arterioscler Tromb Vasc Biol.* 2007; 27(8): 1682-6.
10. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376(9753): 1670-81.
11. Barbaresko J, Siegert S, Koch M, Aits I, Lieb W, Nikolaus S, Laudes M, Jacobs G, Nothlings U. Comparison of two exploratory dietary patterns in association with the metabolic syndrome in a Northern German population. *The British Journal of Nutrition* 2014; 112(8): 1364-72.
12. Barr E, Zimmet PZ, Welborn TA, Jolley D, Magliano DJ, et al. Risk of cardiovascular and all-cause mortality in individuals with diabetes mellitus, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab). *Circulation.* 2007; 116: 151-7.
13. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, Maroni J, Szrek M, Grundy SM, et al. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2007; 357: 1301-10.
14. Barter P. HDL-C: Role as a risk modifier. *Atherosclerosis.* 2011; 3: 267-270.
15. Bartkevičiūtė R, Barzda A, Stukas R, Abaravičius A, Petkevičienė J, Klumbienė J. Sveikos mitybos rekomendacijos. 2010; UDK 613.2(474.5) Sv-13.
16. Barzda A, Bartkevičiūtė R, Abaravičius A, Stukas R, Šatkutė R. Suaugusių Lietuvos žmonių faktinės mitybos tyrimas ir vertinimas. *Medicinos teorija ir praktika.* 2009; 15(1): 53-8.

17. Barzda A, Bartkevičiūtė R, Stukas R, Šatkutė, Abaravičius A. Lietuvos gyventojų kūno masės indekso pokyčiai 1997-2007 metais. Sveikatos mokslai. 2009; 3(63): 2406-10.
18. Barzda A, Bartkevičiūtė R, Stukas R, Šatkutė R, Abaravičius A. Lietuvos suaugusių gyventojų mitybos tendencijos per pastarąjį dešimtmetį. Sveikatos mokslai. 2010; 1(67): 2831-5.
19. Barzda A. Suaugusių Lietuvos gyventojų faktiškos mitybos ir mitybos įpročių tyrimas ir vertinimas. Daktaro disertacija, 2011, Vilnius.
20. Bastien M, Poirier P, Lemieux I, Després JP. Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease. Prog Cardiovasc Dis. 2014; 56(4): 369-8.
21. Bauman A, Bull F, Chey T, Craig CL, Ainsworth BE, Sallis JF, Bowles HR, Hagstromer M, Sjostrom M, Pratt M: The International Prevalence Study on Physical Activity: results from 20 countries. The international journal of behavioral nutrition and physical activity. 2009; 6: 21.
22. Bellenguez C, Bevan S, Gschwendtner A, et al., and the International Stroke Genetics Consortium (ISGC), and the Wellcome Trust Case Control Consortium 2 (WTCCC2). Genome-wide association study identifies a variant in HDAC9 associated with large vessel ischemic stroke. Nat Genet 2012; 44: 328-33.
23. Bellenguez C, Bevan S, Gschwendtner A, Spencer CC, Burgess AI, Pirinen M, et al. Genome-wide association study identifies a variant in HDAC9 associated with large vessel ischemic stroke. Nat Genet. 2012; 44(3): 328-33.
24. Bibbins-Domingo K, Chertow GM, Coxson PG, Moran A, Lightwood JM, Pletcher MJ, et al. Projected effect of dietary salt reductions on future cardiovascular disease. N.Engl J Med. 2010; 362: 590-9.
25. Biffi A, Sonni A, Anderson CD, et al, and the International Stroke Genetics Consortium. Variants at APOE influence risk of deep and lobar intracerebral hemorrhage. Ann Neurol 2010; 68: 934-43.

26. Blake GJ, Ridker PM. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *J Intern Med*. 2002; 252(4): 283-94.
27. Blaschke F, Bruemmer D, Yin F, Takata Y, Wang W, Fishbein MC, et al. C-reactive protein induces apoptosis in human coronary vascular smooth muscle cells. *Circulation*. 2004;110(5): 579-87.
28. Blumenthal JA, Babyak MA, Hinderliter A. Exercise, Weight Management, and DASH Diet Are Superior to DASH Diet Alone of Lowering Blood Pressure. *Arch Intern Med*. 2010; 170: 35.
29. Bolton JL, Stewart MC, Wilson JF, Anderson N, Price JF. Improvement in prediction of coronary heart disease risk over conventional risk factors using SNPs identified in genome-wide association studies. *PLoS One*. 2013; 8(2): e57310.
30. Bouillon K, Kingh-Manoux A, Jokela M, Shipley MJ, Batty GD, Brunner EJ, et al. Decline in low- density lipoprotein cholesterol concentration: lipid-lowering drugs, diet, or physical activity? Evidence from Withehall II study. *Heart*. 2011; 97: 923-30.
31. Brimas G, Gavelienė E, Lipnickas V, Valiukėnas V, Brimienė V, Strupas K. Nutukimo gydymas. *Medicinos teorija ir praktika*. 2007; 13(2): 120-31.
32. Broadbent HM, Peden JF, Lorkowski S, Goel A, et al. Susceptibility to coronary artery disease and diabete is encoded by distinct, tightly linked SNPs in the ANRIL locus on chromosome 9p. *Human Molecular Genetics*. 2008; 17: 806-14.
33. Bruce EC, Musselman DL. Depression: alterations in platelet function and ischemic heart disease. *Psychosom Med* 2005; 679(suppl): S34-S36.
34. Bunevicius A, Staniulytė M, Brozaitiene J, Bunevicius R. Diagnostic accuracy of self-rating scales for screening of depression in coronary artery disease patients. *J Psychosom Res*. 2012; 72(1): 22-5.
35. Bunevicius A, Staniulytė M, Brozaitiene J, Pop VJ, Neverauskas J, Bunevicius R. Screening of anxiety disorders in patients with coronary artery disease. *Health Qual Life Outcomes*. 2013; 11: 37.

36. Bunevičius A, Peceliūnienė J, Mickuvienė N, Valius L, Bunevičius R. Screening for depression and anxiety disorders in primary care patients. *Deperss Anxiety* 2007; 24(7): 455-60.
37. Burkauskas J, Bunevičius R. HAD skalė: depresijos ir nerimo sutrikimų vertinimo instrumentas. *Biologinė psichiatrija ir psichofarmakologija*. 2013; 15(2): 59-61.
38. Capewell S, O'Flaherty M. Rapid mortality falls after risk-factor changes in populations. *Lancet*. 2011 Aug 27; 378(9793): 752-3.
39. Castro-Diehl C, Diez Roux A, Seeman T, Shea S, Shrager S, Tadros S. Associations of socioeconomic and psychosocial factors with urinary measures of cortisol and catecholamines in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Psychoneuroendocrinology*. 2014; 41: 132-141.
40. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias; The Task Force for the management of dyslipidaemias of European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*. 2011; 217: 3-46.
41. Chang JG, Paulson CP, Smith RF. Apolipoproteins for cardiovascular risk assessment. *Am Fam Physician*. 2014; 89(8): Online.
42. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Boren J, Catapano AL, Descamps OS, Fisher E, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *European heart journal* 2011; 32(11): 1345-61.
43. Chinetti-Gbaguidi G, Copin C, Derudas B, Vanhoutte J, Zawadzki C, Jude B, et al. The coronary artery disease-associated gene C6ORF105 is expressed in human macrophages under the transcriptional control of PPAR γ . *FEBS Lett*. 2015; 589(4): 461-6.
44. Chiva-Blanch G, Arranz S, Lamuela-Raventos RM, Estruch R. Effects of wine, alcohol and polyphenols on cardiovascular disease risk factors: evidences from human studies. *Alcohol Alcohol*. 2013; 48(3): 270-7.

45. Choi J, Joseph L, Pilote L. Obesity and C-reactive protein in various populations: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2013; 14(3): 232-44.
46. Cicero AF, Ertek S, Borghi C. Omega-3 polyunsaturated fatty acids: their potential role on blood pressure prevention and management. *Curr Vasc Pharmacol.* 2009; 7: 330-7.
47. Cohen BE, Edmondson D, Kronish IM. State of the Art Review: Depression, Stress, Anxiety, and Cardiovascular Disease. *Am J Hypertens.* 2015; pii: hpv047.
48. Coj A, Molytė A, Kučinskienė ZA, Arasimavičius J, Kučinskas V. Aterosklerozės žymenų tyrimai lietuvių šeimose. *Laboratorinė medicina* 2013; 3(59): 119-25.
49. Correia M, Branco CC, Bruffaerts N, Balagué A, Mota-Vieira L. Genetic risk assessment for cardiovascular disease in Azoreans (Portugal): a general population-based study. *Gene.* 2013; 532(1): 132-9.
50. Croce K, Libby R. Intertwining of thrombosis and inflammation in atherosclerosis. *Current Opinion in Hematology.* 2007; 14: 55-61.
51. Cullen P, Schulte H, Assmann G. Smoking, lipoproteins and coronary heart disease risk. Data from the Munster Heart Study (PROCAM). *Eur Heart J.* 1998; 19: 1632-41.
52. Cunnington MS, Mayosi BM, Hall DM, et al. Novel genetic variants linked to coronary artery disease by genome-wide association are not associated with carotid artery intima-media thickness or intermediate risk phenotypes. *Atherosclerosis.* 2008; 203: 41-44.
53. D'Agostino RB Sr, Pencina MJ, Massaro JM, Coady S. Cardiovascular Disease Risk Assessment: Insights from Framingham. *Glob Heart.* 2013; 8(1): 11-23.
54. Damani SB, Topol EJ. Future Use of Genomics in Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50: 1933-40.
55. Danner M, Kasl SV, Abramson JL, et al. Association Between Depression and Elevated C-Reactive Protein. *Psychosom Med.* 2003; 65: 347-56.

