

**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

**Laboratorinių rodiklių pokyčių ryšys su rizikos veiksniais pacientams, sergantiems
metaboliniu sindromu
Relationship Between Laboratory Parameters and Risk Factors in Patients with Metabolic
Syndrome**

Monika Smaliukaitė VI kursas, 13 gr.

Klinikinės medicinos instituto Širdies ir kraujagyslių ligų klinika

Darbo vadovas

Doc. dr. Jolita Badarienė

Katedros arba Klinikos vadovas

Prof. dr. Sigita Glaveckaitė

2022-05-20

Studento elektroninio pašto adresas

monika.smaliukaite@mf.stud.vu.lt

SANTRAUKA

Darbo tikslas: Įvertinti ryšį tarp laboratorinių rodiklių ir rizikos veiksnių Lietuvos vidutinio amžiaus žmonių populiacijoje su metaboliniu sindromu.

Darbo metodika: Atliktas tyrimas, į kurį įtraukti 5554 tiriamieji, dalyvavę pirminėje širdies ir kraujagyslių ligų prevencinėje programoje ir atsiųsti ištyrimui į Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Prevencinės kardiologijos poskyrį dėl nustatyto metabolinio sindromo ar cukrinio diabeto 2012-2019 metais. Įvertinti tiriamųjų turimi rizikos veiksniai bei atlikti laboratoriniai tyrimai – lipidograma, alkio glikemija, didelio jautrumo C-reaktyvus baltymas, šlapimo rūgštis ir apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis.

Rezultatai: Nustatyti labiausiai paplitę rizikos veiksniai tirtoje populiacijoje – dislipidemija, pirminė arterinė hipertenzija, nutukimas, paveldimumas ir, išskirtinai vyrų grupei – rūkymas. Pritaikius daugialypės tiesinės regresijos modelius nustatytas ryšys tarp lipidogramos rodiklių (bendro cholesterolio, mažo tankio lipoproteinų cholesterolio ir nedidelio tankio lipoproteinų cholesterolio) ir rizikos veiksnių – rūkymo, moteriškos lyties bei diastolinio arterinio kraujo spaudimo. Maža didelio tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracija reikšmingai susijusi su nutukimu, o didelei trigliceridų koncentracijai įtakos turėjo rūkymas bei sergamumas mikroalbuminurija ar cukriniu diabetu. Daugiausiai rizikos veiksnių buvo susiję su didelio jautrumo C-reaktyviuoju baltymu. Jo koncentraciją didino nutukimas, didelė juosmens apimtis, rūkymas, o antilipidinių vaistų vartojimas buvo susijęs su mažesne C-reaktyviojo baltymo koncentracija. Nustatyta, kad didesnė gliukozės koncentracija būdinga mikroalbuminuriją turintiems asmenims. Šlapimo rūgšties koncentracija turėjo ryšį su juosmens apimtimi ir diastoliniu arteriniu kraujo spaudimu, o didesnis glomerulų filtracijos greitis buvo stebimas pas rūkančius tiriamuosius, priklausomai nuo jų amžiaus.

Išvados: Šiame tyrime nustatytas didelis rizikos veiksnių paplitimas metaboliniu sindromu sergančių žmonių populiacijoje, taip pat rastas reikšmingas ryšys tarp tirtų laboratorinių rodiklių ir daugumos rizikos veiksnių, iš kurių ryškiausi – rūkymas, nutukimas, aukštas diastolinis arterinis kraujo spaudimas ir moteriška lytis.

Raktažodžiai: dislipidemija, metabolinis sindromas, pirminė prevencija, rizikos veiksniai.

SUMMARY

Objective: To assess the relationship between laboratory parameters and risk factors in the middle-aged Lithuanian population with metabolic syndrome.

Material and methods: In the period 2012 to 2019, 5554 subjects who participated in the primary cardiovascular disease prevention program were sent for examination to the Vilnius University Hospital Santaros Klinikos Preventive Cardiology subdepartment due to metabolic

syndrome or diabetes diagnosis. Subjects underwent laboratory tests of blood lipids, fasting glycaemia, high-sensitivity C-reactive protein, uric acid, and glomerular filtration rate and their risk factors were evaluated.

Results: The most common risk factors in the study population were dyslipidaemia, primary arterial hypertension, obesity, family history, and smoking, exclusively in men. Using multiple linear regression models, smoking, female gender, and diastolic arterial blood pressure were found to have the greatest impact on total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, and non-high-density lipoprotein cholesterol. Low levels of high-density lipoprotein cholesterol were significantly associated with obesity, while high levels of triglycerides were affected by smoking and the incidence of microalbuminuria or diabetes. The majority of risk factors were associated with high-sensitivity C-reactive protein. An association was observed with increased waist circumference, obesity, smoking, and a significant reduction in high-sensitivity C-reactive protein was observed when using lipid-lowering drugs. Higher glucose concentrations were common in individuals with microalbuminuria. The uric acid concentration was associated with waist circumference and higher diastolic arterial blood pressure. Higher glomerular filtration rates were observed in smokers depending on their age.

Conclusions: This study found a high prevalence of risk factors in the population with metabolic syndrome. A significant association between evaluated laboratory parameters and most risk factors was found, most notably with smoking, obesity, high diastolic arterial blood pressure, and female gender.

Keywords: dyslipidaemia, metabolic syndrome, primary prevention, risk factors.

ĮVADAS

Širdies ir kraujagyslių ligos (ŠKL) išlieka pagrindinė mirtingumo priežastis Lietuvoje, 2020 m. sukėlus 45,6 proc. vyrų ir 59,5 proc. moterų mirčių (1). Vienas svarbiausių ŠKL rizikos veiksnių - metabolinis sindromas, kurį sudaro rezistencija insulinui, aterogeninė dislipidemija, pilvinio tipo nutukimas ir hipertenzija (2). Lietuvoje nuo 2005 m. vykdoma „Asmenų, priskirtinų širdies ir kraujagyslių ligų didelės rizikos grupei, atrankos ir prevencijos priemonių finansavimo programa“ (ŠKL programa), kurios tikslas yra mažinti sergamumą ūminėmis ŠKL, taip pat mažinti ŠKL sukiamą neįgalumą ir mirtingumą. Į ŠKL programą įtraukiami 40-55 m. amžiaus vyrai ir 50-65 m. amžiaus moterys (3). Tarp 2009-2017 m. ŠKL programoje dalyvavusių tiriamųjų, metabolinio sindromo paplitimas siekė apie 30 proc., stebint nežymiai mažėjančią sindromo paplitimo tendenciją (4).

ŠKL vystymuisi didelę reikšmę turi rizikos veiksniai, kurie gali būti skirstomi į modifikuojamus ir nemodifikuojamus. Nemodifikuojami – vyriška lytis, amžius (moterų >50 m., vyrų >40 m.) ir

paveldimumas (5). Manoma, kad amžiaus skirtumas tarp lyčių yra dėl apsauginio estrogenų poveikio moterims, kuris mažėja po menopauzės. Teigiama, kad 60 m. moteriai ŠKL rizika yra panaši kaip 50 m. vyrui (6). Ankstyvos ŠKL anamnezė yra nustatoma, kai pirmos eilės giminaitis yra sirgęs ankstyva ŠKL (vyrams iki 45 m., moterims iki 55 m.). Šeimos anamnezės įvertinimas yra svarbus, nes atspindi paciento genetinius ir aplinkos ypatumus (5). Pagrindiniai modifikuojami rizikos veiksniai – dislipidemija, arterinė hipertenzija, cukrinis diabetas (CD), rūkymas ir nutukimas, ypač pilvinio tipo (5). Modifikuojami rizikos veiksniai yra atsakingi už daugiau nei 70 proc. visų kardiovaskulinių įvykių vidutinio amžiaus tiriamųjų grupėje (7).

Metabolinis sindromas - laikomas vienu pagrindinių ŠKL rizikos veiksnių. Jis diagnozuojamas, jei tiriamasis atitinka bent tris kriterijus iš penkių pagal Nacionalinės cholesterolio mokymo programos suaugusiųjų gydymo III programą (angl. *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel*, NCEP ATP III) (8): didelio tankio lipoproteinų cholesterolio (DTL-Ch) koncentracija $<1,03$ mmol/l vyrams ir $<1,29$ mmol/l moterims, arba tiriamasis vartoja lipidų kiekį mažinančius vaistus, trigliceridų (TG) koncentracija $\geq 1,7$ mmol/l, arba tiriamasis vartoja lipidų kiekį mažinančius vaistus, gliukozės koncentracija kraujo plazmoje nevalgius $\geq 5,6$ mmol/l, arba tiriamasis vartoja glikemiją mažinančius vaistus, juosmens apimtis ≥ 102 cm vyrams ir ≥ 88 cm moterims, sistolinis arterinis kraujo spaudimas (AKS) ≥ 130 mmHg arba diastolinis AKS ≥ 85 mmHg, arba tiriamasis vartoja AKS mažinančius vaistus. Metabolinis sindromas yra siejamas su organizmo uždegimine būkle, todėl kai kurie autoriai teigia, kad didelio jautrumo C-reaktyvusis baltymas (djCRB), vienas iš uždegimo rodiklių, taip pat galėtų būti įtrauktas į metabolinio sindromo kriterijus (9). Metabolinio sindromo patofiziologijoje nutukimas ir rezistencija insulinui yra pagrindiniai veiksniai, kurie sukelia sisteminių oksidacinį stresą bei uždegiminį atsaką ir taip palaiapsniui skatina aterosklerozės vystymąsi (8). DjCRB nežymiai didėja esant nuolatiniam, neišreikštam uždegimui, todėl jo ryšį su ŠKL ir metaboliniu sindromu siekiama iširti studijose. Mendelio randomizuotomis studijomis patvirtinta, kad didelės djCRB vertės yra siejamos su didesne koronarinio sindromo, smegenų kraujagyslių ligų rizika (10), taip pat su metaboliniu sindromu (11). Tačiau priežastinis ryšys tarp šių būklių ir djCRB nėra rastas ir manoma, kad djCRB gali būti laikomas tik prognostiniu rodikliu (10,11). Vis dėlto, *JUPITER* (angl. *Justification for the Use of Statin in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*) studijoje nustatyta, kad, net esant normaliai mažo tankio lipoproteinų cholesterolio (MTL-Ch) koncentracijai ir padidėjusiai djCRB koncentracijai, statinų vartojimas 47 proc. sumažina miokardo infarkto, insulto ir mirties nuo ŠKL riziką, taip parodant, kad visgi uždegimas turi svarbią reikšmę aterosklerozės vystymesi (12). Dėl šių priežasčių paskutiniaisiais metais didelę svarbą įgauna nauja sąvoka - su senėjimu susijęs uždegimas (angl. *inflammaging*), kuri apibūdinama kaip uždegiminės kilmės senėjimas, kuomet organizmas yra veikiamas sterilaus, lėtinio, nedidelio laipsnio

uždegimo. Ši koncepcija tampa atsakinga už ankstyvą ir pagreitėjusį senėjimą, kai paveikiamos kraujagyslės ir skatinamas ankstyvas jų standėjimas (13).

Kitas, taip pat itin svarbus ŠKL rizikos veiksnys – padidėjusi MTL-Ch koncentracija. 2017 ir 2020 m. Europos kardiologų draugija (EKD) publikavo bendrus nutarimus, kuriuose apžvelgiamos reikšmingiausios studijos ir pagrindžiama MTL-Ch reikšmė aterogeninės ŠKL vystymesi. Teigiama, kad MTL-Ch yra ne tik rizikos veiksnys, bet ir sukelia ŠKL tiesiogiai dalyvaudamas jos patofiziologiniuose mechanizmuose. Studijos rodo, kad MTL-Ch pasižymi priežastiniu ir kumuliaciniu poveikiu vertinant ŠKL riziką, be to, MTL-Ch koncentraciją ir ŠKL riziką sieja stipri tiesinė priklausomybė (14,15). Praktikoje MTL-Ch apskaičiuojamas naudojant *Friedewald* formulę – iš bendro cholesterolio (B-Ch) atimamas DTL-Ch ir rezultatas dauginamas iš TG vertės. Kadangi apskaičiavimui naudojama TG koncentracija, svarbu, kad tiriamasis atvyktų nevalgęs. Taip pat, šios formulės negalima naudoti pacientams su hipertrigliceridemija ir turintiems itin mažą MTL-Ch koncentraciją. Dėl šių priežasčių 2021 m. EKD išleistose ŠKL prevencijos gairėse pateikiamos naujos ŠKL rizikos skaičiuoklės, kuriose įtrauktas ne MTL-Ch, o nedidelio tankio lipoproteinų cholesterolis (ne-DTL-Ch). Jis apima visus kraujo plazmos lipoproteinus, savo sudėtyje turinčius apolipoproteino-B (apo-B) dalelę, lemiančią lipoproteinų aterogeniškumą. Ne-DTL-Ch labiau tinka pacientams sergantiems CD bei nepriklauso nuo TG koncentracijos. Teigiama, kad ne-DTL-Ch prognostinė vertė, nustatant ŠKL riziką, yra ne mažesnė nei MTL-Ch (5).