56. Darmon N, Drewnowski A. Does social class predict diet quality? *Am J Clin Nutr.* 2008; 87: 1107-17.
57. de Wit L, Luppino F, van Straten A, Penninx B, Zitman F, Cuijpers P. Depression and obesity: a meta-analysis of community-based studies *Psychiatry Res.* 2010; 178(2): 230-5.
58. Deloukas P. The CARDIoGRAMplusC4D Consortium et al. Large- scale association analysis identifies new risk loci for coronary artery disease. *Nat Genet.* 2013; 45(1): 25-33.
59. Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptogene S, Ray KK, Thompson A, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA.* 2009; 302:1993e2000.
60. Ding Ding, Xinrui Li, Jian Qiu, Rui Li, Yuan Zhang, Dongfang Su, et al. Serum Lipids, Apolipoproteins, and Mortality among Coronary Artery Disease Patients. *Biomed Res Int.* 2014; 2014: 709-56.
61. Ding K, Kullo IJ. Genome-wide Association Studies for Atherosclerotic Vascular Disease and Its Risk Factors. *Circ Cardiovasc Genet.* 2009; 2: 63-72.
62. Dobrovolskij V, Stukas R. Lietuvos gyventojų mitybos įpročiai 2013 metais. *Sveikatos mokslai.* 2013; 23(4): 34-41.
63. Domarkienė I. Lietuvos populiacijos genetinės struktūros tyrimas remiantis vieno nukleotido polimorfizmų asociacijos su liga analizė. *Daktaro disertacija*, 2014, Vilnius.
64. Domarkienė S, Tamošiūnas A, Rėklaitienė R, Šidlauskienė D, Jurėnienė K, Margevičienė L, et al. Trends in main cardiovascular risk factors among middle-aged Kaunas population between 1983 and 2002. *Medicina* 2003; 39(12):1193-203.
65. Drenos F, Whittaker JC, Humphries SE. The use of meta-analysis risk estimates for candidate genes in combination to predict coronary heart disease risk. *Ann Hum Genet.* 2007; 71(Pt 5): 611-9.
66. Dumitrescu L, Carty CL, Taylor K, Schumacher FR, Hindorff LA, Ambite JL, et al. Genetic determinants of lipid traits in diverse

- populations from the population architecture using genomics and epidemiology (PAGE) study. *PLoS Genet.* 2011;7(6): e1002138.
67. Dura TT. Intake of milk and dairy products in a college population. *Nutr Hosp.* 2008; 23: 89-94.
 68. Durrington PN. Secondary hyperlipidaemia. *Br Med Bull.* 1990; 46(4): 1005-24.
 69. Edwin Ho, BEng, Ravinay B., MBBS, et al. Genetic Anglysis in Cardiovascular Disease A Clinical Perspective. *Cardiology in Review.* 2011; 19: 81-89.
 70. Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L, Wood AM, White IR, Gao P et al. C-Reactive Protein, Fibrinogen and Cardiovascular Disease Prediction. *N Engl J Med.* 2012; 367(14): 1310-20.
 71. Engum A. The role of depression and anxiety in onset of diabetes in a large population-based study. *J Psychosom Res.* 2007; 62: 31-38.
 72. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees. *Eur Heart J.* 2011; 32(14): 1769-818.
 73. Ezzati M, Henley SJ, Thun MJ, Lopez AD. Role of smoking in global and regional cardiovascular mortality. *Circulation.* 2005;112(4): 489-97.
 74. Ezzati M, Riboli E. Behavioral and dietary risk factors for noncommunicable diseases. *N Engl J Med.* 2013; 369(10): 954-64.
 75. Falcone GJ, Malik R, Dichgans M, Rosand J. Current concepts and clinical applications of stroke genetics. *Lancet Neurol.* 2014; 13(4): 405-18.
 76. Farzadfar F, Finucane MM, Danaei G, Pelizzari PM, Cowan MJ, Paciorek CJ, Singh GM, Lin JK, Stevens GA, Riley LM et al. National, regional, and

- global trends in serum total cholesterol since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 321 country-years and 3.0 million participants. *Lancet* 2011; 377(9765): 578-86.
77. Ferdowsian HR, Barnard ND. Effects of plant-based diets on plasma lipids. *Am J Cardiol*. 2009; 104: 947-56.
 78. Filippidis FT, Tzavara C, Dimitrakaki C, Tountas Y. Compliance with a healthy lifestyle in a representative sample of the Greek population: Preliminary results of the Hellas Health I study. *Public Health*. 2011; 125: 436-41.
 79. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ, Singh GM, Gutierrez HR, Lu Y, Bahalim AN et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet*. 2011; 377(9765): 557-67.
 80. Ford DE, Erlinger TP. Depression and C-reactive protein in US adults: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Archives of Internal Medicine*. 2004; 164(9): 1010-4.
 81. Galobardes B, Lynch J, Smith GD. Measuring socioeconomic position in health research. *Br Med Bull*. 2007; 81-82: 21-37.
 82. Glozier N, Christensen H, Naismith S, Cockayne N, Donkin L, Neal B, et al. Internet-delivered cognitive behavioural therapy for adults with mild to moderate depression and high cardiovascular disease risks: a randomised attention-controlled trial. *PLoS One*. 2013; 8(3): e59139.
 83. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ et al. Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014 Jan 21; 129(3): e28-e292.
 84. Go GW. Low-Density Lipoprotein Receptor-Related Protein 6 (LRP6) Is a Novel Nutritional Therapeutic Target for Hyperlipidemia, Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, and Atherosclerosis. *Nutrients*. 2015; 7(6): 4453-64.
 85. Goldenberg I, Jonas M, Tenenbaum A, Boyko V, Matetzky S, Shotan A, et al. Current smoking, smoking cessation, and the risk of sudden cardiac

- death in patients with coronary artery disease. *Arch Intern Med.* 2003 Oct 27; 163(19): 2301-5.
86. Goldhaber SZ. European Atherosclerosis Society Screening Recommendation for Lipoprotein (a) and High-Sensitivity C-Reactive Protein: Double Standard or Failure of Evidence-Based Medicine? *Clin Chem.* 2010; 56: 1544-6.
87. Grabauskas V, Petkeviciene J, Kriaucioniene V, Klumbiene J. Health inequalities in Lithuania: education and nutrition habits. *Medicina (Kaunas).* 2004; 40(9): 875-83.
88. Grabauskas V, Klumbienė J, Petkevičienė J, Šakalytė E, Kriaučionienė V, Veryga A. Suaugusių Lietuvos žmonių gyvensenos tyrimas, 2012. Kaunas: LSMU, 2013.
89. Grabauskas V, Zaborskis A, Klumbiene J, Petkevičienė J, Žemaitienė N. Changes in health behavior of Lithuanian adolescents and adults over 1994-2002. *Medicina (Kaunas).* 2004; 40(9): 884-90.
90. Grabauskas V, Klumbienė J, Petkevičienė J, Petrauskienė A, Tamošiūnas A, Kriaučionienė V, Ramazauskienė V. Risk factors for noncommunicable diseases in Lithuanian rural population: CINDI survey 2007, *Medicina (Kaunas).* 2008; 44 (8): 633-9.
91. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, Dallongeville J, De Backer G, Ebrahim S, Gjelsvik B et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2007; 14(2): S1-113.
92. Guallar E, Banegas JR, Blasco-Colmenares E, Jimenez FJ, Dallongeville J, Halcox JP, et al. Excess risk attributable to traditional cardiovascular risk factors in clinical practice settings across Europe – The EURIKA study. *BMC Public Health.* 2011; 11(1): 704-9.

93. Gudbjartsson DF, Holm H, Gretarsdottir S, et al. A sequence variant in ZFHX3 on 16q22 associates with atrial fibrillation and ischemic stroke. *Nat Genet* 2009; 41: 876-78.
94. Hare DL, Toukhsati SR, Johansson P, Jaarsma T. Depression and cardiovascular disease: a clinical review. *Eur Heart J*. 2014; 35(21): 1365-72.
95. Harris KF, Matthews KA. Interactions between autonomic nervous system activity and endothelial function: a model for the development of cardiovascular disease. *Psychosomatic Medicine*. 2004; 66: 153-64.
96. Harvey RE, Coffman KE, Miller VM. Women-specific factors to consider in risk, diagnosis and treatment of cardiovascular disease. *Womens Health (Lond Engl)*. 2015 Mar;11(2): 239-57.
97. Heidemann C, Schulze MB, Franco OH, van Dam MR, Mantzoros CS, Hu FB. Dietary patterns and risk of mortality from cardiovascular disease, cancer, and all causes in a prospective cohort of women. *Circulation*. 2008; 118: 230-7.
98. Holliday EG, Maguire JM, Evans T-J, et al., and the Australian Stroke Genetics Collaborative, the International Stroke Genetics Consortium, and the Wellcome Trust Case Control Consortium 2. Common variants at 6p21.1 are associated with large artery atherosclerotic stroke. *Nat Genet* 2012; 44: 1147-51.
99. Hu FB. Plant-based foods and prevention of cardiovascular disease: an overview. *Am J Clin Nutr*. 2003; 78: 544-51.
100. Hu G, Tuomilehto J, Silventoinen K, Barengo N, Jousilahti P. Joint effects of physical activity, body mass index, waist circumference and waist-to-hip ratio with the risk of cardiovascular disease among middle-aged Finnish men and women. *Eur Heart J*. 2004 Dec; 25(24): 2212-9.
101. Hu G, Lindström J, Jousilahti P, Peltonen M, Sjöberg L, Kaaja R et al. The increasing prevalence of metabolic syndrome among Finnish men and women over a decade. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93(3): 832-6.

102. Hue FJ, MacGregor GA. A comprehensive review on salt and health and current experience of worldwide salt reduction programs. *J Hum Hypertens*. 2009; 23: 363-84.
103. Humphries SE, Drenos F, Ken-Dror G, Talmud PJ. Coronary heart disease risk prediction in the era of genome-wide association studies: current status and what the future holds. *Circulation*. 2010; 121(20): 2235-48.
104. Huxley RR, Hiraakawa Y, Hussain MA, Aekplakorn W, Wang X, Peters SA, et al. Age- and Sex-Specific Burden of Cardiovascular Disease Attributable to 5 Major and Modifiable Risk Factors in 10 Asian Countries of the Western Pacific Region. *Circ J*. 2015; 79(8): 1662-74.
105. Imes CC, Lewis FM. Family history of cardiovascular disease, perceived cardiovascular disease risk, and health-related behavior: a review of the literature. *J Cardiovasc Nurs*. 2014; 29(2): 108-29.
106. International diabetes federation, the IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome.
http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf.
107. Yanbaeva DG, Dentener MA, Creutzberg EC, Wesseling G, Wouters EF. Systemic effects of smoking. *Chest*. 2007; 131(5): 1557-66.
108. Yano Y, Stamler J, Garside DB, Daviglius ML, Franklin SS, Carnethon MR, et al. Isolated systolic hypertension in young and middle-aged adults and 31-year risk for cardiovascular mortality: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry study. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Feb 3; 65(4): 327-35.
109. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study: case-control study. *Lancet* 2004; 364 (9438): 937-52.
110. Jokinen J, Nordstrom P. HPA axis hyperactivity and cardiovascular mortality in mood disorder inpatients. *Journal of Affective Disorders*. 2009; 116(1-2): 88-92.

111. Kadziauskienė K, Bartkevičiūtė R, Olechnovič M, Viseckienė V, Abaravičius A, Stukas R ir kt. Suaugusių Lietuvos žmonių gyvenamos ir faktiškos mitybos tyrimas 1997–1998. Vilnius; 1999.
112. Kaneva AM, Potolitsyna NN, Bojko ER, Odland JØ. The apolipoprotein B-apolipoprotein A-I ratio as a potential marker of plasma atherogenicity. *Dis Markers*. 2015; 2015: 591454.
113. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, Collins R, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet*. 2010; 375: 132-40.
114. Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract*. 2014; 2014: 943162.
115. Kawamoto R, Kusunoki T, Abe M, Kohara K, Miki T. An association between body mass index and high-sensitivity C-reactive protein concentrations is influenced by age in community-dwelling persons. *Ann Clin Biochem*. 2013; 50(Pt 5): 457-64.
116. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005; 365(9455): 217-23.
117. Keenan TE, Rader DJ. Genetics of lipid traits and relationship to coronary artery disease. *Curr Cardiol Rep*. 2013; 15(9): 396.
118. Khawaja IS, Westermeyer JJ, Gajwani P and Feinstein RE. Depression and coronary artery disease: the association, mechanisms, and therapeutic implications. *Psychiatry*. 2009; 6(1): 38-51.
119. Khoury MJ. Genetics and genomics in practice: the continuum from genetic disease to genetic information in health and disease. *Genet Med*. 2003; 5(4): 261-8.
120. Kim M, Han CH, Lee MY. NADPH oxidase and the cardiovascular toxicity associated with smoking. *Toxicol Res*. 2014; 30(3): 149-57.

121. Klop B, Elte JW, Cabezas MC. Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets. *Nutrients* 2013; 5: 1218-40.
122. Klumbiene J, Kalasauskas D, Petkeviciene J, Veryga A, Sakyte E. Trends and Social Differences in Alcohol Consumption during the Postcommunist Transition in Lithuania. *The Scientific World Journal*. 2012, Article ID 615183.
123. Klumbienė J, Petkevičienė J, Tamošiūnas A, Plieskienė A, Misevičienė I, Milašauskienė Ž. Lėtinių neinfekcinių ligų rizikos veiksnių paplitimo pokyčiai 1987-1999 metais. *Medicina*. 2002; 38(1): 77-85.
124. Koenig W, Khuseyinova N, Baumert J, Meisinger C. Prospective study of high-sensitivity C-reactive protein as a determinant of mortality: results from the MONICA/KORA Augsburg Cohort Study, 1984-1998. *Clin Chem*. 2008; 54(2): 335-42.
125. Kop WJ, Gottdiener JS. The role of immune system parameters in the relationship between depression and coronary artery disease. *Psychosom Med*. 2005; 67: 537-541.
126. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyorala K, Reiner Z. EUROASPIRE III. Management of cardiovascular risk factors in asymptomatic high-risk patients in general practice: cross-sectional survey in 12 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010; 17: 530-40.
127. Kriaučionienė V, Klumbiene J, Petkeviciene J, Sakyte E. Time trends in social differences in nutrition habits of Lithuanian population: 1994-2010. *BMS Public Health*. 2012; 12: 218.
128. Kriaučionienė V, Petkevičienė J, Klumbiene J, Sakyte E, Raskiliene A. The prevalence and trends of overweight and obesity among Lithuanian adults, 1994-2012. *Public Health*. 2014; 128(1): 91-95.
129. Kučinskienė ZA. Klinikinės biochemijos ir laboratorinės diagnostikos pagrindai. Vilnius: VU leidykla, 2008.

130. Kullo J, Ding K. Mechanisms of Disease: the genetic basis of coronary heart disease. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine*. 2007; 4: 558-69.
131. Laforest L, Ambegaonkar BM, Souchet T, Sazonov V, Van Ganse E. Mixed dyslipidemias in primary care patients in France. *Vasc Health Risk Manag*. 2012; 8: 247-54.
132. Lairon D, Arnault N, Bertrais S, Planells R, Clero E, Hercberg S, et al. Dietary fiber intake and risk factors for cardiovascular disease in French adults. *Am J Clin Nutr*. 2005; 82: 1185-94.
133. Langan SM, Seminara NM, Shin DB, Troxel AB, Kimmel SE, Mehta NN, Margolis DJ, Gelfand JM. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a population-based study in the United Kingdom. *The Journal of investigative dermatology*. 2012; 132(3 Pt 1): 556-62.
134. Lange LA, Hu Y, Zhang H, Xue C, Schmidt EM, Tang ZZ, et al. Whole-exome sequencing identifies rare and low-frequency coding variants associated with LDL cholesterol. *Am J Hum Genet*. 2014; 94(2): 233-45.
135. Lango H, Weedon M.N. What will whole genome searches for susceptibility genes for common complex disease offer to clinical practice? *J Intern Med*. 2008; 263: 16-27.
136. Laucevicius A, Rinkuniene E, Skujaite A, Petrulioniene Z, Puronaitė R, Dzenkeviciute V, Kasiulevicius V, Jatuzis D, Ryliskyte L, Slapikas R. Prevalence of cardiovascular risk factors in Lithuanian middle-aged subjects participating in the primary prevention program, analysis of the period 2009-2012. *Blood pressure*. 2014: 1-7.
137. Laucevičius A, Rinkūnienė E, Skorniakov V, Petrulionienė Z, Kasiulevičius V, Jatužis D, et al. High-risk profile in a region with extremely elevated cardiovascular mortality. *Hellenic J Cardiol*. 2013; 54(6): 441-7.
138. Laucevičius A, Rinkūnienė E, Skujaitė A, Petrulionienė Ž, Puronaitė R, Dženkevičiūtė V, Kasiulevičius V, et al. Prevalence of

- cardiovascular risk factors in Lithuanian middle-aged subjects participating in the primary prevention program, analysis of the period 2009-2012. *Blood Press*. 2015; 24(1): 41-7.
139. Laucevičius A., Nemickas R., Petrulionienė Ž. *Klinikinės kardiologijos pragrindai*. Vilnius, 2008.
 140. Lawes CMM, Hoorn SV, Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease. *The Lancet*. 2001; 371(9623): 1513-8.
 141. Leening MJ, Ferket BS, Steyerberg EW, Kavousi M, Deckers JW, Nieboer D et al. Sex differences in lifetime risk and first manifestation of cardiovascular disease: prospective population based cohort study. *BMJ*. 2014; 349: g5992.
 142. Leone A, Landini L. Vascular pathology from smoking: look at the microcirculation! *Curr Vasc Pharmacol*. 2013; 11(4): 524-30.
 143. Lesperance F, Frasure-Smith N, Talajic M, Bourassa MG. Five-Year Risk of Cardiac Mortality in Relation to Initial Severity and One-Year Changes in Depression Symptoms After Myocardial Infarction. *Circulation*. 2002; 105: 1049-53.
 144. Li R, Bensen JT, Hutchinson RG, Province MA, Hertz-Picciotto I, et al. Family risk score of coronary heart disease (CHD) as a predictor of CHD: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study and the NHLBI family heart study. *Genet. Epidemiol*. 2000; 18: 235-50.
 145. Lin W, Hang CM, Yang HC, Hung MH. 2005-2008 Nutrition and Health Survey in Taiwan: the nutrition knowledge, attitude and behavior of 19-64 years old adults. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2011; 20: 309-18.
 146. Lloyd-Jones DM, Nam BH, D'Agostino RB Sr, Levy D, Murabito JM, Wang TJ. Parental cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults: a prospective study of parents and offspring. *JAMA*. 2004; 291(18): 2204-11.
 147. Lu M, Lu Q, Zhang Y, Tian G. ApoB/apoA1 is an effective predictor of coronary heart disease risk in overweight and obesity. *J Biomed Res*. 2011; 25(4): 266-73.