Kitų rizikos veiksnių svarba ŠKL vystymuisi taip pat įrodyta didelės apimties studijose, o jų svarba pabrėžiama EKD publikuotose ŠKL prevencijos gairėse (5). Atlikta metaanalizė, įtraukusi 102 studijas, parodė, kad CD yra atsakingas už du kartus padidėjusią riziką susirgti ŠKL, nepriklausomą nuo kitų rizikos veiksnių (16). Padidėjusį AKS ir ŠKL riziką sieja J formos kreivė (17). *Ettehad* su kolegomis (18) atlikę metaanalizę apskaičiavo, kad sumažinus sistolinį AKS 10 mmHg, didžiųjų kardiovaskulinių įvykių rizika mažėja 20 proc., koronarinės širdies ligos rizika - 17 proc., infarkto - 27 proc., o širdies nepakankamumo - 28 proc. Kitas reikšmingas rizikos veiksnys – rūkymas, atsakingas už 50 proc. išvengiamų mirčių. Metimas rūkyti yra laikoma pati geriausia prevencinė priemonė, labiausiai mažinanti ŠKL riziką (5). Asmenys, metę rūkyti iki 50 m. amžiaus, padidėjusią riziką sumažina perpus, o metimas iki 30 m. amžiaus – riziką sumažina beveik iki nerūkančiųjų asmenų lygio (19). Didelį kūno masės indeksą (KMI) ir pilvinį nutukimą su ŠKL rizika taip pat sieja stiprus ryšys. Kaip žinoma, riebalinis audinys atlieka ne tik kaupiamąją bet ir imuninę funkcijas, gali sekretuoti uždegimo žymenis. Esant visceraliniam nutukimui formuojasi uždegimas, kuris skatina rezistencijos insulinui vystymąsi (20). Pirminė arterinė hipertenzija (PAH) retai sutinkama kaip vienas veiksnys ir dažnai stebima kartu su dislipidemija ar rezistencija insulinui. Tokia metabolinių sutrikimų grupė itin didina ŠKL riziką (21). Šlapimo rūgšties koncentracijos padidėjimas kraujo serume taip pat susijęs su ŠKL (22) ir metaboliniu sindromu (23). Nors, esant fiziologinei šlapimo

rūgšties koncentracijai, ji veikia kaip antioksidantas (22), hiperurikemija skatina uždegiminių molekulių sintezę kepenyse (24). Padidėjusi šlapimo rūgšties koncentracija taip pat veikia ir kraujagyslių endotelį – slopinama azoto oksido (NO) gamyba endotelio ląstelėse, mažinamas jo aktyvumas ir tokiu būdu skatinamas kraujagyslių standėjimo procesas (22). Inkstų funkcijos sutrikimas taip pat siejamas su padidėjusia ŠKL rizika ir yra žinoma, kad didesnę riziką turi pacientai su mažesnėmis glomerulų filtracijos greičio (GFG) vertėmis (25). Mikroalbuminurija – nuolatinis padidėjęs albumino išsiskyrimas su šlapimu, laikomas vienu iš ankstyvų ŠKL požymių. Kaip susijusios mikroalbuminurija ir ŠKL tiksliai nėra žinoma, tačiau galvojama, kad mikroalbuminurija parodo ankstyvą endotelio pažeidimą bei atspindi ikiklinikinį kraujagyslių pažeidimą, kuris gali būti tiek inkstuose, tiek kituose organuose taikiniuose (26).

Visi šie rizikos veiksniai reikšmingai didina ŠKL, tačiau nėra žinoma, su kokiais laboratoriniais rodikliais jie turi didžiausią ryšį. Taigi, šio tiriamojo **darbo tikslas** įvertinti, ryšį tarp laboratorinių rodiklių ir rizikos veiksnių - amžiaus, lyties, paveldimumo, rūkymo, dislipidemijos, PAH, mikroalbuminurijos, CD, KMI, juosmens apimties ir antilipidinių bei antihipertenzinių vaistų vartojimo.

Tyrimo uždaviniai:

1. Įvertinti lipidogramos rodiklių ir rizikos veiksnių pasiskirstymą metaboliniu sindromu sergančių tiriamųjų populiacijoje;
2. Atlikti analitinį tyrimą ir įvertinti, kurie rizikos veiksniai yra susiję su laboratoriniais rodikliais;
3. Įvertinti antilipidinių vaistų vartojimo ir lipidogramos pokyčius 2012-2019 m. Lietuvoje darbingo amžiaus žmonių populiacijoje.

TIRIAMIEJI IR METODAI

Tiriamoji imtis

Šis retrospektyvinis pjūvinis analitinis tyrimas įtraukė pacientus, kurie 2012-2019 m. dalyvavo ŠKL programoje. Tiriamiesiems buvo nustatytas metabolinis sindromas arba CD ir jie buvo atsiųsti į Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Prevencinės kardiologijos poskyrį išsamiam ištyrimui. Programoje dalyvavo 40-55 m. amžiaus vyrai ir 50-65 m. amžiaus moterys, nesergantys ŠKL. Į šį tyrimą įtraukti 7457 tiriamieji, iš kurių 1567 asmenys buvo išbraukti dėl metabolinio sindromo kriterijų neatitikimo, 329 asmenys išbraukti dėl djCRB reikšmių viršijančių 10mg/l ir 7 asmenys dėl amžiaus, neatitinkančio įtraukimo kriterijų. Taigi, iš viso į studiją įtraukti 5554 tiriamieji (1 priedas). Leidimą Nr. 2019/3-1104-603 biomedicininiam tyrimui „Arterijų struktūrinių ir

funkcinių pokyčių ryšys su kardiovaskuliniais rizikos veiksniais bei įvykiais širdies ir kraujagyslių ligų prevencinėje programoje dalyvaujantiems didelės rizikos grupės pacientams“ atlikti išdavė Vilniaus regioninis biomedicininis tyrimų etikos komitetas (2 priedas).

Tyrimo eiga

Visi tyrimai ir matavimai buvo atliekami rytais patalpoje, kurios kambario temperatūra buvo 22-24°C, tiriamųjų paprašius atvykti nevalgčius, nevartojus alkoholio ir nerūkius bent 12 val. Tiriamųjų antropometriniai duomenys buvo gauti, matuojant ūgį, svorį bei juosmens apimtį. KMI apskaičiuotas pagal formulę $KMI = \text{svoris}/\text{ūgis}^2$ (kg/m²). Tiriamieji pagal KMI suskirstyti į tris grupes: normalus KMI (<25 kg/m²), antsvoris (25 - 30 kg/m²) ir nutukimas (≥30 kg/m²). Tiriamajam pasėdėjus bent 5 minutes ramybėje, matuotas AKS žasto arterijoje naudojant rankinį sfigomomanometrą ir pacientui tinkamą manžetę. Kraujo mėginiai paimti B-Ch, DTL-Ch, MTL-Ch, TG, alkio gliukozės plazmoje, serumo kreatinino bei djCRB koncentracijoms nustatyti. Ne-DTL-Ch buvo apskaičiuotas pagal formulę (Ne-DTL-Ch = B-Ch – DTL-Ch). Dislipidemija nustatyta jei tiriamasis atitiko bent vieną iš šių kriterijų: B-Ch koncentracija ≥5 mmol/l, MTL-Ch koncentracija ≥3 mmol/l, DTL-Ch koncentracija <1,03 mmol/l vyrams ar <1,29 mmol/l moterims, TG koncentracija ≥1,7 mmol/l. Šlapimo rūgšties koncentracija kraujo serume buvo nustatyta atsitiktinai atrinktiems 510 pacientų, kurie buvo tirti 2018 m. GFG apskaičiuotas pritaikius Létinės inkstų ligos epidemiologinio bendradarbiavimo (angl. *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*, CKD-EPI) formulę (27). Šlapimo analizė buvo atlikta siekiant apskaičiuoti albumino - kreatinino santykį šlapime. Mikroalbuminurija nustatyta, jei albumino koncentracija šlapime ≥20 mg/l arba albumino - kreatinino santykis šlapime ≥2,5 mg/mmol vyrams ir ≥3,5 mg/mmol moterims (28). Tiriamųjų buvo klausama, ar jų šeimoje yra buvę ankstyvos (<45 m. vyrams ir <55 m. moterims) ŠKL atvejų, ar tiriamieji serga CD, PAH, ar vartoja antilipidinius ar antihipertenzinius vaistus, taip pat ar rūko. Atsakymai į klausimus apie rūkymo įpročius buvo padalinti į dvi grupes: rūkantys (rūkantys šiuo metu) ir nerūkantys (niekada nerūkė ir metę rūkyti).

Statistinė analizė

Skaičiavimai buvo atlikti su statistinės analizės programomis *Rcommander 4.0.5* ir *jamovi 2.2.5*. Duomenys laikyti pasiskirstę pagal normalųjį skirstinį, jei kintamąjį vaizduojant grafiškai buvo gaunama varpo formos histograma. Kiekybiniai kintamieji, pasiskirstę pagal normalųjį skirstinį duomenų lentelėje pateikiami vidurkio ir standartinio nuokrypio pavidalu, o pasiskirstę ne pagal normalųjį skirstinį – kaip mediana ir interkvartilinis plotis. Aprašomajai statistikai gauti buvo naudojami *Welch two sample T* testas (duomenims pasiskirsčiusiems pagal normalųjį skirstinį) ir *Wilcoxon* testas (duomenims pasiskirsčiusiems ne pagal normalųjį skirstinį). Kategoriniai kintamieji

lentelėse pateikti procentine išraiška ir absoliučios vertės forma, juos lyginant naudotas *chi* kvadrato testas. Ryšiu tarp rizikos veiksnių ir laboratorinių rodiklių nustatyti pritaikyti daugialypės tiesinės regresijos modeliai. P reikšmė <0,05 laikyta statistiškai reikšminga.

REZULTATAI

Tyrimė dalyvavo 5554 asmenys, iš kurių 3112 moterys (56 proc.) ir 2442 vyrai (44 proc.). Aprašomosios statistikos rezultatai pateikiami 1 lentelėje. Tyrimė dalyvavusių moterų amžiaus vidurkis siekė 57 m., vyrų – 47 m. KMI vidurkis tirtoje populiacijoje – $31,8 \pm 4,1 \text{ kg/m}^2$, (vyrų grupėje $31,7 \pm 3,7 \text{ kg/m}^2$, moterų $31,9 \pm 4,4 \text{ kg/m}^2$). Antsvoris nustatytas 31 proc. asmenų, o nutukimas 65 proc. tiriamųjų. Statistiškai reikšmingai dažniau moterys sirgo CD bei turėjo teigiamą ankstyvos ŠKL anamnezę šeimoje. PAH buvo nustatyta didžiai daliai pacientų (93 proc.), vis dėlto, statistiškai reikšmingai dažniau moterims. Antilipidinius vaistus vartojo 15 proc. ištirtų asmenų, o antihipertenzinius - 22%, statistiškai reikšmingai dažniau taip pat moterys. Rūkančiųjų paplitimas siekė 24 proc. tirtoje populiacijoje ir dvigubai daugiau rūkančiųjų sudarė vyrai (35 proc. rūkančių vyrų ir 15 proc. rūkančių moterų). 11 proc. pacientų buvo nustatyta mikroalbuminurija, statistiškai reikšmingai dažniau vyrams (14 proc. ir 8 proc.). Be to, beveik visiems tiriamiesiems buvo nustatyta dislipidemija (97 proc. moterų ir 100 proc. vyrų).

Įvertinus laboratorinius rodiklius galima matyti, kad vyrams statistiškai reikšmingai dažniau nustatyta mažesnė DTL-Ch koncentracija, taip pat didesnė TG, gliukozės, šlapimo rūgšties, kreatinino koncentracija bei aukštesnis diastolinis AKS. Sistolinis AKS tarp grupių reikšmingai nesiskyrė. Moterys pasižymėjo didesnėmis B-Ch, MTL-Ch, ne-DTL-Ch vertėmis bei mažesniu GFG rodikliu. Uždegimo rodiklis djCRB taip pat nustatytas didesnis moterų grupėje.

1 lentelė. Pagrindinės tiriamųjų charakteristikos

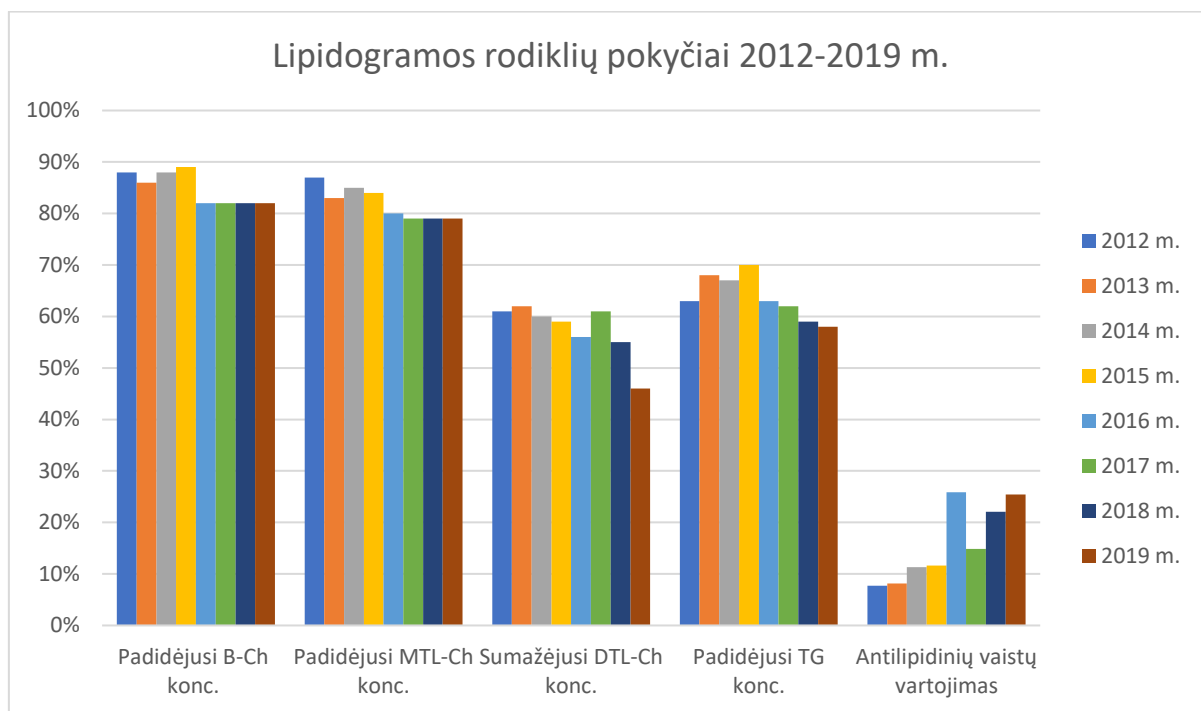
Kintamasis požymis	Visi tiriamieji (n=5554)	Moterys (n=3112)	Vyrai (n=2442)	p reikšmė
Rizikos veiksniai				
Amžius	53 (40; 64)	57 (50; 64)	47 (40; 54)	<0,001
Cukrinis diabetas	18 proc. (876)	19 proc. (530)	16 proc. (346)	0,002
Antilipidinių vaistų vartojimas	15 proc. (581)	17 proc. (377)	12 proc. (204)	<0,001
Antihipertenzinių vaistų vartojimas	22 proc. (1220)	25 proc. (780)	18 proc. (440)	<0,001
Ūgis, cm	170 (± 10)	163 (± 6)	179 (± 7)	<0,001
Svoris, kg	92,7 ($\pm 15,5$)	85,3 ($\pm 12,6$)	102,1 ($\pm 13,5$)	<0,001
KMI, kg/m²	31,8 ($\pm 4,1$)	31,9 ($\pm 4,4$)	31,7 ($\pm 3,7$)	<0,017