148. Luc G, Bard JM, Ferrières J, Evans A, Amouyel P, Arveiler D. Value of HDL cholesterol, apolipoprotein A-I, lipoprotein A-I, and lipoprotein A-I/A-II in prediction of coronary heart disease: the PRIME Study. Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002; 22(7): 1155-61.
149. Luksiene D, Tamosiunas A, Baceviciene M, Radisauskas R, Malinauskiene V, Peasey A, Bobak M. Trends in prevalence of dyslipidaemias and the risk of mortality in Lithuanian urban population aged 45-64 in relation to the presence of the dyslipidaemias and the other cardiovascular risk factors. *PloS one.* 2014; 9(6): e100158.
150. Lukšienė D, Bacevičienė M, Jureniene K, Bernotiene G, Reklaitiene R, et al. All-cause and cardiovascular mortality risk estimation using different definitions of metabolic syndrome in Lithuanian urban population. *Prev Med.* 2012; 55: 299-304.
151. Mahan LK, Escott-Stump S. Krause's Food and Nutrition Therapy. 12th Edition. Canada, 2008.
152. Mayerl C, Lukasser M, Sedivy R, Niederegger H, Seiler R, Wick G. Atherosclerosis research from past to present--on the track of two pathologists with opposing views, Carl von Rokitansky and Rudolf Virchow. *Virchows Arch.* 2006; 449(1): 96-103.
153. Manichaikul A, et al. Association of the Lipoprotein Receptor SCARB1 Common Missense Variant rs4238001 with Incident Coronary Heart Disease. *PLoS One.* 2015;10(5): e0125497.
154. Margetts B. FAO/WHO launch expert report on diet, nutrition and prevention of chronic diseases. *Public Health Nutr.* 2003; 6(4): 323-5.
155. Marmot M. Fruit and vegetable intake reduces risk of fatal coronary heart disease. *Eur Heart J.* 2011; 32(10): 1182-3.
156. McPherson, et al. A Common Allele on Chromosome 9 Associated with Coronary Heart Disease. *Science.* 2007; 316: 1488-91.
157. McQueen MJ, Hawken S, Wang X, Ounpuu S, Sniderman A, Probstfield J. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of

- myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study. *Lancet*. 2008; 372(9634): 224-33.
158. Mendis S, Puska P, Norrving B. Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control. World Health Organization, Geneva 2011.
 159. Mente A, de KL, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med*. 2009; 169: 659-69.
 160. Mikaliūkštienė A, Sukackienė A, Kalibaitienė D. Sergančiųjų koronarine širdies liga psichoemocinės būsenos ir miego kokybės įvertinimas. *Medicinos teorija ir praktika*. 2013; 19(3.2): 51-57.
 161. Mykletun A, Bjerkeset O, Overland S, Prince M, Dewey M, Stewart R. Levels of anxiety and depression as predictors of mortality: the HUNT study. *Br J Psychiatry*. 2009; 195(2): 118-25.
 162. Mozaffarian D, Hao TRimm EB, Willett WCm Hu FB. Changes in diet and lifestyle and long-term weight gain in women and men. *N Engl J Med*. 2011; 364: 2392-404.
 163. Murabito JM, Nam BH, D'Agostino RB Sr, Lloyd-Jones DM, O'Donnell CJ Wilson PW. Accuracy of offspring reports of parental cardiovascular disease history: the Framingham offspring study. *Ann. Intern. Med*. 2004; 140: 434-40.
 164. Murad H, Kalter-Leibovici O, Chetrit A, Freedman LS. A statistical comparison of different family history scores. *Stat. Med*. 2007; 26: 2785-98.
 165. Musunuru K, Kathiresan S. Genetics of coronary artery disease. *Annu.Rev. Genomics Hum. Genet*. 2010;11: 91-108.
 166. Naudžiūnas A, Leišytė P, Petkevičienė RT, Unikauskas A, Valius L, Baltrėnaitė AV. Vidaus ligų diagnostikos pagrindai. Kaunas, 2007.
 167. Neylon A, Canniffe C, Anand S, Kreamsoulas C, Blake GJ, Sugrue D et al. A global perspective on psychosocial risk factors for cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2013; 55(6): 574-8.

168. Nguyen NT, Magno CP, Lane KT, Hinojosa MW, Lane JS. Association of hypertension, diabetes, dyslipidemia, and metabolic syndrome with obesity: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2004. *J Am Coll Surg*. 2008; 207: 928-34.
169. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M, Leal J, Luengo-Fernandez R, et al. *European Cardiovascular Disease Statistics*. 2012.
170. Nicholson A, Kuper H, Hemingway H. Depression as an aetiologic and prognostic factor in coronary heart disease; a meta- analysis of 6362 events among 146538 participants in 54 observational studies. *European Heart Journal*. 2006; 27(23): 2763-74.
171. Nocon M, Hiemann T, Muller-Riemenschneider F, Thalau F, Roll S, Willich SN. Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation: official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology*. 2008; 15(3): 239-46.
172. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013; 34(45): 3478-90a.
173. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*. 2010; 376(9735): 112-23.
174. Ortega FJ, Fernández-Real JM. Inflammation in adipose tissue and fatty acid anabolism: when enough is enough! *Horm Metab Res*. 2013; 45(13): 1009-19.

175. Pan A, Sun Q, Okereke OI, et al. Depression and risk of stroke morbidity and mortality: A meta-analysis and systematic review. *JAMA*. 2011; 306: 1241-9.
176. Park HS, Park JY, Yu R. Relationship of obesity and visceral adiposity with serum concentrations of CRP, TNF-alpha and IL-6. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005; 69(1): 29-35.
177. Paulauskienė S. Jaunuolystės amžiaus vyrų padidėjusio kraujospūdžio sąsajos su kritiniais augimo periodais. Doktoro disertacija, 2011, Vilnius.
178. Peloso GM, Demissie S, Collins D, Mirel DB, Gabriel SB, Cupples LA, Robins SJ, Schaefer EJ, Brousseau ME. Common genetic variation in multiple metabolic pathways influences susceptibility to low HDL- cholesterol and coronary heart disease. *J Lipid Res*. 2010; 51(12): 3524-32.
179. Pencina MJ, D'Agostino RB, Zdrojewski T, Williams K, Thanassoulis G, Furberg CD. Apolipoprotein B improves risk assessment of future coronary heart disease in the Framingham Heart Study beyond LDL-C and non-HDL-C. *Eur J Prev Cardiol*. 2015 Jan 29.
180. Pepalyte I, Kučinskiene ZA, Grigalioniene K, Petrulioniene Ž, et al. Genetic variants that participate in oxidation processes and/or oxidative stress and are associated with atherosclerosis. *European Medical, Health and Pharmaceutical Journal*. 2012; 3: 13-16.
181. Perk J, de Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Fifth Joint Task Force of European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical practice (constituted by representative of nine societies and by invited experts). *European Heart Journal* 2012; 33(13): 1635-701.
182. Petkeviciene J, Smalinskiene A, Luksiene DI, Jureniene K, Ramazauskiene V, Klumbiene J, et al. Associations between apolipoprotein

- E genotype, diet, body mass index, and serum lipids in Lithuanian adult population. *PLoS One*. 2012; 7(7): e41525.
183. Prescott E, Hippe M, Schnohr P, Hein HO, Vestbo J. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *BMJ*. 1998; 316(7137): 1043-7.
 184. Preuss M, König IR, Thompson JR, Erdmann J, Absher D, Assimes TL, et al. CARDIoGRAM Consortium. Design of the Coronary ARtery DIsease Genome-Wide Replication And Meta-Analysis (CARDIoGRAM) Study: A Genome-wide association meta-analysis involving more than 22 000 cases and 60 000 controls. *Circ Cardiovasc Genet*. 2010; 3(5): 475-83.
 185. Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, Thomas L, Ferreira MAR, Bender D, Maller J, Sklar P, de Bakker PIW, Daly MJ, Sham PC. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *Am J Hum Genet*. 2007 Sep; 81(3): 559-75.
 186. Puska P. Fat and heart disease: yes we can make a change – the case of North Karelia (Finland). *Ann Nutr Metab* 2009; 54: 33-8.
 187. Radsheer FC, van Heerikhuizen JJ, Lucassen, et al. Corticotropin-releasing hormone m RNA levels in the paraventricular nucleus of patients with Alzheimer's disease and depression. *Am J Psychiatry*. 1995; 152: 1372-6.
 188. Ramažauskienė V. Suaugusių Lietuvos gyventojų mityba ir lipidų apykaitos sutrikimai 1987–2007 metais. Daktaro disertacija, Kaunas 2011.
 189. Rao ChS, Subash YE. The effect of chronic tobacco smoking and chewing on the lipid profile. *J Clin Diagn Res*. 2013; 7: 31-34.
 190. Rees K, Dyakova M, Ward K, Thorogood M, Brunner E. Dietary advice for reducing cardiovascular risk. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 3: CD002128.
 191. Reilly MP, Li M, He J, et al. Identification of ADAMTS7 as a novel locus for coronary atherosclerosis and association of ABO with

- mioardial infarction in the presence of coronary atherosclerosis: two genome-wide association studies. *Lancet*. 2011; 377: 383-92.
192. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *EHJ*. 2011; 32(14): 1769-818.
193. Reiner Z, De Bacquer D, Kotseva K, Prugger C, De Backer G, Wood D. Treatment potential for dyslipidaemia management in patients with coronary heart disease across Europe: findings from the EUROASPIRE III survey. *Atherosclerosis*. 2013; 231(2): 300-7.
194. Reklaitienė R, Margevičienė L, Tamošiūnas A, Domarkienė S, Buivydaite K. Trends in prevalence of dyslipidemias and risk of coronary heart disease among 25-64 aged Kaunas population. *Medicina*. 2001; 37: 1544-50.
195. Rinkūnienė E. Didelės kardiovaskulinės rizikos asmenų nustatymo ir aktyvios pirminės prevencijos metodų optimizavimas: Daktaro disertacija, Vilnius 2014.
196. Rinkūnienė E, Laucevičius A, Petrulionienė Ž, Badariene J. Lietuvos didelės kardiovaskulinės rizikos pacientų atrankos ir prevencinių premonių (LitHiR) programos rezultatai: dislipidemijos paplitimas tarp vidurinio amžiaus suaugusių Lietuvos gyventojų. *Medicinos teorija ir praktika*. 2012; 18(4.2): 636-42.
197. Rinkūnienė E, Petrulionienė Ž, Laucevičius A, Ringailaitė E, Laucytė A. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *Medicina* 2009; 45: 140-6.
198. Rinkūnienė E, Petrulionienė Ž, Zdanevičiūtė I, Dženkevičiūtė V. Mirtingumo nuo širdies ir kraujagyslių ligų tendencijos Lietuvoje ir Europos sąjungos šalyse. *Medicinos teorija ir praktika*. 2013; 19(2): 130-6.

199. Risk Scoring Systems. Available from:
<http://www.framinghamheartstudy.org>.
200. Roberts Ch, Hevener A, Barnard R. Metabolic Syndrome and Insulin Resistance: Underlying Causes and Modification by Exercise Training *Compr Physiol*. 2013; 3(1): 1–58.
201. Roberts R, Stewart AF. 9p21 and the genetic revolution for coronary artery disease. *Clin Chem*. 2012; 58(1): 104-12.
202. Roberts R. Genetics of Coronary Artery Disease: An Update *Methodist Debaque Cardiovasc J*. 2014; 10(1): 7–12.
203. Roerecke M, Rehm J. The cardioprotective association of average alcohol consumption and ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Addiction*. 2012 ; 107(7): 1246-60.
204. Roest AM, Martens EJ, de Jonge P, Denollet J. Anxiety and risk of incident coronary heart disease: a meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010; 56(1): 38-46.
205. Roest AM, Martens EJ, Denollet J, de Jonge P. Prognostic association of anxiety post myocardial infarction with mortality and new cardiac events: a meta-analysis. *Psychosomatic Medicine*. 2010; 72(6): 563-9.
206. Rooks C, Faber T, Votaw J, Veledar E, Goldberg J, Raggi P, et al. Effects of smoking on coronary microcirculatory function: a twin study. *Atherosclerosis*. 2011 Apr; 215(2): 500-6.
207. Roos E, Talala K, Laaksonen M, Helakorpi S, Rahkonen O, Uutela A, et al. Trends of socioeconomic differences in daily vegetable consumption, 1979-2002. *Eur J Clin Nutr*. 2008; 62: 823-33.
208. Valdez R, Yoon PW, et al. Family History in Public Health Practice: A Genomic Tool for Disease Prevention and Health Promotion. *Annu Rev Public Health*. 2010; 31: 69-87.
209. Samani NJ, Erdmann J, et al. Genomewide Association Analysis of Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 2007; 357: 443-53.

210. Scheuner MT, Wang SJ, Raffel LJ, Larabell SK, Rotter JI. Family history: a comprehensive genetic risk assessment method for the chronic conditions of adulthood. *Am J Med Genet.* 1997; 71: 315-24.
211. Seldenrijk A, Vogelzangs N, van Hout HP, van Marwijk HW, Diamant M, Penninx BW. Depressive and anxiety disorders and risk of subclinical atherosclerosis Findings from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *J Psychosom Res.* 2010; 69(2): 203-10.
212. Seshadri S, Beiser A, Pikula A, Himali JJ, Kelly-Hayes M, Debette S, et al. Parental Occurrence Of Stroke And Risk Of Stroke In Their Children: The Framingham Study. *Circulation.* 2010; 121(11): 1304-12.
213. Sharrett AR, Ballantyne CM, Coady SA, Heiss G, Sorlie PD, Catellier D, et al. Coronary hear disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein(a), apolipoproteins A-I and B, and HDL density subractions. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation.* 2001; 104: 1108-13.
214. She MP, Liang P, Huang YD, Cai CB, Ran BF, Wang ZL. HDL and apolipoprotein A1 (apo A1). Their effects on retardation of lipid deposition in aortic intima.*Chin Med J (Engl).* 1992; 105(5): 369-73.
215. Silbernagel G, Schottker B, Appelbaum S, Sharnagl H, Kleber ME, Grammer TB, et al. High-density lipoprotein cholesterol, coronary artery disease, and cardiovascular mortality. *Eur Heart J.* 2013; 34: 3563-71.
216. Simunaniemi AM, Andersson A, Nydahl M. Fruit and vegetable consumption close to recommendations. A partly web-based nationwide dietary survey in Swedish adults. *Food Nurt Res* 2009; 53.
217. Sinha R, Cross AJ, Graubad BI, Leitzmann MF, Schatzkin A. Meat intake and mortality: a prospective study of over half a million people. *Arch Intern Med.* 2009; 169: 562-71.
218. Siri PW, Krauss RM. Influence of dietary carbohydrate and fa ton LDL and HDL particle distributions. *Curr Atheroscler Rep.* 2005; 7: 455-9.

219. Skala JA, Freedland KE, Carnet RM. Coronary heart disease and depression: a review of recent mechanistic research. *Can J Psychiatry*. 2006; 51(12): 738-45.
220. Smalinskienė A, Petkevičienė J, Lukšienė D, Jurėnienė K, Klumbienė J, Lesauskaitė V. Association between APOE, SCARB1, PPAR α polymorphisms and serum lipids in a population of Lithuanian adults. *Lipids Health Dis*. 2013 Aug 6; 12: 120.
221. Stanislovaitienė D, Lesauskaitė V, Žaliūnienė D, Smalinskienė A, Gustienė O, Žaliaduonytė-Pekšienė D, Tamošiūnas A, Lukšienė D, Petkevičienė J, Žaliūnas R. SCARB1 single nucleotide polymorphism (rs5888) is associated with serum lipid profile and myocardial infarction in an age- and gender-dependent manner. *Lipids Health Dis*. 2013; 12: 24.
222. Staniūtė M, Brožaitienė J, Bunevičius R. Psichoemocinių veiksnių sąsajos su išemine širdies liga sergančiųjų asmenų gyvenimo kokybe. *Visuomenės sveikata*. 2013; 1: 129-36.
223. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63: 2889-934.
224. Strachan T, Read A. Human molecular genetics. 4th ed. 2010.
225. Šerpytis P, Aranauskas R, Deksnytė A, Maskeliūnaitė D, Alunderytė J. Miokardo infarkto įtaka depresiškumui ir nerimastingumui. *Sveikatos mokslai*. 2014; 24(3): 102-108.
226. Tamosiunas A, Luksiene D, Baceviciene M, Bernotiene G, Radisauskas R, Malinauskiene V, et al. Health factors and risk of all-cause, cardiovascular, and coronary heart disease mortality: findings from the MONICA and HAPIEE studies in Lithuania. *PLoS One*. 2014 5; 9(12): e114283.

227. Tenenbaum A, Klempfner R, Fisman EZ. Hypertriglyceridemia: a too long unfairly neglected major cardiovascular risk factor. *Cardiovasc Diabetol.* 2014; 13: 159.
228. The CARDIoGRAMplusC4D Consortium. Large-scale association analysis identifies new risk loci for coronary artery disease. *Nat Genet.* 2013; 45(1): 25–33.
229. The DECODE Study Group. Comparison of different definitions of the metabolic syndrome in relation to cardiovascular mortality in European men and women. *Diabetologia* 2006; 49: 2837-46.
230. Liu J, Zeng FF, Liu ZM, Zhang CX, Ling WH, et al. Effect of blood triglycerides on cardiovascular and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of 61 prospective studies. *Lipids Health Dis.* 2013; 12: 159.
231. The QRISK 2 calculator. Available from: <http://www.qrisk.org>
232. Thombs BD, Bass EB, Ford DE, et al. Prevalence of depression in survivors of acute myocardial infarction. *J Gen Intern Med.* 2006; 21: 30-38.
233. Thurston RC, Rewak M, Kubzansky LD. An anxious heart: anxiety and the onset of cardiovascular diseases. *Prog Cardiovasc Dis.* 2013; 55(6): 524-37.
234. Tikkanen E, Havulinna AS, Palotie A, Salomaa V, Ripatti S. Genetic risk prediction and a 2-stage risk screening strategy for coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013; 33(9): 2261-6.
235. Timinskas A, Kučinskienė ZA, Kučinskas V. Atherosclerosis: alterations in cell communication. *Acta Medica Lituanica.* 2007; 14(1): 26-31.
236. Tognon G, Berg C, Mehlig K, Thelle D, Strandhagen E, Gustavsson J, et al. Comparison of Apolipoprotein (apoB/apoA-I) and Lipoprotein (Total Cholesterol/HDL) Ratio Determinants. Focus on Obesity, Diet and Alcohol Intake. *PLoS One.* 2012; 7(7): e40878.