Antsvoris	31 proc. (1719)	30 proc. (949)	32 proc. (770)	<0,001
Nutukimas	65 proc. (3608)	64 proc. (2000)	66 proc. (1608)	<0,001
Juosmens apimtis, cm	105,5 (\pm 9,83)	102,6 (\pm 9,6)	109,2 (\pm 8,8)	<0,001
Sistolinis AKS, mmHg	140 (\pm 15)	141 (\pm 16)	141 (\pm 14)	0,268
Diastolinis AKS, mmHg	85 (\pm 11)	83 (\pm 10)	88 (\pm 10)	<0,001
Rūkymas	24 proc. (1308)	15 proc. (454)	35 proc. (854)	<0,001
Šeiminė anamnezė	38 proc. (1753)	41 proc. (1073)	33 proc. (680)	<0,001
PAH	93 proc. (4613)	94 proc. (2647)	90 proc. (1966)	<0,001
Mikroalbuminurija	11 proc. (603)	8 proc. (261)	14 proc. (342)	<0,001
Dislipidemija	98 proc. (5470)	97 proc. (3028)	100 proc. (2442)	<0,001
Laboratoriniai rodikliai				
B-Ch, mmol/l	6,37 (\pm 1,37)	6,5 (\pm 1,37)	6,2 (\pm 1,34)	<0,001
MTL-Ch, mmol/l	4,1 (\pm 1,16)	4,28 (\pm 1,18)	3,88 (\pm 1,1)	<0,001
DTL-Ch, mmol/l	1,17 (\pm 0,29)	1,27 (\pm 0,28)	1,05 (\pm 0,25)	<0,001
TG, mmol/l	2 (0,36; 70,94)	1,86 (0,36; 42,83)	2,25 (0,42; 70,94)	<0,001
Ne-DTL-Ch, mmol/l	5,19 (\pm 1,34)	5,23 (\pm 1,35)	5,15 (\pm 1,32)	0,019
Kreatininas, mmol/l	11,4 (\pm 6,01)	9,36 (\pm 4,92)	14,09 (\pm 6,23)	<0,001
GFG, ml/min	93,01 (\pm 11,78)	88,98 (\pm 10,43)	98,16 (\pm 11,4)	<0,001
Šlapimo rūgštis, μmol/l	364,34 (\pm 84,17)	331,7 (\pm 75,23)	410,43 (\pm 74,11)	<0,001
Glikemija nevalgius, mmol/l	6 (1,6; 24)	6 (1,6; 23,5)	6,1 (4,1; 24)	0,004
djCRB, mg/l	1,85 (0,1;10)	2 (0,1;10)	1,6 (0,1;10)	<0,001

Sutrupinimai: KMI – kūno masės indeksas, AKS – arterinis kraujo spaudimas, PAH – pirminė arterinė hipertenzija, B-Ch – bendras cholesterolis, MTL-Ch – mažo tankio lipoproteinų cholesterolis, DTL-Ch – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis, ne-DTL-Ch – nedidelio tankio lipoproteinų cholesterolis, GFG – glomerulų filtracijos greitis, djCRB – didelio jautrumo C-reaktyvusis baltymas.

Siekiant įvertinti antilipidinių vaistų skyrimo pokyčius 2012-2019 m. bei jų poveikį kraujo plazmos lipidams, apskaičiuota procentinė dalis pacientų, kiekvienais metais turėjusių padidėjusias B-Ch, MTL-Ch bei TG koncentracijas ir sumažėjusią DTL-Ch koncentraciją. Rezultatai pateikiami **1 paveiksle**. Tyrimo laikotarpiu stebimas daugiau nei 3 kartus padidėjęs antilipidinių vaistų vartojimas tirtoje populiacijoje (2012 m. antilipidinius vaistus vartojo 8 proc. visų tiriamųjų, o 2019 m. – 25

proc.). Taip pat matoma, kad metaboliniu sindromu sergantiems pacientams dažniausiai nustatoma padidėjusi B-Ch ir MTL-Ch koncentracija, o rečiausiai - sumažėjusi DTL-Ch koncentracija. Tyrimo metu matoma teigiama lipidogramos rodiklių dinamika - reikšmingai mažėjo pacientų, turinčių padidėjusias B-Ch, MTL-Ch ir TG vertes bei sumažėjusią DTL-Ch koncentraciją. Reikšmingiausi lipidogramos pokyčiai stebimi nuo 2016 m., kai per metus antilipidinių vaistų vartojimas padidėjo daugiau nei du kartus.



1 paveikslas. Kraujo plazmos lipidų ir antilipidinių vaistų vartojimo pokyčiai 2012-2019 m. Rodiklių koncentracijos laikomos padidėjusiomis, kai B-Ch koncentracija ≥ 5 mmol/l, MTL-Ch koncentracija ≥ 3 mmol/l, DTL-Ch koncentracija $< 1,03$ mmol/l vyrams ar $< 1,29$ mmol/l moterims, TG koncentracija $\geq 1,7$ mmol/l. Sutrumpinimai: B-Ch – bendras cholesterolis, MTL-Ch – mažo tankio lipoproteinų cholesterolis, DTL-Ch – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis, TG – trigliceridai, konc. - koncentracija.

Siekiant įvertinti, kokią reikšmę laboratoriniams rodikliams (B-Ch, MTL-Ch, ne-DTL-Ch, DTL-Ch, TG, alkio glikemijai, djCRB, šlapimo rūgšties koncentracijai ir GFG rodikliui) turi rizikos veiksniai (lytis, šeiminė anamnezė, amžius, rūkymas, juosmens apimtis, KMI, sistolinis ir diastolinis AKS, PAH, CD, mikroalbuminurija ir antihipertenzinių bei antilipidinių vaistų vartojimas) pritaikyti daugialypės tiesinės regresijos modeliai (pateikiami **prieduose 3-11**).

B-Ch koncentracijai įtaką turėjo moteriška lytis ($\beta=0,29$, $p<0,001$) ir rūkymas ($\beta=0,18$, $p<0,001$), diastolinis AKS ($\beta=0,13$, $p<0,001$). Panašūs rezultatai gauti analizėje priklausomais kriterijais pasirinkus MTL-Ch ir ne-DTL-Ch. Be to, antihipertenzinių vaistų vartojimas buvo susijęs su mažesne

ne-DTL-Ch koncentracija ($\beta=-0,11$, $p=0,004$), o CD ir juosmens apimtis pasižymėjo neigiamu ryšiu tiek su B-Ch, tiek su MTL-Ch, tiek su ne-DTL-Ch (**Priedai 3-5**).

DTL-Ch koncentracijai reikšmingą įtaką turėjo nutukimas ($\beta=-0,3$, $p<0,001$), didesnė juosmens apimtis ($\beta=-0,08$, $p<0,001$). Palankūs veiksniai DTL-Ch koncentracijai – moteriška lytis ($\beta=0,57$, $p<0,001$) ir antihipertenzinių vaistų vartojimas ($\beta=0,16$, $p<0,001$) (**Priedas 6**).

Didesnė TG koncentracija stebėta pas tiriamuosius su mikroalbuminurija ($\beta=0,27$, $p<0,001$), CD ($\beta=0,12$, $p=0,007$), taip pat pas rūkančius ($\beta=0,19$, $p<0,001$) ir turinčius aukštesnę diastolinį AKS ($\beta=0,08$, $p<0,001$). Amžių ir TG koncentraciją siejo neigiamas ryšys ($\beta=-0,13$, $p<0,001$) (**Priedas 7**).

Didesnei gliukozės koncentracijai plazmoje įtakos turėjo mikroalbuminurija ($\beta=0,53$, $p<0,001$), vyriška lytis ($\beta=0,21$, $p<0,001$), amžius ($\beta=0,11$, $p<0,001$) ir didesnė juosmens apimtis ($\beta=0,08$, $p<0,001$). Sistolinis AKS pasižymėjo teigiamu ryšiu su gliukozės koncentracija ($\beta=0,1$, $p<0,001$), o diastolinis AKS – neigiamu ($\beta=-0,07$, $p=0,003$) (**Priedas 8**).

Reikšmingas ryšys stebėtas tarp dj-CRB koncentracijos ir moteriškos lyties ($\beta=0,39$, $p<0,01$), juosmens apimties ($\beta=0,21$, $p<0,001$), nutukimo ($\beta=0,2$, $p=0,04$). Kiti djCRB koncentracijai reikšmingi rodikliai – rūkymas ($\beta=0,14$, $p<0,001$), mikroalbuminurija ($\beta=0,11$, $p=0,039$) ir diastolinis AKS ($\beta=0,05$, $p=0,043$). Antilipidinius vaistus vartojantys tiriamieji pasižymėjo reikšmingai mažesnėmis djCRB koncentracijomis ($\beta=-0,13$, $p=0,006$) (**Priedas 9**).

Taip pat rastas ryšys tarp šlapimo rūgšties koncentracijos ir vyriškos lyties ($\beta=0,68$, $p<0,001$), juosmens apimties ($\beta=0,22$, $p<0,001$) bei diastolinio AKS ($\beta=0,15$, $p=0,02$). Esant šeiminei anamnezei, šlapimo rūgšties koncentracija buvo reikšmingai mažesnė ($\beta=-0,2$, $p=0,036$) (**Priedas 10**).

GFG rodiklis ryšį turėjo tik su amžiumi ($\beta=-0,44$, $p<0,001$) ir rūkymu ($\beta=0,26$, $p<0,001$). Kiti rizikos veiksniai šiam rodikliui įtakos neturėjo (**Priedas 11**).

APTARIMAS

Lipidemijos ir antilipidinių vaistų vartojimo paplitimas ir pokyčiai 2012-2019 metais

Šiame tyrime analizuota Lietuvos vidutinio amžiaus asmenų populiacija su metaboliniu sindromu. Beveik visiems tiriamiesiems nustatyta dislipidemija. Vis dėlto, tiriamųjų dislipidemijos profilis nėra būdingas metaboliniui sindromui pagal jo apibrėžimą. Pagal NCEP ATP III kriterijus pacientams su metaboliniu sindromu turėtų būti nustatomos padidėjusios TG ir sumažėjusios DTL-Ch vertės, tačiau MTL-Ch turėtų išlikti nepadidėjęs ar padidėjęs nežymiai (29). Taip pat galėtų būti padidėjusi mažų ir tankių MTL-Ch bei apoB koncentracija (30). Tokio tipo dislipidemija vadinama aterogenine ir yra būdinga CD bei metaboliniu sindromu sergantiems pacientams (31). Visgi, Lietuvos populiacijoje

pacientams su metaboliniu sindromu nustatomos didelės MTL-Ch ir TG vertės, o DTL-Ch įprastai yra ties apatine normos riba abejose lyčių grupėse. Toks pats, Lietuvos darbingo amžiaus žmonių populiacijai būdingas, dislipidemijos profilis aprašomas ir E. Rinkūnienės daktaro disertacijoje (32). Vertinant lipidogramą, taip pat reikšmingai atsispindi ir lyčių skirtumai. Mažesnė DTL-Ch ir didesnė TG koncentracija nustatytos vyrų grupėje, o B-Ch, MTL-Ch ir ne-DTL-Ch didesnė koncentracija - moterų grupėje. Lipidemijos skirtumai tarp lyčių yra laikomi fiziologiniais dėl hormonų, ypač estrogenų, poveikio. Moterims po menopauzės, mažėjant estrogenų kiekiui ir vykstant riebalinio audinio persiskirstymui iš poodinio sluoksnio į visceralinį, didėja ŠKL rizika. Visceralinis riebalų kaupimas skatina didesnę riebalų rūgščių patekimą į kepenis, kur riebalų rūgštys yra panaudojamos lipoproteinų apykaitoje. Be to, moterų organizmas, siekdamas apsisaugoti nuo per didelės riebalų rūgščių koncentracijos kepenyse, sintetina TG gausenius labai mažo tankio lipoproteinus, todėl įprastai moterims nustatomos mažesnės TG vertės nei vyrams, tačiau didesnės B-Ch ir MTL-Ch koncentracijos (33).