237. Traylor M, Farrall M, Holliday EG, et al. On behalf of the International Stroke Genetics Consortium. Genetic risk factors for ischaemic stroke and its subtypes (the METASTROKE Collaboration): a meta-analysis of genome-wide association studies. *Lancet Neurol* 2012; 11: 951-62.
238. van Bussel BC, Henry RM, Ferreira I, van Greevenbroek MM, van der Kallen CJ, Twisk JW, et al. A healthy diet is associated with less endothelial dysfunction and less low-grade inflammation over a 7-year period in adults at risk of cardiovascular disease. *J Nutr*. 2015 Mar; 145(3): 532-40.
239. Van der Kooy K, van Hout H, Marwijk H, Marten H, Stehouwer C, Beekman A. Depression and the risk for cardiovascular diseases: systematic review and meta analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007; 22(7): 613-26.
240. Visscher PM, Brown MA, McCarthy MI, Yang J. Five years of GWAS discovery. *Am J Hum Genet*. 2012; 90(1): 7-24.
241. Vogelzangs N, Seldenrijk A, Beekman AT, van Hout HP, de Jonge P, Penninx BW. Cardiovascular disease in persons with depressive and anxiety disorders. *J Affect Disord*. 2010; 125(1-3): 241-8.
242. Wald NJ, Simmonds M, Morris JK. Screening for Future Cardiovascular Disease Using Age Alone Compared with Multiple Risk Factors and Age. *PLoS One*. 2011; 6(5): e18742.
243. Wang Y, Beydoun MA, Caballero B, Gary TL, Lawrence R. Trends and correlates in meat consumption patterns in the US adult population. *Public Health Nutr*. 2006; 60: 1414-22.
244. Wardle J, Haase AM, Steptoe A, Nillapun M, Jonwutiwes K, Bellisle F. Gender differences in food choice: the contribution of health beliefs and dieting. *Ann Behav Med*. 2004; 27: 107-16.
245. Werheid KA. Two-Phase Pathogenetic Model of Depression after Stroke. *Gerontology*. 2015 Jun 20.

246. WHO Global InfoBase. Available from:
<http://www.who.int/infobase>.
247. Widmer RJ, Flammer AJ, Lerman LO, Lerman A. The Mediterranean diet, its components, and cardiovascular disease. *Am J Med*. 2015; 128(3): 229-38.
248. Wietlisbach V, Marques-Vidal P, Kuulasmaa K, Karvanen J, Paccaud F, et al. The relation of body mass index and abdominal adiposity with dyslipidemia in 27 general populations of the WHO MONICA Project. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013; 23: 432-42.
249. Williams K, Sniderman AD, Sattar N, D'Agostino R Jr, Wagenknecht LE, Haffner SM. Comparison of the associations of apolipoprotein B and low-density lipoprotein cholesterol with other cardiovascular risk factors in the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation*. 2003; 108(19): 2312-6.
250. Wilson B, Qureshi N, Santaguida P, Little J, Carroll JC, et al. Systematic review: family history in risk assessment for common diseases. *Ann Intern Med*. 2009; 151: 878-85.
251. World Health Organization. Obesity and overweight 2013. Retrieved from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.
252. Zhang L, Song K, Zhu M, Shi J, Zhang H, Xu L, Chen Y. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) in lipid metabolism, atherosclerosis and ischemic stroke. *Int J Neurosci*. 2015; Jul 14.
253. Zhu H, et al. The association of apolipoprotein E (APOE) gene polymorphisms with atherosclerosis susceptibility: a meta-analysis. *Minerva Cardioangiol*. 2015 May 25.

9. PUBLIKACIJOS IR PRANEŠIMAI

Publikacijos disertacijos tema (3)

1. N. **Burokienė**, V. Kasiulevičius, Z. A. Kučinskienė. Koronarinės širdies ligos išsivystymo rizika, epidemiologinių ir genomo žymenų sąveikos tyrimas (literatūros apžvalga). *Medicinos teorija ir praktika* 2013; 19 (2): 200–205.
2. N. **Burokienė**, D. Karčiauskaitė, V. Kasiulevičius, V. Kučinskas, Z. A. Kučinskienė. Manifestation of Anxiety and Depression and their Association with Cardiovascular Disease in Lithuanian Population. *Acta medica Lituanica* 2014; 21(3): 123-130.
3. N. **Burokienė**, D. Karčiauskaitė, V. Kasiulevičius, V. Kučinskas, Z.A. Kučinskienė „Širdies ir kraujagyslių ligų sąsajos su aterosklerozės rizikos veiksniais ir biochemiais žymenimis Lietuvos populiacijoje“. *Laboratorinė medicina*. 2015; 2(66): 47-52.

Žodiniai pranešimai disertacijos tema (2)

1. N. **Burokienė**. „Širdies ir kraujagyslių ligų rizikos vertinimas Lietuvos populiacijoje: biocheminių ir genetinių žymenų atranka ir vertinimas“. Mokslinė-praktinė konferencija „LITGEN: Lietuvos populiacijos genetinė įvairovė ir sandaros kitimai, susiję su evoliucija ir dažniausiai paplitusiomis ligomis“, 2015-03-06.
2. N. **Burokienė**. „Why cardiovascular diseases are so prevalent in Lithuania“. 9-oji Baltijos šalių šeimos medicinos konferencija, 2015-03-27.

Stendiniai pranešimai ir tezės pateiktos konferencijose (7)

1. Neringa **Burokienė**, Asta Mažeikienė, Zita Aušrelė Kučinskienė. „NUTRITIONAL HABITS AND PREVALENCE OF THE MULTIPLE CARDIOVASCULAR RISK FACTORS AMONG CHILDREN AND YOUNG ADULTS“. Tarptautinėje konferencijoje „Evoliucinė medicina: nauji senų problemų sprendimai“, 2012 m. birželio 12–15 d., Vilnius, Lietuva.
2. Asta Mažeikienė, **Neringa Burokienė**, Dovilė Karčiauskaitė, Zita Aušrelė Kučinskienė „RELATION BETWEEN FAMILY HISTORY OF COMMON CHRONIC DISEASES, NUTRITIONAL HABITS AND BLOOD BIOCHEMICAL PARAMETERS“. 20-asis Tarptautinės ir Europos klinikinės chemijos ir laboratorinės Medicinos federacijų (IFCC-EFLM) Europos klinikinės chemijos ir laboratorinės medicinos kongresas (EUROMEDLAB), 2013 m. gegužės 18–24 d., Milanai, Italija.
3. Karčiauskaitė D., Mažeikienė A., **Burokienė N.**, Kučinskienė Z.A. „IMPACT OF ANXIETY AND DEPRESSION ON BIOCHEMICAL BLOOD PARAMETERS IN GENERAL LITHUANIAN POPULATION“. 81-asis Europos aterosklerozės draugijos kongresas (EAS), 2013 m. birželio 1–6 d., Lionas, Prancūzija.
4. **Burokienė N.**, Karčiauskaitė D., Kasiulevičius V., Kučinskas V., Kučinskienė Z. A. „MANIFESTATION OF ANXIETY AND DEPRESSION AND THEIR ASSOCIATION WITH CARDIOVASCULAR DISEASE IN LITHUANIAN POPULATION“. Tarptautinėje konferencijoje „Evoliucinė medicina: sveikatos sampratos ir ligų suvokimo perspektyvos“. 2014 m. gegužės 27–30 d., Vilnius, Lietuva.
5. **Burokienė N.**, Karčiauskaitė D., Mažeikienė A., Kučinskienė Z.A. „IMPACT OF RISK FACTORS ON CARDIOVASCULAR DISEASE

IN GENERAL LITHUANIAN POPULATION“; 19-a pasaulinė šeimos gydytojų konferencija WONCA. 2014 m. liepos 2–5 d., Lisabona, Portugalija.

6. Domarkienė I., Uktverytė I., Ambrozaitytė L., Meškienė R., **Burokienė N.**, Kasiulevičius V., Kučinskienė Z. A., Kučinskas V. „EVALUATION OF CVD GENETIC RISK IN THE LITHUANIAN POPULATION“; Europos žmogaus genetikos konferencija, 2015 m. birželio 6–9 d., Glasgow, Škotija, UK.

7. **Burokienė N.**, Karčiauskaitė D., Mažeikienė A., Daunoravičius Ž., Miklošiūtė V., Kučinskienė Z. „SERUM MALONDIALDEHYDE CONCENTRATION AND ITS RELATION TO CVD RISK MARKERS AND MORBIDITY IN LITHUANIAN POPULATION“. 17-as tarptautinis aterosklerozės simpoziumas ISA. 2015 m. gegužės 23–25 d., Amsterdamas, Olandija.

10. PADĖKA

Esu dėkinga savo darbo vadovei, prof. habil. dr. akad. Zitai Aušrelei Kučinskienei, už suteiktą galimybę atlikti šį darbą, pagalbą, vertingus mokslinius patarimus ir kritines pastabas rengiant mokslines publikacijas bei šiltą ir nuoširdų bendravimą.

Už pasitikėjimą ir suteiktą galimybę dalyvauti mokslinio projekto vykdyme, vertingus patarimus ir nuolatinį skatinimą tobulėti prof. habil. dr. akad. Vaidučiui Kučinskui.

Už palaikymą, pasiūlymus, vertingus patarimus ir visokeriopą pagalbą, nuoširdų, paprastą bendravimą prof. Virginijui Šapokai, prof. Vytautui Kasiulevičiui, dr. Ingridai Domarkienei, dr. Eglei Preikšaitienei ir Violetai Mikšienei, savo brangiems kolegoms Astai Mažeikienei, dr. Dovilei Karčiauskaitei, dr. Kaziui Simanauskui ir visai „LITGEN“ komandai, kurie prisidėjo įgyvendinant šį darbą: dr. Laimai Ambrozaitytei, dr. Ingridai Uktverytei, Aidiui Pranculiui, Raimondai Meškienei, doc. dr. Audronei Jakaitienei, Linai Viniarskaitei, Justui Arasimavičiui.

Už pagalbą, atliekant statistinę duomenų analizę dr. Jurgitai Urbonienei.

Išskirtinę padėką skiriu šeimai, vyrui Dariui už pagalbą, supratimą, kantrybę ir palaikymą ir draugams: Virginijai, Gitanai, Redai, Ritai, Violetai, Ivonai ir Mantui už moralinį palaikymą ir finansinę pagalbą.

11. PRIEDAS. Tiriamųjų apklausos anketa

Apklausėjas _____ Anketos Nr. _____

GYVENTOJŲ MITYBOS IR FIZINIO AKTYVUMO, ŠEIMOS ISTORIJOS APKLAUSOS ANKETA

Tyrimo data: _____ savaitės diena _____

1. Lytis: 1 ☐ vyras 2 ☐ moteris

2. Gimimo data (metai, mėnuo, diena) _____

3. Ūgis _____ 4. Svoris _____

5. Tautybė: 1 ☐ lietuvis, -ė 2 ☐ rusas, -ė 3 ☐ lenkas, -ė 4 ☐ kita

6. Išsilavinimas: 1 ☐ pradinis 2 ☐ vidurinis 3 ☐ specialusis vidurinis 4 ☐ aukštasis

7. Gyvenamoji vieta: 1 ☐ miestas 2 ☐ kaimas

apskritis _____ savivaldybė _____

miestas ar kaimas _____

8. Ar gyvenate vienas, -a? 1 ☐ taip 2 ☐ ne

9. Jeigu gyvenate ne vienas, pažymėkite, ar gyvena kartu su Jumis:

1 ☐ 0–4 metų vaikai 2 ☐ 5–9 metų vaikai 3 ☐ 10–12 metų vaikai

4 ☐ 13–18 metų vaikai 5 ☐ kiti asmenys (įrašykite) _____

10. Užimtumas: 1 ☐ darbininkas, -ė; 2 ☐ tarnautojas, -ė; 3 ☐ pensininkas, -ė; 4 ☐ namų šeimininkė 5 ☐ moksleivis, -ė, 6 ☐ studentas, -ė 7 ☐ bedarbis, -ė

JŪSŲ MITYBOS IPROČIAI

11. Pagrindiniai kriterijai, pagal kuriuos Jūs renkatės maisto produktus:

1 ☐ sveikatos gerinimas (ligų profilaktika) 2 ☐ specialios dietos būtinumas

3 ☐ kaina 4 ☐ skoninės savybės 5 ☐ šeimos narių įtaka

12. Ar šiuo metu sergate arba sirgote:

☐ širdies kraujagyslių ligomis (miokardo infarktu, širdies ritmo sutrikimu, stenokardija.), – pabraukite

- ☐ padidėjusiu kraujospūdžiu (hipertonijs)
- ☐ ūminiais galvos smegenų kraujotakos sutrikimais (insultu)
- ☐ cukralige (diabetu)
- ☐ nutukimu
- ☐ trumparegyste
- ☐ vėžiu (jei taip, tai kokio organo?) _____
- ☐ lėtinėmis plaučių ligomis (astma, lėtinė obstrukcinė plaučių liga)
- ☐ depresija, polinkiu į depresiškumą
- ☐ ar esate jautrus
- ☐ alkoholizmu
- ☐ odos ligomis (žvynelinė, dermatitas)
- ☐ kita _____
- ☐ nesergu

Kiek kartų per savaitę valgote daržoves (išskyrus bulves):

13.1. Šviežias: 1 ☐ nė karto 2 ☐ 1–2 kartus 3 ☐ 3–5 kartus 4 ☐ 6–7 kartus

13.2. Virtas ar troškintas: 1 ☐ nė karto 2 ☐ 1–2 kartus 3 ☐ 3–5 kartus 4 ☐ 6–7 kartus

14. Kaip dažnai vartojate grūdinius produktus (duoną, grūdų košes ir kt.):

- 1 ☐ nevartuju
- 2 ☐ rečiau nei 1 kartą per savaitę
- 3 ☐ 1–2 kartus per savaitę
- 4 ☐ 3–5 kartus per savaitę
- 5 ☐ kiekvieną dieną
- 6 ☐ kelis kartus per dieną

15. Kaip dažnai vartojate žuvį ir žuvies produktus:

- 1 ☐ nevartuju
- 2 ☐ rečiau nei 1 kartą per savaitę
- 3 ☐ 1–2 kartus per savaitę
- 4 ☐ 3–5 kartus per savaitę
- 5 ☐ kiekvieną dieną

6□ kelis kartus per dieną

16. Kaip dažnai vartojate mėsą ir mėsos produktus:

1□ nevarioju

2□ rečiau nei 1 kartą per savaitę

3□ 1–2 kartus per savaitę

4□ 3–5 kartus per savaitę

5□ kiekvieną dieną

6□ kelis kartus per dieną

17. Kokia mėsa jums skaniausia:

1□ paukštiena

2□ jautiena

3□ kiauliena

18. Kaip apdorota mėsa jums skaniausia:

1□ virta/troškinta

2□ kepta

3□ rūkyta

19. Kaip dažnai vartojate greitai paruošiamas (karštu vandeniu užpilamas) sriubas ar sultinio kubelius:

1□ nevarioju

2□ rečiau nei 1 kartą per savaitę

3□ 1–2 kartus per savaitę

4□ 3–5 kartus per savaitę

5□ kiekvieną dieną

6□ kelis kartus per dieną

20. Kaip dažnai vartojate kiaušinius kaip atskirą patiekalą:

1□ nevarioju

2□ rečiau nei 1 kartą per savaitę

3□ 1–2 kartus per savaitę

4 ☐ 3–5 kartus per savaitę

5 ☐ kiekvieną dieną

6 ☐ kelis kartus per dieną

21. Kaip dažnai vartojate pieną ir pieno produktus:

1 ☐ nevartoju

2 ☐ rečiau nei 1 kartą per savaitę

3 ☐ 1–2 kartus per savaitę

4 ☐ 3–5 kartus per savaitę

5 ☐ kiekvieną dieną

6 ☐ kelis kartus per dieną

22. Ar sūdote valgydami jau pagamintus patiekalus:

1 ☐ niekada

2 ☐ truputį, jei maistas nepakankamai sūrus

3 ☐ beveik visada, net neragaudamas

23. Kokius riebalus dažniausiai vartojate maistui gaminti (kepti, virti, troškinti):

1 ☐ sviestą

2 ☐ margariną

3 ☐ augalinį aliejų

4 ☐ gyvulinius taukus

24. Kaip dažnai vartojate saldumynus:

1 ☐ nevartoju

2 ☐ rečiau nei 1 kartą per savaitę

3 ☐ 1–2 kartus per savaitę

4 ☐ 3–5 kartus per savaitę

5 ☐ kiekvieną dieną

6 ☐ kelis kartus per dieną

25. Ar valgote visada tuo pačiu laiku:

1 ☐ taip 2 ☐ ne

25. Kiek kartų valgote per dieną?

1 ☐ vieną

- 2 ☐ du
3 ☐ tris
4 ☐ keturis ir daugiau

26. Ar valgote papildomai tarp pagrindinių valgymų

- 1 ☐ niekada
2 ☐ kai kada
3 ☐ dažnai
4 ☐ visada

27. Ar manote, kad Jūsų mityba tinkama (gera) ir su ja gaunate pakankamai maistinių medžiagų:

- 1 ☐ taip, manau 2 ☐ ne, nemanau 3 ☐ nežinau

ALKOHOLIO VARTOJIMAS

28. Ar vartojate alkoholinius gėrimus:

- ☐ taip, dažnai ☐ taip, kai kada ☐ ne ☐ anksčiau vartojau, dabar nebevartuju

RŪKYMAS

29. Ar rūkote:

- ☐ taip, kiekvieną dieną ☐ taip, kai kada ☐ ne ☐ anksčiau rūkiau, dabar neberūkau

FIZINĖ VEIKLA IR JUDEJIMAS

30. Mus domina, kokio sunkumo yra fizinis krūvis Jūsų darbe, kiek Jūs vaikštote, bėgijate, laipiojate laiptais, kilnojate daiktus. Žemiau pateiktose grupėse aprašyti pavyzdžiai. Čia kalbama apie dabartinį Jūsų darbą arba tą darbą, kurį Jūs dirbote prieš gaudami nedarbingumo lapelį arba išeidami į pensiją (Pažymėkite tik 1 langelį).