Lipidemijos pokyčiai Lietuvoje yra tirti keliose didelės apimties studijoje. Viena pirmųjų – V. Ramažauskienės daktaro disertacija. Tyrime, įtraukusiame bendrą Lietuvos populiaciją ir atliktame 1987-2007 m., hipercholesterolemijos paplitimas 1987 m. siekė 83,5 proc. moterų grupėje ir 86,1 proc. vyrų grupėje. Iki 2007 m. buvo stebimas gerėjantis lipidogramos profilis, išskyrus nustatytą augančią TG koncentracijos kreivę (34). 2009-2018 m. E. Rinkūnienės daktaro disertacijoje tirta pacientų grupė, priskirtina didelei kardiovaskulinei rizikos grupei. Šioje populiacijoje dislipidemijos paplitimas mažėjo nuo 90,85 proc. iki 89,57 proc. moterų grupėje ir nuo 86,33 proc. iki 83,99 proc. vyrų grupėje (2009 m. ir 2018 m., atitinkamai) (32). Šiame tyrime, kuriame vertinta lipidogramos rodiklių kaita 2012-2019 m. metaboliniu sindromu sergančių pacientų populiacijoje, dislipidemijos paplitimas visais tyrimo metais siekė beveik 100 proc. Tačiau, vertinant atskirus lipidogramos rodiklius, stebima aiškiai gerėjanti tendencija – augo pacientų skaičius, kurie turėjo normalias B-Ch, MTL-Ch, DTL-Ch ar TG vertes. Tam įtakos turėjo daugiau nei trigubai padidėjęs antilipidinių vaistų vartojimas, kurio ryškiausias augimas stebėtas 2016 m. Tokiam antilipidinių vaistų vartojimo pokyčiui didžiausią įtaką galėjo turėti 2015 m. pabaigoje įvykdytas Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministro įsakymo „Dėl kompensuojamųjų vaistų sąrašų patvirtinimo“ pakeitimas. Nuo tada išplėstos kompensuojamųjų statinų skyrimo indikacijos bei suteikta teisė statinus išrašyti šeimos gydytojams, esant lipoproteinų apykaitos sutrikimams (35). Tačiau, kodėl 2017 m. antilipidinių vaistų vartojimas nukrito 11 proc. tirtoje populiacijoje, lieka neaišku. Visgi, nors ir stebint augantį antilipidinių vaistų vartojimą ir lipidogramos rodiklių rezultatų gerėjimą 2012-2019 m., dislipidemija vis dar nustatoma beveik kiekvienam pacientui, sergančiam metaboliniu sindromu. Taigi, galima teigti, kad dislipidemijos korekcija nėra pakankama ir reikėtų siekti geresnės jos kontrolės metaboliniu sindromu sergančių asmenų grupėje Lietuvoje.

Rizikos veiksnių reikšmė laboratoriniams rodikliams

Rizikos veiksniai ir lipidogramos rodikliai

Šiame tyrime didelei daliai tiriamųjų yra nustatytas lipidų apykaitos sutrikimas, kuriam didelę įtaką turi rizikos veiksniai. Literatūroje minimi labiausiai lipidų profilį veikiantys veiksniai – mitybos įpročiai, fizinis aktyvumas, antsvoris. MTL-Ch vertes labiausiai didina sočiosios riebalų rūgštys ir trans riebalų rūgštys (6). Nustatyta, kad itin perdirbtų maisto produktų (angl. *ultra-processed foods*) vartojimas 39 proc. didina antsvorio riziką, 102 proc. mažina DTL-Ch koncentraciją bei 79 proc. didina metabolinio sindromo atsiradimo riziką (36). Žinoma, kad antsvoris labiausiai didina TG, labai mažo tankio lipoproteinų cholesterolio, ne-DTL-Ch koncentracijas, taip pat mažina DTL-Ch koncentraciją (37). Nors svorio metimas reikšmingai mažina ŠKL riziką, tačiau didelės įtakos pačiai lipidogramai nedaro. Apskaičiuota, kad svorio sumažėjimas 10 kilogramų MTL-Ch koncentraciją sumažintų tik 0,2 mmol/l. Tačiau stebima, kad jis reikšmingiau veikia TG ir DTL-Ch koncentracijas, greičiausiai mažindamas rezistenciją insulinui (6). 2020 m. atliktoje metaanalizėje matyti, kad fizinis aktyvumas ir sveiko gyvenimo būdo laikymasis labiausiai veikia KMI, juosmens apimtį, kraujo spaudimą, jautrumą insulinui ir DTL-Ch koncentraciją, reikšmingos įtakos neturėdamas kitiems lipidogramos rodikliams (38). Nors šiame tyrime pacientų fizinis aktyvumas ir mitybos įpročiai nevertinti, tačiau matuota jų juosmens apimtis bei apskaičiuotas KMI. Metabolinio sindromo pacientų populiacijoje KMI vidurkis siekia beveik 32 kg/m², didelė dalis tiriamųjų turi antsvorį ar yra nutukę. Visgi, tik labai nestiprią įtaką KMI ir nutukimas darė DTL-Ch koncentracijai. Kitiems lipidogramos rodikliams KMI įtakos neturėjo, o juosmens apimtis netgi pasižymėjo neigiamu ryšiu su kai kuriais lipidogramos rodikliais, galimai dėl to, kad didelė dalis tiriamųjų turėjo antsvorį ar buvo nutukę. Panašiai tyrime pastebėjo ir *Shamai* su kolegomis (39), lygindami grupes KMI ≤30 kg/m² ir >30 kg/m². Ryšys tarp grupių pastebėtas tik su TG ir DTL-Ch, bet ne su MTL-Ch.

Šiame tyrime nustatyta, kad rūkymas yra vienas iš pagrindinių rizikos veiksnių, didinančių B-Ch, MTL-Ch, ne-DTL-Ch bei TG koncentraciją. Japonų studija, įtraukusi virš 34000 tiriamųjų nustatė, kad rūkymas yra susijęs su mažų ir tankių MTL-Ch, TG ir DTL-Ch koncentracija, nepriklausomai nuo kitų rizikos veiksnių. Taip pat, kad metusių rūkyti tiriamųjų grupėje stebimi geresni TG ir DTL-Ch rodikliai nei rūkančiųjų grupėje (40). Literatūroje, visgi, dažniau aprašoma, kad rūkymas didžiausią poveikį turi DTL-Ch koncentracijai ir tokiu būdu skatina aterogeninės dislipidemijos vystymąsi (41). Šiame tyrime tiriamieji nebuvo išskirstyti pagal lytį ir galimai dėl šios priežasties nepavyko rasti ryšio tarp rūkymo ir DTL-Ch koncentracijos.

Rastas ryšys tarp diastolinio AKS ir B-Ch, MTL-Ch, ne-DTL-Ch bei trigliceridų koncentracijos galėtų būti paaiškintas dislipidemijos skatinama kraujagyslių endotelio pažeida bei NO aktyvumo endotelio ląstelėse sumažėjimu (42). Žinoma, kad dislipidemija ir kartu esantis padidėjęs AKS skatina

kraujagyslių standėjimo procesą ir itin didina ŠKL riziką (43), o antilipidinių vaistų vartojimas ne tik koreguoja lipidų profilį, bet ir mažina AKS, mažindamas arterijų standumą (44).

Rizikos veiksniai ir gliukozė nevalgius

Rezistencija insulinui ir dėl to didėjanti gliukozės koncentracija – vienas iš metabolinio sindromo kriterijų, taip pat reikšmingai didinančių ŠKL riziką. Šiame tyrime stipriausias ryšys stebėtas tarp mikroalbuminurijos, parodančios ankstyvą inkstų pažeidimą, ir gliukozės koncentracijos. Nyderlanduose atliktoje studijoje, įtraukusioje virš 6000 tiriamųjų, prediabeto ir naujai diagnozuoto diabeto grupėse mikroalbuminurija buvo reikšmingai dažnesnė nei normoglikemijos grupėje (45). Gliukozės koncentracija plazmoje taip pat pasižymi ryšiu su vyriška lytimi, galimai dėl esančio lytinių hormonų skirtumo tarp lyčių (46). Taip pat reikšmingas ryšys rastas ir su amžiumi – greičiausiai dėl su amžiumi mažėjančiu fiziniu aktyvumu bei mažėjančia skeleto raumenų mase, kuri įprastai sunaudoja iki 15 proc. gliukozės, jai esant įprastos koncentracijos, ir net iki 85 proc., kai gliukozės koncentracija plazmoje staigiai pakyla (47).

Rizikos veiksniai ir CRB

Šiame tyrime rasta, kad djCRB sieja ryšys su dauguma rizikos veiksnių – dislipidemija, KMI, juosmens apimtimi, rūkymu, diastoliniu AKS, moteriška lytimi ir antilipidinių vaistų nevartojimu. Didesnė, tačiau terapiniame intervale išliekanti, djCRB koncentracija yra siejama su lėtiniu ir steriliu uždegimu organizme. Tokio pobūdžio uždegimas būdingas metaboliniam sindromui ir jis didina ŠKL riziką, tačiau pagal 2021 m. EKD gaires, nepakanka tyrimų patvirtinti, kad djCRB turėtų gerą prognostinę vertę rizikai vertinti ir prevenciniam gydymui pradėti (5). Visgi, metaanalizė yra patvirtinta, kad djCRB sieja ryšys su koronariniu sindromu, išeminiu insultu. Taip pat rasta, kad yra asociacija tarp djCRB ir tam tikrų ŠKL rizikos veiksnių - sistolinio AKS, KMI, ne-DTL-Ch bei TG. Be to, minimoje metaanalizėje djCRB koncentracija buvo didesnė moterų, rūkančių asmenų, CD sergančių asmenų grupėse (48). Teigiamas antilipidinių vaistų poveikis djCRB koncentracijai yra taip pat žinomas iš atliktos didelės apimties *JUPITER* studijos. Šiame tyrime tirta, kaip 20 mg rozuvastatino veikia kardiovaskulinių įvykių dažnį, kai vaistas yra skiriamas ne dėl padidėjusios MTL-Ch koncentracijos, o dėl djCRB viršijančios 2 mg/l. Gauti rezultatai po 1,9 metų parodė, kad toks gydymas kraujagyslinių įvykių riziką mažina 44 proc., miokardo infarkto 54 proc. ir bendrą mirtingumą 20 proc. (12). Šiame tyrime kardiovaskulinės išeitys nebuvo tirtos, tačiau galima teigti, kad antilipidinių vaistų vartojimas, iš kurių dažniausiai skiriami statinai, reikšmingai mažina djCRB koncentraciją, o djCRB turi ryšį su dauguma laboratorinių rodiklių.

Rizikos veiksniai ir šlapimo rūgštis

Asimptomis šlapimo rūgšties koncentracijos padidėjimas yra siejamas su metaboliniu sindromu, CD, hipertenzija ir lėtine inkstų liga (22). Taip pat hiperurikemija skatina uždegiminį atsaką, oksidacinį stresą, rezistenciją insulinui bei endotelio disfunkciją (49). Šiame tyrime atsitiktinai atrinktai pacientų grupei buvo nustatyta šlapimo rūgšties koncentracija, siekiant išsiaiškinti jos ryšį su ŠKL rizikos veiksniais. Ryšys rastas su vyriška lytimi, didesne juosmens apimtimi ir aukštesniu diastoliniu AKS. Moterys, dėl estrogenų urikozurinio efekto, įprastai turi mažesnę šlapimo rūgšties koncentraciją nei vyrai, tačiau atliktuose tyrimuose matyti, kad būtent moterų grupėje ir yra stebimas stipresnis ryšys tarp hiperurikemijos ir kardiovaskulinių įvykių (50). Padidėjęs KMI yra laikomas nepriklausomu hiperurikemijos rizikos veiksniu ir vyrams, ir moterims po menopauzės, tačiau juosmens apimties reikšmė šlapimo rūgšties koncentracijai įvairiuose literatūros šaltiniuose išlieka nepastovi (51). Manoma, kad taip gali būti dėl įtrauktų tiriamųjų skirtumo, nes šlapimo rūgšties koncentracijai įtaką gali turėti įvairūs aspektai - vartojami maisto produktai (52), rezistencija insulinui, inkstų funkcijos sutrikimas (53) ir kiti. Šiame tyrime gauti rezultatai yra panašūs kaip ir *Ishizaka* ir kolegų (51) aprašytame klinikiniame tyrime - šlapimo rūgšties koncentraciją ir KMI sieja ryšys, tačiau juosmens apimtis šlapimo koncentracijai įtakos neturi.

Rizikos veiksniai ir GFG

Šiame tyrime rasta, kad rūkymas turi įtakos GFG rodikliui, priklausomai nuo tiriamojo amžiaus ir būtent amžius yra svarbiausias GFG rizikos veiksnys. Tai, kad rūkančiųjų GFG rodiklis didesnis galėtų būti paaiškinta tuo, kad rūkantieji asmenys, įtraukti į šį tyrimą, buvo jaunesni, o GFG rodiklis tiesiogiai priklauso nuo tiriamojo amžiaus. Nors literatūroje yra sutinkama publikacijų, kuriose taip pat gautas ryšys, kad rūkymas yra susijęs su didesnėmis GFG vertėmis, jose rūkančiųjų imtis taip pat yra jaunesnė (54). Visgi, rūkymas yra priskiriamas prie nepriklausomų lėtinės inkstų ligos rizikos veiksnių (55), nes skatina endotelio ląstelių pažeidimą, jų pralaidumo didėjimą, taip pat rezistencijos insulinui vystymąsi (56). Šiame tyrime nerastas ryšys tarp mikroalbuminurijos ir GFG rodiklio, tačiau žinoma, kad kartu mikroalbuminurija ir sumažėjęs GFG turi sinerginį poveikį ŠKL rizikai (57). 2019 metais atlikta metaanalizė parodė, kad padidėjęs KMI, juosmens apimtis ir juosmens apimties – ūgio santykis taip pat yra nepriklausomi rizikos veiksniai GFG rodikliui (58). Vis dėlto, šiame tyrime nebuvo rastas ryšys ir tarp GFG bei padidėjusio KMI ar juosmens apimties, galimai dėl to, kad didžioji dalis pacientų turėjo padidėjusius KMI ir juosmens apimtį. L. Rimševičiaus disertacijoje (28), kaip ir šiame tyrime, GFG rodikliui, apskaičiuotam pagal CKD-EPI formulę, įtakos KMI taip pat nedarė. Daktaro disertacijoje reikšmingas skirtumas rastas tik lyginant grupes KMI <30 kg/m² ir >30 kg/m². Minimame tyrime didžioji dalis tiriamųjų taip pat turėjo antsvorį ar nutukimą.