- | | |
|----------------|---|
| 1 grupė | Jūsų darbas yra iš esmės sėdimas, ir darbo metu Jūs daug nevaikštote. Pvz.: darbas prie rašomojo stalo, paprastų detalių surinkimas ir panašiai |
| 2 grupė | Dirbant Jūsų darbą reikia gana daug vaikščioti, bet nereikia nešioti arba kilnoti sunkių daiktų. Pvz.: klientų aptarnavimas, lengvas pramoninis darbas, pardavėjo darbas, dėstymas, kai daug vaikštoma. |
| 3 grupė | Jūs daug vaikštote, be to, kilnojate daiktus arba tenka daug laiptoti aukštyn ir žemyn. Pvz.: paštininko darbas, sunkesnės pramonės darbai, statybos, sunkesnis darbas restorane. |
| 4 grupė | Jūs dirbate sunkų fizinį darbą, kilnojate sunkius daiktus ir dirbate fiziškai intensyviai. Pvz.: slaugos darbai, darbai, reikalaujantys kilnoti sunkius objektus ir atlikti sunkius tvarkymo darbus. |

31. Mus domina, kiek Jūs judate laisvalaikio metu. Jeigu šis rodiklis skiriasi žiemą ir vasarą, pamėginkite nustatyti vidurkį. Čia kalbama apie paskutiniuosius kelerius metus (Pažymėkite tik 1 langelį).

- | | |
|----------------|---|
| 1 grupė | Laisvalaikį Jūs daugiausiai skiriate skaitymui, televizoriaus žiūrėjimui, kino teatro lankymui ir kitai fiziškai neaktyviai veiklai. |
| 2 grupė | Mažiausiai 4 kartus per savaitę Jūs einate pasivaikščioti, važinėjate dviračiu ar kitaip judate. Čia įeina ir ėjimas arba važiavimas dviračiu į darbą bei atgal, sekmadieniniai pasivaikščiojimai, nesunkus darbas sode, žvejyba, stalo tenisas, žaidimas kėgliais. |
| 3 grupė | Laisvalaikį skiriate bėgiojimui, plaukimui, lauko tenisiui, badmintonui, aerobikai ir kitoms panašioms judrioms sporto šakoms. Šiai grupei priklauso sunkesni sodo darbai. Tokia veikla turi būti užsiiminėjama bent 3 kartus per savaitę. |
| 4 grupė | Laisvalaikį skiriate sunkioms treniruotėms bei dalyvavimui reguliariai vykstančioms bėgimo, orientavimosi, slidinėjimo, plaukimo, futbolo, rankinio varžybose porą kartų per savaitę. |

ŠEIMOS ISTORIJA

32. Ar kuris iš Jūsų šeimos narių (brolių, seserų, senelių ar tetų / dėdžių iš mamos ir tėčio pusės) serga / sirgo viena iš toliau išvardytų ligų:

<i>Liga</i>	<i>Taip</i>	<i>Ne</i>	<i>Nurodykite giminystės ryšį (Kas sirgo iš šeimos, artimų)</i>	<i>Kokio amžiaus būdama/as</i>
Širdies kraujagyslių ligos (Miokardo infarktas, ritmo				
Padidėjęs kraujospūdis (hipertonija)				
Cukraligė (diabetas)				
Nutukimas				
Antsvoris				
Insultas				
Lipidų (cholesterolio)				
Staiigi mirtis				
Onkologinės ligos (Vėžys)				
Jei taip, tai kokio organo :				
Trumparegystė				
Bronchų astma				
Depresija				
Odos ligos (žvynelinė, dermatitai)				
Alkoholizmas				
Kitos lėtinės ligos				

33. Užpildykite žemiau esančią lentelę apie kiekvieną šeimos narį

Ryšys	Amžius	Sveikatos problemos / ligos	Jei mirę, amžius	Mirties priežastis
Močiutė (mamos mama)				
Senelis (mamos tėvas)				
Močiutė (tėvo mama)				
Senelis (tėvo tėvas)				
Motina				
Tėvas				
Jūsų seserys				
1				
2				
3				
4				
Jūsų broliai				
1				
2				
3				
4				
Jūsų sūnūs				
1				
2				
3				
4				
Jūsų dukros				
1				
2				
3				

34. Perskaitykite kiekvieną teiginį ir pažymėkite atsakymą, kuris artimiausias Jūsų savijautai per praėjusią savaitę. Ilgai nesvarstykite, nes pirma reakcija į kiekvieną klausimą, tiksliau atspindi Jūsų savijautą nei ilgai apgalvotas atsakymas.

Aš jaučiu įtampą ir nerimą ☐ Beveik visą laiką, nuolat ☐ Didelę laiko dalį, dažnai ☐ Retkarčiais ☐ Niekada nejaučiu	Man linksma ☐ Niekada ☐ Labai retai ☐ Kartais ☐ Didžiąją laiko dalį	Jaučiu, kad nerimstu vietoje ☐ Labai stipriai ☐ Gana stipriai ☐ Truputį ☐ Visiškai ne
Mane ir dabar džiugina tai, kas teikė džiaugsmą anksčiau ☐ Visiškai tiek pat ☐ Mažiau nei anksčiau ☐ Daug mažiau ☐ Beveik visai nedžiugina	Aš galiu ramiai sėdėti ir atsipalaiduoti ☐ Visada ☐ Dažnai ☐ Retai ☐ Niekada	Iš gyvenimo aš laikiu kažko malonaus ☐ Tiek pat kiek visada ☐ Mažiau nei anksčiau ☐ Daug mažiau nei anksčiau ☐ Visiškai nelaukiu
Aš jaučiu baimę, lyg kažkas siaubingo turėtų atsitikti ☐ Labai aiškiai ir stipriai ☐ Taip, bet nestipriai ☐ Nežymiai, bet tai manęs neįaudina ☐ Visiškai ne	Aš jaučiuosi užslopintas ir sulėtėjęs ☐ Beveik visą laiką ☐ Labai dažnai ☐ Kartais, šiek tiek ☐ Visiškai ne	Mane staiga apima didelis nerimas ir baimė ☐ Tikrai labai dažnai ☐ Pakankamai dažnai ☐ Retai ☐ Visiškai ne
Aš galiu juoktis ir suprasti humorą ☐ Taip pat kaip anksčiau ☐ Mažiau ir sunkiau ☐ Daug mažiau ir sunkiau ☐ Visiškai negaliu	Mane apima baimė lydimą vidinio virpulio ir spaudimo po krūtine ☐ Visiškai ne ☐ Kartais ☐ Gana dažnai ☐ Labai dažnai, nuolat	Man suteikia džiaugsmo gera knyga, radijo ar TV laida ☐ Dažnai ☐ Kartais ☐ Retai ☐ Labai retai
Mane vargina neramios mintys ir rūpesčiai ☐ Didžiąją laiko dalį, nuolat ☐ Daug laiko, dažnai ☐ Kartkartėmis, bet nedažnai ☐ Tik retkarčiais	Aš nustojau rūpintis savo išvaizda ☐ Pradėjau visiškai nesirūpinti ☐ Nesirūpinu tiek, kiek reikėtų ☐ Rūpinuosi, bet mažiau nei anksčiau ☐ Rūpinuosi tiek pat, kiek visuomet	

Dėkojame.

APIE AUTORE

Asmeniniai duomenys: Neringa Burokienė, gimusi 1971 m. vasario 12 d.

Kontaktinė informacija: Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Vidaus ligų, šeimos medicinos ir onkologijos klinika, Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius.

.

El. pašto adresas: neringa.burokiene@santa.lt

Išsilavinimas:	
1989–1995	Vilnius universiteto Medicinos fakultetas
1995–1999	Šeimos gydytojo rezidentūra
Darbinė patirtis:	
2000–2006	Darbas UAB „Schering“, ginekologijos padalinio vadovė
2007–2010	Darbas UAB „Bayer“, regiono vadovė
2011.02.01–06.18	Stazuotė Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Šeimos medicinos centre
2011.10–2015.10	Doktorantūra VU MF Vidaus ligų, šeimos medicinos ir onkologijos klinikoje
2012.01.16–dabar	„North Way“ klinika, šeimos gydytoja (šeimos gydytojo profesinės kvalifikacijos licencijos Nr. MPL-16946)
2014.02.01–dabar	Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Šeimos medicinos centras, šeimos gydytoja
2011.09–dabar	Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Vidaus ligų, šeimos medicinos ir onkologijos klinika, lektorė
2011.09–dabar	Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Vidaus ligų, šeimos medicinos ir onkologijos klinika, asistentė
	Dalyvavo vykdant projektą „Lietuvos populiacijos

2011.08–2015.03	<u>genetinė įvairovė ir sandaros kitimai, susiję su evoliucija ir dažniausiai paplitusiomis ligomis</u> (LITGEN) pagal visuotinės dotacijos priemonę, skirtą Žmogiškųjų išteklių plėtros veiksmų programos 3 prioritetui „Tyrėjų gebėjimų stiprinimas“ įgyvendinti.
2015.04–dabar	Dalyvauja vykdant Lietuvos mokslo tarybos Mokslo projektą „<u>Lėtinio streso nulemti aterosklerozės proceso ypatumai: naujų biožymenų paieška ir tyrimas</u>“ – <i>ATEROSTRES</i>.