IŠVADOS

1. Įvertintas lipidogramos rodiklių ir rizikos veiksnių pasiskirstymas Lietuvos vidutinio amžiaus asmenų populiacijoje su metaboliniu sindromu:
 - a. Tiroje populiacijoje dažniausiai buvo stebima padidėjusi bendro cholesterolio ir mažo tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracija, rečiausiai - sumažėjusi didelio tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracija.
 - b. Nustatyti labiausiai paplitę rizikos veiksniai – dislipidemija, pirminė arterinė hipertenzija, nutukimas, paveldimumas ir, išskirtinai vyrų grupei - rūkymas.
2. Įvertintas rizikos veiksnių ryšys su laboratoriniais rodikliais:
 - a. Tyrime nustatyta, kad bendro cholesterolio, mažo tankio lipoproteinų cholesterolio, nedidelio tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracijoms didžiausią įtaką turėjo rūkymas, moteriška lytis ir diastolinis arterinis kraujo spaudimas. Maža didelio tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracija reikšmingai susijusi su nutukimu, o didelei trigliceridų koncentracijai įtaką darė rūkymas bei sergamumas mikroalbuminurija ar cukriniu diabetu.
 - b. Daugiausiai rizikos veiksnių buvo susiję su didelio jautrumo C-reaktyviuoju baltymu. Didesnė baltymo koncentracija siejama su didesne juosmens apimtimi, nutukimu, rūkymu, o antilipidinių vaistų vartojimas buvo susijęs su mažesne didelio jautrumo C-reaktyviojo baltymo koncentracija.
 - c. Didesnė gliukozės koncentracija būdinga mikroalbuminuriją turintiems asmenims. Šlapimo rūgšties koncentracija turėjo ryšį su juosmens apimtimi ir diastoliniu arteriniu kraujo spaudimu, o didesnis glomerulų filtracijos greitis buvo stebimas pas rūkančius tiriamuosius, priklausomai nuo jų amžiaus.
3. Tiroje populiacijoje 2012-2019 metų laikotarpyje stebėtas tris kartus išaugęs antilipidinių vaistų vartojimas ir reikšmingai teigiama lipidogramos rodiklių dinamika. Sumažėjo tiriamųjų, turinčių padidėjusias bendro cholesterolio, mažo tankio lipoproteinų cholesterolio, trigliceridų koncentracijas ir padaugėjo asmenų, turinčių normalią didelio tankio lipoproteinų cholesterolio koncentraciją. Visgi, tiroje, asmenų su metaboliniu sindromu, populiacijoje dislipidemijos paplitimas išliko didelis, o antilipidinių vaistų vartojimas nepakankamas.

PASIŪLYMAI

Norint užtikrinti efektyvią širdies ir kraujagyslių ligų prevenciją, itin svarbu didelį dėmesį skirti rizikos veiksnių korekcijai. Šio tyrimo metu išsiaiškinta, kad rūkymas ir aukštas diastolinis arterinis kraujo spaudimas yra pagrindiniai rizikos veiksniai, susiję su lipidogramos rodiklių neigiama dinamika, todėl reikėtų rūkančius pacientus skatinti mesti rūkyti bei suteikti jiems reikiamą informaciją ir pagalbą. Pirminės sveikatos priežiūros centrai taip pat turėtų taikyti griežtesnę hipertenzijos kontrolę, nes dislipidemija kartu su hipertenzija itin didina širdies ir kraujagyslių ligų riziką. Nutukimo korekcija yra ypač svarbi, siekiant palaikyti normalią didelio tankio lipoproteinų cholesterolio koncentraciją, taip pat, C-reaktyvaus baltymo koncentraciją, rodančią lėtinį, nedidelio laipsnio uždegimą organizme, vedantį prie ankstyvo kraujagyslių senėjimo.

Nors tyrimo metu antilipidinių vaistų vartojimas padidėjo tris kartus, dislipidemijos korekcija liko nepakankama, vertinant metaboliniu sindromu sergančiųjų žmonių grupę. Taigi, didesnis dėmesys turėtų būti skirtas siekiant išsiaiškinti antilipidinių vaistų svarbą pacientams, atkreipiant dėmesį į tai, kad statinų vartojimas reikšmingai mažina lėtinio uždegimo procesą ir mažina mirties nuo širdies ir kraujagyslių ligos tikimybę.

LITERATŪRA

1. LR SAM Higienos instituto Sveikatos informacijos centras. Mirties priežastys 2020. 2021 m.; Adresas: https://www.hi.lt/uploads/pdf/leidiniai/Statistikos/Mirties_priezastys/Mirties_priezastys_2020.pdf
2. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2017 m. rugpjūčio;11(8):215–25.
3. V-913 Dėl Asmenų, priskirtinų širdies ir kraujagyslių ligų didelės rizikos grupei, atrankos ir prevenci... [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2022 m. vasario 2 d.]. Adresas: <https://e-seimas.lrs.lt/portal/legalAct/lt/TAD/TAIS.267675/asr>
4. Laucevičius A, Rinkūnienė E, Kasiulevičius V, Jatužis D, Petrulionienė Ž, Ryliškytė L, ir kt. Didelės kardiovaskulinės rizikos pirminės prevencijos strategija Lietuvoje: “Asmenų, priskirtinų širdies ir kraujagyslių ligų didelės rizikos grupei, atrankos ir prevencijos priemonių finansavimo programa” - pagrindiniai 2006-2017 metų rezultatai: [mokymo priemonė]. Vilnius: UAB “Vaistų žinios”; 2018. 36 p.
5. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice | *European Heart Journal* | Oxford Academic [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2022 m. balandžio 7 d.]. Adresas: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/34/3227/6358713?login=false>
6. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk | *European Heart Journal* | Oxford Academic [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2022 m. balandžio 24 d.]. Adresas: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/1/111/5556353?login=true>
7. Yusuf S, Joseph P, Rangarajan S, Islam S, Mentz A, Hystad P, ir kt. Modifiable risk factors, cardiovascular disease and mortality in 155,722 individuals from 21 high-, middle-, and low-income countries. *Lancet.* 2020 m. kovo 7 d.;395(10226):795–808.

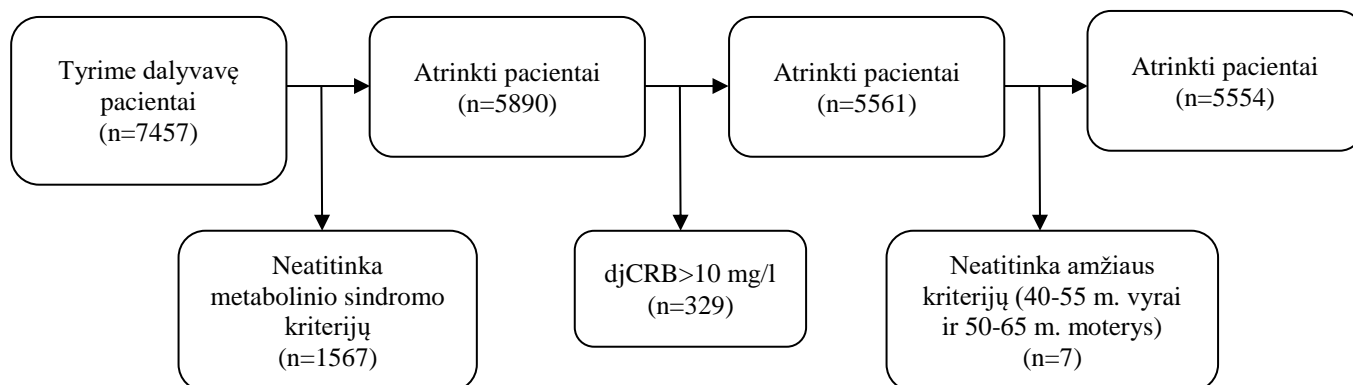
8. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech.* 2009 m.;2(5–6):231–7.
9. Devaraj S, Siegel D, Jialal I. Statin Therapy in Metabolic Syndrome and Hypertension Post-JUPITER: What is the Value of CRP? *Curr Atheroscler Rep.* 2011 m.;13(1):31–42.
10. Zacho J, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, Grande P, Sillesen H, Nordestgaard BG. Genetically Elevated C-Reactive Protein and Ischemic Vascular Disease. *N Engl J Med.* 2008 m. spalio 30 d.;359(18):1897–908.
11. Timpson NJ, Lawlor DA, Harbord RM, Gaunt TR, Day IN, Palmer LJ, ir kt. C-reactive protein and its role in metabolic syndrome: mendelian randomisation study. *The Lancet.* 2005 m. gruodžio 3 d.;366(9501):1954–9.
12. Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, Libby P, Glynn RJ. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. *The Lancet.* 2012 m. rugpjūčio 11 d.;380(9841):565–71.
13. Franceschi C, Garagnani P, Parini P, Giuliani C, Santoro A. Inflammaging: a new immune–metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat Rev Endocrinol.* 2018 m. spalio;14(10):576–90.
14. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, ir kt. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 2017 m. rugpjūčio 21 d.;38(32):2459–72.
15. Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, Packard CJ, Bentzon JF, Binder CJ, ir kt. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 2020 m. birželio 21 d.;41(24):2313–30.
16. The Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet.* 2010 m. birželio 26 d.;375(9733):2215–22.
17. Bundy JD, Li C, Stuchlik P, Bu X, Kelly TN, Mills KT, ir kt. Systolic Blood Pressure Reduction and Risk of Cardiovascular Disease and Mortality. *JAMA Cardiol.* 2017 m. liepos;2(7):775–81.
18. Etehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, ir kt. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet.* 2016 m. kovo 5 d.;387(10022):957–67.
19. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ.* 2004 m. birželio 24 d.;328(7455):1519.
20. The Emerging Risk Factors Collaboration. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. *Lancet.* 2011 m. kovo 11 d.;377(9784):1085–95.
21. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension | *European Heart Journal* | Oxford Academic [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2022 m. balandžio 14 d.]. Adresas: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/33/3021/5079119>
22. Albu A, Para I, Porojan M. Uric Acid and Arterial Stiffness. *Ther Clin Risk Manag.* 2020 m. sausio 28 d.;16:39–54.
23. Ali N, Miah R, Hasan M, Barman Z, Mou AD, Hafsa JM, ir kt. Association between serum uric acid and metabolic syndrome: a cross-sectional study in Bangladeshi adults. *Sci Rep.* 2020 m. gegužės 12 d.;10(1):7841.
24. Spiga R, Marini MA, Mancuso E, Di Fatta C, Fuoco A, Perticone F, ir kt. Uric Acid Is Associated With Inflammatory Biomarkers and Induces Inflammation Via Activating the NF-κB Signaling Pathway in HepG2 Cells. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2017 m. birželio 1 d.;37(6):1241–9.
25. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C yuan. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. *N Engl J Med.* 2004 m. rugsėjo 23 d.;351(13):1296–305.

26. Weir MR. Microalbuminuria and Cardiovascular Disease. *CJASN*. 2007 m. gegužės 1 d.;2(3):581–90.
27. Rác O, Lepej J, Fodor B, Lepejová K, Jarčuška P, Kováčová A, ir kt. Pitfalls in the Measurements and Assessment of Glomerular Filtration Rate and How to Escape them. *EJIFCC*. 2012 m. liepos;23(2):33–40.
28. Rimševičius L. Ankstyvas inkstų pažeidimas ir jo sąsajos su širdies ir kraujagyslių rizikos veiksniais tarp asmenų, kuriems nustatyta padidinta kardiovaskulinė rizika. Vilnius: Vilniaus universitetas. Prieiga per eLABa – nacionalinė Lietuvos akademinė elektroninė biblioteka; 2015.
29. Blaton V. How is the Metabolic Syndrome Related to the Dyslipidemia? *EJIFCC*. 2007 m. vasario 26 d.;18(1):15–22.
30. Klop B, Elte JWF, Castro Cabezas M. Dyslipidemia in Obesity: Mechanisms and Potential Targets. *Nutrients*. 2013 m. balandžio 12 d.;5(4):1218–40.
31. Hirano T. Pathophysiology of Diabetic Dyslipidemia. *J Atheroscler Thromb*. 2018 m. rugsėjo 1 d.;25(9):771–82.
32. Rinkūnienė E. Didelės kardiovaskulinės rizikos asmenų nustatymo ir aktyvios pirminės prevencijos metodų optimizavimas. Vilnius: Vilniaus universitetas. Prieiga per eLABa – nacionalinė Lietuvos akademinė elektroninė biblioteka; 2014.
33. Palmisano BT, Zhu L, Eckel RH, Stafford JM. Sex differences in lipid and lipoprotein metabolism. *Mol Metab*. 2018 m. rugsėjo;15:45–55.
34. Ramažauskienė V. Suaugusių Lietuvos gyventojų mityba ir lipidų apykaitos sutrikimai 1987-2007 metais : [Rankraštis] : daktaro disertacija : biomedicinos mokslai, visuomenės sveikata (10 B). 2011 m. [žiūrėta 2022 m. balandžio 22 d.]; Adresas: <https://www.lsmuni.lt/cris/handle/20.500.12512/11729>
35. V-1535 Dėl Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2000 m. sausio 28 d. įsakymo Nr. 49 „Dėl kom... [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2022 m. balandžio 27 d.]. Adresas: <https://e-seimas.lrs.lt/portal/legalAct/lt/TAD/fe153420af3811e59010bea026bdb259?jfwid=zccua05r>
36. Pagliai G, Dinu M, Madarena MP, Bonaccio M, Iacoviello L, Sofi F. Consumption of ultra-processed foods and health status: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr*. 125(3):308–18.
37. Feingold KR. Obesity and Dyslipidemia [Prieiga per internetą]. Endotext [Internet]. MDText.com, Inc.; 2020 [žiūrėta 2022 m. gegužės 6 d.]. Adresas: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK305895/>
38. Sequi-Dominguez I, Alvarez-Bueno C, Martinez-Vizcaino V, Fernandez-Rodriguez R, del Saz Lara A, Cavero-Redondo I. Effectiveness of Mobile Health Interventions Promoting Physical Activity and Lifestyle Interventions to Reduce Cardiovascular Risk Among Individuals With Metabolic Syndrome: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Med Internet Res*. 2020 m. rugpjūčio 31 d.;22(8):e17790.
39. Shamai L, Lurix E, Shen M, Novaro GM, Szomstein S, Rosenthal R, ir kt. Association of Body Mass Index and Lipid Profiles: Evaluation of a Broad Spectrum of Body Mass Index Patients Including the Morbidly Obese. *OBES SURG*. 2011 m. sausio 1 d.;21(1):42–7.
40. Nakamura M, Yamamoto Y, Imaoka W, Kuroshima T, Toragai R, Ito Y, ir kt. Relationships between Smoking Status, Cardiovascular Risk Factors, and Lipoproteins in a Large Japanese Population. *J Atheroscler Thromb*. 2021 m. rugsėjo 1 d.;28(9):942–53.
41. Lüdicke F, Magnette J, Baker G, Weitkunat R. A Japanese cross-sectional multicentre study of biomarkers associated with cardiovascular disease in smokers and non-smokers. *Biomarkers*. 2015 m. spalio 3 d.;20(6–7):411–21.
42. Pereira AC, Sposito AC, Mota GF, Cunha RS, Herkenhoff FL, Mill JG, ir kt. Endothelial nitric oxide synthase gene variant modulates the relationship between serum cholesterol levels and blood pressure in the general population: New evidence for a direct effect of lipids in arterial blood pressure. *Atherosclerosis*. 2006 m. sausio 1 d.;184(1):193–200.
43. Chen H, Chen Y, Wu W, Cai Z, Chen Z, Yan X, ir kt. Total cholesterol, arterial stiffness, and systolic blood pressure: a mediation analysis. *Sci Rep*. 2021 m. sausio 14 d.;11:1330.

44. Ferrier KE, Muhlmann MH, Baguet JP, Cameron JD, Jennings GL, Dart AM, ir kt. Intensive cholesterol reduction lowers blood pressure and large artery stiffness in isolated systolic hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002 m. kovo 20 d.;39(6):1020–5.
45. Schroijen MA, de Mutsert R, Dekker FW, de Vries APJ, de Koning EJP, Rabelink TJ, ir kt. The association of glucose metabolism and kidney function in middle-aged adults. *Clin Kidney J*. 2021 m. lapkričio;14(11):2383–90.
46. Mauvais-Jarvis F. Gender differences in glucose homeostasis and diabetes. *Physiol Behav*. 2018 m. balandžio 1 d.;187:20–3.
47. Chia CW, Egan JM, Ferrucci L. Age-related Changes in Glucose Metabolism, Hyperglycemia, and Cardiovascular Risk. *Circ Res*. 2018 m. rugsėjo 14 d.;123(7):886–904.
48. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *The Lancet*. 2010 m. sausio 9 d.;375(9709):132–40.
49. Yu W, Cheng JD. Uric Acid and Cardiovascular Disease: An Update From Molecular Mechanism to Clinical Perspective. *Front Pharmacol*. 2020 m.;11:582680.
50. Kawabe M, Sato A, Hoshi T, Sakai S, Hiraya D, Watabe H, ir kt. Gender differences in the association between serum uric acid and prognosis in patients with acute coronary syndrome. *Journal of Cardiology*. 2016 m. vasario 1 d.;67(2):170–6.
51. Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda A, Tani M, Koike K, Yamakado M, ir kt. Changes in Waist Circumference and Body Mass Index in Relation to Changes in Serum Uric Acid in Japanese Individuals. *The Journal of Rheumatology*. 2010 m. vasario 1 d.;37(2):410–6.
52. Choi HK, Liu S, Curhan G. Intake of purine-rich foods, protein, and dairy products and relationship to serum levels of uric acid: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis & Rheumatism*. 2005 m. sausio;52(1):283–9.
53. Tsunoda S, Kamide K, Minami J, Kawano Y. Decreases in serum uric acid by amelioration of insulin resistance in overweight hypertensive patients: effect of a low-energy diet and an insulin-sensitizing agent. *American Journal of Hypertension*. 2002 m. rugpjūčio 1 d.;15(8):697–701.
54. Yoon HJ, Park M, Yoon H, Son KY, Cho B, Kim S. The differential effect of cigarette smoking on glomerular filtration rate and proteinuria in an apparently healthy population. *Hypertens Res*. 2009 m. kovo;32(3):214–9.
55. Xia J, Wang L, Ma Z, Zhong L, Wang Y, Gao Y, ir kt. Cigarette smoking and chronic kidney disease in the general population: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2017 m. kovo 1 d.;32(3):475–87.
56. Kelly JT, Su G, Zhang L, Qin X, Marshall S, González-Ortiz A, ir kt. Modifiable Lifestyle Factors for Primary Prevention of CKD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Soc Nephrol*. 2021 m. sausio;32(1):239–53.
57. Abdelhafiz AH, Ahmed S, Nahas ME. Microalbuminuria: Marker or Maker of Cardiovascular Disease. *NEE*. 2011 m.;119(Suppl. 1):e6–10.
58. Chang AR, Grams ME, Ballew SH, Bilo H, Correa A, Evans M, ir kt. Adiposity and risk of decline in glomerular filtration rate: meta-analysis of individual participant data in a global consortium. *BMJ*. 2019 m. sausio 10 d.;364:k5301.

PRIEDAI

Priedas 1. Tiriamųjų įtraukimo kriterijai.



Priedas 2. Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto leidimas atlikti tyrimą.



VILNIAUS REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS *sui generis* darinys prie VILNIAUS UNIVERSITETO

Biomedicininio tyrimo „Arterijų struktūrinių ir funkcinų pokyčių ryšys su kardiovaskuliniais rizikos veiksniais bei įvykiais širdies ir kraujagyslių ligų prevencinėje programoje dalyvaujantiems didelės rizikos grupės pacientams“
pagrindinei tyrėjai Jolitai Badarienei

2021-03-31 Nr. 2021-LP-31

PRITARIMAS BIOMEDICININIO TYRIMO DOKUMENTŲ PAKEITIMAMS

Leidimo Nr. 2019/3-1104-603 pakeitimas Nr. 3

Vilniaus regioninis biomedicininų tyrimų etikos komitetas išnagrinėjęs prašymą atlikti su vykdomu biomedicininu tyrimu „Arterijų struktūrinių ir funkcinų pokyčių ryšys su kardiovaskuliniais rizikos veiksniais bei įvykiais širdies ir kraujagyslių ligų prevencinėje programoje dalyvaujantiems didelės rizikos grupės pacientams“ (leidimas Nr. 2019/3-1104-603, išduotas 2019-03-26 d.) susijusių dokumentų pakeitimus nusprendė, kad pakeitimai **atitinka** Lietuvos Respublikos biomedicininų tyrimų etikos įstatymo II skyriuje nustatytus reikalavimus. Atsižvelgiant į tai **pritariama**, kad būtų:

- įtraukiama į tyrimą tyrėja - doktorantė gyd. Agnė Jucevičienė ir kiti tyrimą atliekantys asmenys - VU Medicinos fakulteto studentai – Laura Kalakauskaitė, Ignas Badaras, Aurelija Martinonytė, Monika Vitkauskaitė, Kristina Pugačiauskaitė, Monika Smaliukaitė, Gabrielė Dainiūtė.

Pirmininkas

doc. dr. Alfredas Laurinavičius

Priedas 3. Daugialypės tiesinės regresijos modelis. Rizikos veiksnių įtaka B-Ch koncentracijai.

Priklausomas kintamasis	Nepriklausomas kintamasis	B	SP	β	P reikšmė	95 proc. PI
B-Ch	Lytis (vyras - moteris)	-0,39	0,07	-0,29	<0,001	-0,39; 0,19
	Šeiminė anamnezė (taip - ne)	0,001	0,05	0,001	0,974	-0,06; 0,07
	Amžius	-0,002	0,005	-0,01	0,627	-0,06; 0,04
	Rūkymas (rūko - nerūko)	0,24	0,05	0,18	<0,001	0,11; 0,26
	Juosmuo, cm	-0,01	0,003	-0,08	<0,001	-0,12; -0,04
	Antsvoris - Normalus KMI	-0,12	0,13	-0,09	0,341	-0,27; 0,09
	Nutukimas - Normalus KMI	-0,25	0,13	-0,19	0,055	-0,37; 0,004
	Sistolinis AKS, mmHg	-0,001	0,002	-0,02	0,492	-0,06; 0,03
	Diastolinis AKS, mmHg	0,02	0,003	0,13	<0,001	0,09; 0,18
	PAH (taip – ne)	-0,1	0,08	-0,08	0,195	-0,19; 0,04
	CD (taip – ne)	-0,3	0,06	-0,22	<0,001	-0,3; -0,14
	Mikroalbuminurija (taip – ne)	0,11	0,07	0,08	0,127	-0,02; 0,18
	Antihipertenzinių vaistų vartojimas (taip – ne)	-0,1	0,05	-0,07	0,051	-0,15; 0,01
	Antilipidinių vaistų vartojimas (taip – ne)	-0,77	0,06	-0,57	<0,001	-0,66; -0,48

Sutrumpinimai: B – nestandartizuotas regresijos koeficientas, SP – standartinė paklaida, β – standartizuotas regresijos koeficientas, PI – pasikliautinas intervalas, B-Ch – bendras cholesterolis, KMI – kūno masės indeksas, AKS – arterinis kraujo spaudimas, PAH – pirminė arterinė hipertenzija, CD – cukrinis diabetas.

Priedas 4. Daugialypės tiesinės regresijos modelis. Rizikos veiksnių įtaka MTL-Ch koncentracijai.

Priklausomas kintamasis	Nepriklausomas kintamasis	B	SP	β	P reikšmė	95 proc. PI
MTL-Ch	Lytis (vyras - moteris)	-0,32	0,06	-0,28	< 0,001	-0,38; -0,18
	Šeiminė anamnezė (taip - ne)	0,02	0,04	0,02	0,613	-0,05; 0,08
	Amžius	0,008	0,004	0,05	0,061	-0,002; 0,09
	Rūkymas (rūko-nerūko)	0,09	0,04	0,08	0,046	0,001; 0,15
	Juosmuo, cm	-0,008	0,002	-0,07	0,001	-0,11; -0,03
	Antsvoris -Normalus KMI	0,11	0,11	0,1	0,286	-0,08; 0,28
	Nutukimas -Normalus KMI	-0,01	0,11	-0,005	0,960	-0,19; 0,18
	Sistolinis AKS, mmHg	-0,001	0,002	-0,01	0,682	-0,06; 0,04
	Diastolinis AKS, mmHg	0,008	0,003	0,07	0,002	0,03; 0,12
	PAH (taip – ne)	-0,07	0,07	-0,06	0,328	-0,17; 0,06
	CD (taip – ne)	-0,35	0,05	-0,3	< 0,001	-0,38; -0,22
	Mikroalbuminurija (taip – ne)	-0,08	0,06	-0,07	0,177	-0,17; 0,03
	Antihipertenzinių vaistų vartojimas (taip – ne)	-0,09	0,04	-0,08	0,034	-0,15; -0,006
	Antilipidinių vaistų vartojimas (taip – ne)	-0,73	0,05	-0,63	< 0,001	0,72; -0,54

Sutrumpinimai: B – nestandartizuotas regresijos koeficientas, SP – standartinė paklaida, β – standartizuotas regresijos koeficientas, PI – pasikliautinas intervalas, MTL-Ch – mažo tankio lipoproteinų cholesterolis, KMI – kūno masės indeksas, AKS – arterinis kraujo spaudimas, PAH – pirminė arterinė hipertenzija, CD – cukrinis diabetas.

Priedas 5. Daugialypės tiesinės regresijos modelis. Rizikos veiksnių įtaka ne-DTL-Ch koncentracijai.

Priklausomas kintamasis	Nepriklausomas kintamasis	B	SP	β	P reikšmė	95 proc. PI
Ne-DTL-Ch	Lytis (vyras - moteris)	-0,22	0,07	-0,17	0,001	-0,27; -0,07
	Šeiminė anamnezė (taip - ne)	0,003	0,04	0,002	0,94	-0,06; 0,07
	Amžius	-0,006	0,005	-0,03	0,237	-0,08; 0,02
	Rūkymas (rūko - nerūko)	0,26	0,051	0,19	< 0,001	0,12; 0,27
	Juosmuo, cm	-0,009	0,003	-0,06	0,002	-0,11; -0,02
	Atsvoris -Normalus KMI	-0,07	0,12	-0,06	0,553	-0,24; 0,13
	Nutukimas -Normalus KMI	-0,16	0,13	-0,12	0,205	-0,31; 0,07
	Sistolinis AKS, mmHg	-0,003	0,002	-0,04	0,093	-0,09; 0,01
	Diastolinis AKS, mmHg	0,02	0,003	0,13	< 0,001	0,08; 0,17
	PAH (taip – ne)	-0,12	0,08	-0,09	0,123	-0,21; 0,02
	CD (taip – ne)	-0,28	0,06	-0,21	< 0,001	-0,29; -0,13
	Mikroalbuminurija (taip – ne)	0,12	0,07	0,09	0,102	-0,02; 0,19
	Antihipertenzinių vaistų vartojimas (taip – ne)	-0,14	0,05	-0,11	0,004	-0,18; -0,03
	Antilipidinių vaistų vartojimas (taip – ne)	-0,84	0,06	-0,63	< 0,001	-0,72; -0,54

Sutrumpinimai: B – nestandartizuotas regresijos koeficientas, SP – standartinė paklaida, β – standartizuotas regresijos koeficientas, PI – pasikliautinas intervalas, ne-DTL-Ch – nedidelio tankio lipoproteinų cholesterolis, KMI – kūno masės indeksas, AKS – arterinis kraujo spaudimas, PAH – pirminė arterinė hipertenzija, CD – cukrinis diabetas.

Priedas 6. Daugialypės tiesinės regresijos modelis. Rizikos veiksnių įtaka DTL-Ch koncentracijai.

Priklausomas kintamasis	Nepriklausomas kintamasis	B	SP	β	P reikšmė	95 proc. PI
DTL-Ch	Lytis (vyras - moteris)	-0,17	0,01	-0,57	<0,001	-0,66; -0,47
	Šeiminė anamnezė (taip - ne)	-0,002	0,01	-0,008	0,790	-0,07; 0,05
	Amžius	0,003	0,001	0,08	<0,001	0,03; 0,12
	Rūkymas (rūko - nerūko)	-0,01	0,01	-0,041	0,249	-0,11; 0,03
	Juosmuo, cm	-0,002	0,001	-0,08	<0,001	-0,11; -0,04
	Antsvoris - Normalus KMI	-0,05	0,03	-0,16	0,07	-0,33; 0,013
	Nutukimas - Normalus KMI	-0,09	0,03	-0,30	<0,001	-0,48; -0,12
	Sistolinis AKS, mmHg	0,002	0,001	0,11	<0,001	0,06; 0,15
	Diastolinis AKS, mmHg	0,001	0,001	0,05	0,029	0,005; 0,09
	PAH (taip – ne)	0,02	0,02	0,06	0,285	-0,05; 0,17
	CD (taip – ne)	-0,01	0,01	-0,05	0,214	-0,13; 0,03
	Mikroalbuminurija (taip – ne)	-0,01	0,01	0,02	0,618	-0,12; 0,07
	Antihipertenzinių vaistų vartojimas (taip – ne)	0,05	0,01	0,16	<0,001	0,09; 0,22
	Antilipidinių vaistų vartojimas (taip – ne)	0,06	0,01	0,22	<0,001	0,13; 0,31

Sutrumpinimai: B – nestandartizuotas regresijos koeficientas, SP – standartinė paklaida, β – standartizuotas regresijos koeficientas, PI – pasikliautinas intervalas, DTL-Ch – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis, KMI – kūno masės indeksas, AKS – arterinis kraujo spaudimas, PAH – pirminė arterinė hipertenzija, CD – cukrinis diabetas.

Priedas 7. Daugialypės tiesinės regresijos modelis. Rizikos veiksnių įtaka TG koncentracijai.

Priklausomas kintamasis	Nepriklausomas kintamasis	B	SP	β	P reikšmė	95 proc. PI
TG	Lytis (vyras - moteris)	0,19	0,12	0,08	0,116	-0,02; 0,18
	Šeiminė anamnezė (taip - ne)	-0,05	0,08	-0,02	0,555	-0,09; 0,05
	Amžius	-0,05	0,01	-0,13	<0,001	-0,18; -0,08
	Rūkymas (rūko - nerūko)	0,44	0,09	0,19	<0,001	0,11; 0,27
	Juosmuo, cm	-0,003	0,01	-0,01	0,505	-0,06; 0,03
	Antsvoris - Normalus KMI	-0,42	0,22	-0,18	0,051	-0,37; 0,001
	Nutukimas - Normalus KMI	-0,4	0,22	-0,17	0,077	-0,36; 0,02
	Sistolinis AKS, mmHg	-0,003	0,004	-0,02	0,362	-0,07; 0,02
	Diastolinis AKS, mmHg	0,02	0,01	0,08	<0,001	0,04; 0,13
	PAH (taip – ne)	-0,05	0,14	-0,02	0,734	-0,14; 0,1
	CD (taip – ne)	0,27	0,1	0,12	0,007	0,03; 0,2
	Mikroalbuminurija (taip – ne)	0,62	0,12	0,27	<0,001	0,17; 0,38
	Antihipertenzinių vaistų vartojimas (taip – ne)	-0,15	0,09	-0,07	0,083	-0,14; 0,009
	Antilipidinių vaistų vartojimas (taip – ne)	-0,13	0,11	-0,05	0,284	-0,15; 0,04

Sutrumpinimai: B – nestandartizuotas regresijos koeficientas, SP – standartinė paklaida, β – standartizuotas regresijos koeficientas, PI – pasikliautinas intervalas, TG - trigliceridai, KMI – kūno masės indeksas, AKS – arterinis kraujo spaudimas, PAH – pirminė arterinė hipertenzija, CD – cukrinis diabetas.

Priedas 8. Daugialypės tiesinės regresijos modelis. Rizikos veiksnių įtaka gliukozės koncentracijai.

Priklausomas kintamasis	Nepriklausomas kintamasis	B	SP	β	P reikšmė	95 proc. PI
Gliukozė nevalgius	Lytis (vyras - moteris)	0,29	0,07	0,21	<0,001	0,11; 0,31
	Šeiminė anamnezė (taip - ne)	-0,02	0,05	-0,02	0,635	-0,08; 0,05
	Amžius	0,02	0,005	0,11	<0,001	0,06; 0,16
	Rūkymas (rūko - nerūko)	-0,05	0,05	-0,04	0,366	-0,11; 0,04
	Juosmuo, cm	0,01	0,003	0,08	<0,001	0,03; 0,12
	Antsvoris - Normalus KMI	-0,23	0,13	-0,16	0,082	-0,35; 0,02
	Nutukimas - Normalus KMI	-0,18	0,14	-0,13	0,2	-0,32; 0,07
	Sistolinis AKS, mmHg	0,01	0,002	0,1	<0,001	0,05; 0,14
	Diastolinis AKS, mmHg	-0,01	0,003	-0,07	0,003	-0,12; -0,03
	PAH (taip – ne)	0,004	0,08	0,003	0,959	-0,12; 0,12
	Mikroalbuminurija (taip – ne)	0,74	0,07	0,53	<0,001	0,43; 0,64
	Antihipertenzinių vaistų vartojimas (taip – ne)	0,03	0,05	0,02	0,570	-0,05; 0,1
	Antilipidinių vaistų vartojimas (taip – ne)	0,12	0,07	0,09	0,068	-0,01; 0,18

Sutrumpinimai: B – nestandartizuotas regresijos koeficientas, SP – standartinė paklaida, β – standartizuotas regresijos koeficientas, PI – pasikliautinas intervalas, KMI – kūno masės indeksas, AKS – arterinis kraujo spaudimas, PAH – pirminė arterinė hipertenzija.

Priedas 9. Daugialypės tiesinės regresijos modelis. Rizikos veiksnių įtaka djCRB koncentracijai.

Priklausomas kintamasis	Nepriklausomas kintamasis	B	SP	β	P reikšmė	95 proc. PI
djCRB	Lytis (vyras - moteris)	-0,82	0,11	-0,39	<0,001	-0,49; -0,29
	Šeiminė anamnezė (taip - ne)	-0,01	0,07	-0,004	0,905	-0,07; 0,06
	Amžius	0,001	0,01	0,003	0,906	-0,04; 0,05
	Rūkymas (rūko - nerūko)	0,28	0,08	0,14	<0,001	0,06; 0,21
	Juosmuo, cm	0,04	0,004	0,21	<0,001	0,17; 0,25
	Antsvoris - Normalus KMI	0,05	0,19	0,02	0,799	-0,16; 0,2
	Nutukimas - Normalus KMI	0,41	0,2	0,2	0,04	0,01; 0,38
	Sistolinis AKS, mmHg	0,003	0,003	0,02	0,339	-0,02; 0,07
	Diastolinis AKS, mmHg	0,01	0,01	0,05	0,043	0,001; 0,1
	PAH (taip – ne)	0,2	0,12	0,09	0,112	-0,02; 0,21
	CD (taip – ne)	0,15	0,09	0,07	0,096	-0,01; 0,15
	Mikroalbuminurija (taip – ne)	0,23	0,11	0,11	0,039	0,01; 0,21
	Antihipertenzinių vaistų vartojimas (taip – ne)	0,11	0,08	0,05	0,161	-0,02; 0,13
	Antilipidinių vaistų vartojimas (taip – ne)	-0,27	0,1	-0,13	0,006	-0,22; -0,04

Sutrumpinimai: B – nestandartizuotas regresijos koeficientas, SP – standartinė paklaida, β – standartizuotas regresijos koeficientas, PI – pasikliautinas intervalas, djCRB – didelio jautrumo C-reaktyvusis baltymas, KMI – kūno masės indeksas, AKS – arterinis kraujo spaudimas, PAH – pirminė arterinė hipertenzija, CD – cukrinis diabetas.

Priedas 10. Daugialypės tiesinės regresijos modelis. Rizikos veiksnių įtaka šlapimo rūgšties koncentracijai.

Priklausomas kintamasis	Nepriklausomas kintamasis	B	SP	β	P reikšmė	95 proc. PI
Šlapimo rūgštis	Lytis (vyras - moteris)	57,03	13,18	0,68	<0,001	0,37; 0,98
	Šeiminė anamnezė (taip - ne)	-17,12	8,14	-0,2	0,036	-0,39; -0,01
	Amžius	-0,31	0,94	-0,02	0,74	-0,17; 0,12
	Rūkymas (rūko - nerūko)	-9,84	9,57	-0,12	0,305	-0,34; 0,11
	Juosmuo, cm	1,84	0,515	0,22	<0,001	0,1; 0,34
	Antsvoris - Normalus KMI	4,59	19,67	0,05	0,816	-0,4; 0,51
	Nutukimas - Normalus KMI	22,79	20,6	0,27	0,269	-0,21; 0,75
	Sistolinis AKS, mmHg	-0,56	0,38	-0,1	0,134	-0,22; 0,03
	Diastolinis AKS, mmHg	1,32	0,57	0,15	0,02	0,02; 0,27
	PAH (taip – ne)	11,74	12,6	0,14	0,352	-0,15; 0,43
	CD (taip – ne)	-2,04	10,62	-0,02	0,848	-0,27; 0,22
	Mikroalbuminurija (taip – ne)	17,71	14,16	0,21	0,212	-0,12; 0,54
	Antihipertenzinių vaistų vartojimas (taip – ne)	-0,2	9,13	-0,002	0,983	-0,22; 0,21
	Antilipidinių vaistų vartojimas (taip – ne)	-8,96	10,07	-0,11	0,375	-0,34; 0,13

Sutrumpinimai: B – nestandartizuotas regresijos koeficientas, SP – standartinė paklaida, β – standartizuotas regresijos koeficientas, PI – pasikliautinas intervalas, KMI – kūno masės indeksas, AKS – arterinis kraujo spaudimas, PAH – pirminė arterinė hipertenzija, CD – cukrinis diabetas.

Priedas 11. Daugialypės tiesinės regresijos modelis. Rizikos veiksnių įtaka GFG koncentracijai.

Priklausomas kintamasis	Nepriklausomas kintamasis	B	SP	β	P reikšmė	95 proc. PI
GFG	Lytis (vyras - moteris)	0,64	0,54	0,05	0,239	-0,04; 0,15
	Šeiminė anamnezė (taip - ne)	-0,47	0,35	-0,04	0,175	-0,1; 0,02
	Amžius	-0,79	0,04	-0,44	<0,001	-0,48; -0,4
	Rūkymas (rūko - nerūko)	3,03	0,4	0,26	<0,001	0,19; 0,33
	Juosmuo, cm	0,01	0,02	0,01	0,512	-0,02; 0,05
	Antsvoris - Normalus KMI	0,55	0,97	0,05	0,574	-0,12; 0,21
	Nutukimas - Normalus KMI	0,34	1,01	0,03	0,734	-0,14; 0,2
	Sistolinis AKS, mmHg	0,02	0,02	0,02	0,256	-0,02; 0,07
	Diastolinis AKS, mmHg	0,01	0,02	0,01	0,529	-0,03; 0,06
	PAH (taip – ne)	0,47	0,62	0,04	0,448	-0,06; 0,15
	CD (taip – ne)	0,52	0,45	0,04	0,247	-0,03; 0,12
	Mikroalbuminurija (taip – ne)	0,3	0,56	0,03	0,587	-0,07; 0,12
	Antihipertenzinių vaistų vartojimas (taip – ne)	-0,45	-0,39	-0,04	0,249	-0,11; 0,03
	Antilipidinių vaistų vartojimas (taip – ne)	0,13	0,5	0,01	0,79	-0,07; 0,1

Sutrumpinimai: B – nestandartizuotas regresijos koeficientas, SP – standartinė paklaida, β – standartizuotas regresijos koeficientas, PI – pasikliautinas intervalas, GFG – glomerulų filtracijos greitis, KMI – kūno masės indeksas, AKS – arterinis kraujo spaudimas, PAH – pirminė arterinė hipertenzija, CD – cukrinis diabetas.

Priedas 12. Laučytė-Cibulskienė A, Smaliukaitė M, Dadonienė J, Čypienė A, Mikolaitytė J, Ryliškytė L, et al. Inflammaging and Vascular Function in Metabolic Syndrome: The Role of Hyperuricemia. *Medicina*. 2022 Mar;58(3):373.



Article

Inflammaging and Vascular Function in Metabolic Syndrome: The Role of Hyperuricemia

Agnė Laučytė-Cibulskienė^{1,2}, Monika Smaliukaitė^{2,*}, Jolanta Dadonienė^{2,3}, Alma Čypienė^{2,3}, Jurgita Mikolaitytė³, Ligita Ryliškytė², Aleksandras Laucevičius^{2,3} and Jolita Badariene^{2,3}

¹ Department of Clinical Sciences Malmö, Lund University, Skane University Hospital, 205 02 Malmö, Sweden; agne.laucyte-cibulskiene@med.lu.se

² Faculty of Medicine, Vilnius University, 03101 Vilnius, Lithuania; jolanta.dadoniene@mf.vu.lt (J.D.); alma.cypiene@santa.lt (A.C.); ligita.ryliskyte@santa.lt (L.R.); aleksandras.laucevicius@santa.lt (A.L.); jolita.badariene@santa.lt (J.B.)

³ State Research Institute Centre for Innovative Medicine, 08406 Vilnius, Lithuania; jurgita.mikolaityte@santa.lt

* Correspondence: monika.smaliukaite@mf.stud.vu.lt



Citation: Laučytė-Cibulskienė, A.; Smaliukaitė, M.; Dadonienė, J.; Čypienė, A.; Mikolaitytė, J.; Ryliškytė, L.; Laucevičius, A.; Badariene, J. Inflammaging and Vascular Function in Metabolic Syndrome: The Role of Hyperuricemia. *Medicina* **2022**, *58*, 373. <https://doi.org/10.3390/medicina58030373>

Academic Editor: Ignatios Ikonomidis

Received: 29 January 2022

Accepted: 28 February 2022

Published: 2 March 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: *Background and Objectives:* Early vascular aging determines a more rapid course of age-related arterial changes. It may be induced by a proinflammatory state, caused by hyperuricemia and metabolic syndrome and their interrelationship. However, the impact of serum uric acid (SUA) on early arterial stiffening and vascular function remains uncertain. *Materials and Methods:* A total of 696 participants (439 women aged 50–65 and 257 men aged 40–55) from the Lithuanian High Cardiovascular Risk (LitHiR) primary prevention program were enrolled in the study. They underwent anthropometric measurements and laboratory testing along with arterial parameters' evaluation. Quality carotid stiffness (QCS), carotid-radial pulse wave velocity (crPWV), carotid-femoral pulse wave velocity (cfPWV), flow-mediated dilatation (FMD), and carotid intima-media thickness (CIMT) were registered. *Results:* We found that hyperuricemia was significantly associated with inflammation, registered by high-sensitivity C-reactive protein in both sexes. A very weak but significant association was observed between cfPWV and SUA in men and in women, while, after adjusting for risk factors, it remained significant only in women. A positive, weak, but significant association was also observed for QCS, both right and left in women. No relationship was observed between crPWV, FMD, CIMT, and SUA.

Keywords: arterial stiffness; carotid-femoral pulse wave velocity; hyperuricemia; inflammaging; metabolic syndrome; uric acid

1. Introduction

The concept of early vascular aging (EVA) describes individuals with accelerated age-related vascular remodeling and dysfunction compared to expected aging. EVA has been shown to be responsible for a number of cardiovascular complications, including coronary heart disease, cognitive decline and dementia, chronic kidney disease, periphery artery disease, and stroke [1].

The recent concept of inflammaging is understood as an age-related condition observed when sterile, low-grade, chronic inflammation is present [2,3]. It explains why patients with rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease, uremia [3], and other conditions related to persistent inflammation, e.g., metabolic syndrome [4], present increased arterial stiffness [5] and, thereby, higher cardiovascular risk [2].

Metabolic syndrome, on the other hand, remains significant in today's world. It is considered as a proinflammatory state; it, thus, may be associated with EVA and, therefore, with increased cardiovascular disease (CVD) risk [6]. Oxidative stress is closely associated with metabolic syndrome; more precisely, obesity and insulin resistance are the key factors leading to it [7]. At the onset of the syndrome, toll-like receptors (TLR) and proinflammatory

nuclear factor-kappa B (NF- κ B) are activated; this contributes to the synthesis of other proinflammatory molecules (tumor necrosis factor- α , interleukine-6, chemokines) and, therefore, accelerates EVA [8,9]. A recent study has also shown that reducing overweight with moderate calorie restrictions not only reduces the inflammation process, measured by high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and other inflammatory markers, but also improves antioxidant capacity in individuals and improves glucose tolerance [10].

Hyperuricemia is also associated with metabolic syndrome, as the relationship has been confirmed by previous cross-sectional studies [11]; however, the possible pathophysiological mechanisms are not fully understood. Uric acid, a final compound of the complex reactions in the purines' metabolism, could be a possible trigger for vascular dysfunction [12]. Hyperuricemia might induce endothelial dysfunction [13] and the expression of hepatic inflammatory molecules by activating the proinflammatory NF- κ B transcriptional factors [12] and contribute to accelerated vascular aging [14]. In physiological concentrations, uric acid acts as an antioxidant; however, when uric acid levels exceed the normal range, they affect proinflammatory arterial stiffening [13]. Studies have shown a strong association between hyperuricemia and CVD, but the independent modulatory role of uric acid on the arterial stiffening process remains unclear [13,15,16].

In this study, we hypothesized that a hyperuricemia-caused proinflammatory phenotype in the metabolic syndrome contributes to EVA, measured by different parameters such as arterial stiffness (carotid-femoral pulse wave velocity (cfPWV), carotid-radial pulse wave velocity (crPWV), and quality carotid stiffness (QCS)), carotid-intima media thickness (CIMT), and endothelial function, measured by flow-mediated dilatation (FMD). This article aims to establish the importance of hyperuricemia's role on vascular health in the metabolic syndrome population.

2. Material and Methods

2.1. Study Population

This study was carried out at Vilnius University Hospital Santaros klinikos Preventive Cardiology sub-department between January 2018 and November 2019. Permission for the study was obtained from the Vilnius Regional Committee of Bioethics (No. 158200-18/4-1006-521). A total of 710 attendees were selected from the Lithuanian High Cardiovascular Risk (LitHiR) primary prevention program [17], including women aged from 50 to 65 and men aged from 40 to 55 years old with diagnosed metabolic syndrome in line with the 2005 National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) modified criteria [18]. For risk assessment for cardiovascular diseases for this age range, we used the European Society of Cardiology Guidelines on Cardiovascular disease prevention in clinical practice [19]. Age range by sexes differed by reason: 60-year-old women have a similar risk for CVD as 50-year-old men [19]. Exclusion criteria were diagnosed CVD and usage of xanthine oxidase inhibitors. Subjects with diagnosed gout who did not declare the usage of xanthine oxidase inhibitors were included.

2.2. Assessment of Study Population

After signing the informed consent form all subjects underwent anthropometric evaluation of height and weight. Body mass index (BMI) was calculated using the formula $BMI = \text{weight}/\text{height}^2$ (kg/m^2). Blood pressure was measured using a manual sphygmomanometer (Riester precisa[®] N Sphygmomanometer, Germany). A cuff was positioned on the upper arm while sitting, according to all recommendations from the European Society of Cardiology Guidelines for the management of arterial hypertension [20]. Mean arterial pressure (MAP) was calculated using the formula $MAP = 1/3 \text{ systolic blood pressure} + 2/3 \text{ diastolic blood pressure}$ [21]. Blood samples for serum uric acid (SUA) concentration, fasting plasma glucose (FPG), total cholesterol (TC), high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, triglycerides (TG), serum creatinine, and hs-CRP were analyzed using the "Abbott Architect ci8200 PLUS" (Abbott Laboratories, USA) analyzer. The estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated

using the CKD-EPI equation [22]. Attendees completed a questionnaire about smoking. The results were divided into two groups: smokers (current and former smokers) and non-smokers (never-smokers). Hyperuricemia was diagnosed when the SUA levels in the blood serum exceeded 357 $\mu\text{mol/L}$ in women and 428 $\mu\text{mol/L}$ in men.

Clinical examination and assessment of non-invasive arterial parameters were performed in a quiet room with a comfortable temperature (22–24 °C) in the morning. Participants were asked not to eat and drink alcohol or caffeinated drinks at least 12 h before the lab tests and arterial stiffness assessment.

2.3. Non-Invasive Assessment of Arterial Stiffness

2.3.1. Assessment of Carotid Artery Intima-Media Thickness (CIMT) and Quality Carotid Stiffness (QCS)

An Art.Lab (Esaote Europe B.V., Philipsweg 1, 6227 AJ Maastricht, The Netherlands) system was used to assess the carotid wall. Intima-media thickness was measured six times in an area no shorter than 15 mm in the common carotid artery. To get the derivate QCS, B mode and an arterial wall motion program were used. Systolic and diastolic blood pressures were measured together with the assessment of the carotid artery cross-sectional area during systole and diastole. Six measurements of QCS with its mean and standard deviation were provided on the screen.

2.3.2. Assessment of Pulse Wave Velocity (PWV)

Carotid and radial pulse waves were evaluated in the supine position in a non-invasive way by using the tonometry technique (Sphygmocor (v.7.01) AtCor Medical Pty. Ltd. 1999–2002, Sydney, Australia) while simultaneously recording ECG. Pulse wave velocity (PWV) was determined by measuring the carotid-to-radial (crPWV) and carotid-to-femoral (cfPWV) pulse wave transit times.

2.3.3. Assessment of Flow-Mediated Dilatation (FMD)

FMD assessment was performed using a technique described in the expert consensus and evidence-based recommendations for the assessment of flow-mediated dilation in humans [23]. Patients were asked to lay down on the examination table comfortably. The brachial artery was scanned longitudinally above the antecubital fossa. The arterial diameter was assessed at baseline by making 10–15 scans at the end of diastole, measuring the space between the intima/lumen interface. To measure the brachial artery during reactive hyperemia, a pneumatic tourniquet was inflated >50 mmHg above systolic pressure for 5 min to stop arterial flow. Then, the cuff was deflated and longitudinal scans were obtained continuously for up to 3 min. Software programs (CVI Acquisition, Vascular Analysis Tools, Vascular Converter CVI, and Brachial Analyzer, Medical Imaging Application, 1998–2003 LLC, Iowa City, IA 52246, USA) were used for this test, as well as the ECG being recorded simultaneously.

2.4. Statistical Analysis

Analyses were performed using R-Commander (Version 4.0.5). The assumption of normality was verified by visualizing each variable where the symmetrical histogram of the variable was considered as a normal distribution, while variables with obvious deviations were considered as not normally distributed and were summarized as median and the range. Normally distributed continuous data were indicated as mean \pm standard deviation. Discrete variables were presented in percentage (number). In order to present sociodemographic and clinical data according to sex, the Welch Two Sample t-test (for normally distributed data) and the Wilcoxon rank sum test (for non-normally distributed data) were completed. To make a detailed analysis, the subjects were divided into sex-specific quartiles (Q1, Q2, Q3, Q4) according to the SUA concentration in order to reveal the association between SUA and various evaluated parameters. An ANOVA model was performed for normally distributed data and the Kruskal–Wallis test for non-normally

distributed data. Additionally, the Spearman rank order was used to identify the correlation between the variables and the SUA levels in the blood. Finally, multiple linear regression analysis was applied with cfPWV as a dependent variable. A p -value < 0.05 was considered as significant.

3. Results

3.1. Baseline and Vascular Characteristics

This cross-sectional study included 710 patients, of whom 14 were excluded due to usage of xanthine oxidase inhibitors. In total, 696 patients (439 females (63%) and 257 males (37%)) who signed the informed consent were enrolled. Of those, 34% had hyperuricemia and 2% had gout. We found sex specific differences in descriptive characteristics (Table 1). Women had higher BMI and LDL cholesterol and lower eGFR, while men had lower HDL cholesterol, higher TG, SUA, and MAP, and smoking prevalence. FPG and the inflammation process, defined by hs-CRP, had no significant difference between the sexes.

Table 1. Descriptive characteristics by sex.

Characteristics	Total (n = 696)	Women (n = 439)	Men (n = 257)	p-Value
Age, year	54 ± 7	58 ± 4	47 ± 4	<0.001
BMI, kg/m ²	31.6 ± 4.5	31.9 ± 4.9	31.2 ± 3.7	0.03
FPG, mmol/L	6.1 (3.4; 23.5)	6.5 (3.4; 23.5)	6.4 (4.8; 18.1)	0.255
TC, mmol/L	6.04 ± 1.36	6.11 ± 1.35	5.91 ± 1.34	0.05
LDL cholesterol, mmol/L	3.81 ± 1.16	3.88 ± 1.15	3.69 ± 1.16	0.04
HDL cholesterol, mmol/L	1.25 ± 0.32	1.36 ± 0.31	1.08 ± 0.24	<0.001
TG, mmol/L	1.75 (0.48; 32.05)	1.66 (0.48; 18.4)	2.0 (0.49; 32.05)	<0.001
MAP, mmHg	100 ± 10	99 ± 10	102 ± 10	<0.001
SUA, μmol/L	358.5 ± 86.38	333.51 ± 81.66	401.27 ± 78.24	<0.001
eGFR, mL/min/1.73 m ²	91 ± 12	88 ± 11	97 ± 11	<0.001
hs-CRP, mg/L	1.6 (0.13; 47.1)	1.67 (0.18; 47.1)	1.53 (0.13; 42.9)	0.189
Hyperuricemia, % (n)	34 (234)	35 (154)	32 (85)	0.464
Gout, % (n)	2 (17)	1 (6)	4 (11)	0.016
Smoking, % (n)	26 (179)	17 (75)	41 (104)	<0.001

BMI, body mass index; FPG, fasting plasma glucose; TC, total cholesterol; LDL, low-density lipoprotein; HDL, high-density lipoprotein; TG, triglycerides; MAP, mean arterial pressure; SUA, serum uric acid; eGFR, estimated glomerular filtration rate; hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein.

Vascular parameters, except for crPWV, were significantly higher in women (Table 2). No significant difference in respect to sex was observed in FMD.

Table 2. Arterial parameters by sex.

Characteristics	Total (n = 696)	Women (n = 439)	Men (n = 257)	p-Value
QCS (right)	4.1 (1.3; 17.7)	4.6 (1.3; 17.7)	3.6 (1.5; 16.7)	<0.001
QCS (left)	4.3 (1.1; 15.4)	4.8 (1.4; 15.4)	3.6 (1.1; 14)	<0.001
cfPWV, m/sec	8.5 ± 1.45	8.76 ± 1.49	8.06 ± 1.26	<0.001
crPWV, m/sec	9.4 ± 1.2	9.23 ± 1.15	9.6 ± 1.25	<0.001
CIMT (mean of right and left), μm	653 ± 103	663 ± 99	637 ± 108	0.002
FMD, %	2.39 (0.17; 15.44)	2.4 (0.2; 15.44)	2.35 (0.17; 9.82)	0.15

QCS, quality carotid stiffness; cfPWV, carotid-femoral pulse wave velocity; crPWV, carotid-radial pulse wave velocity; CIMT, carotid intima-media thickness, FMD, flow-mediated dilatation.

3.2. Association between Objective Data, Vascular Parameters, and SUA

To reveal the association between hyperuricemia and vascular variables, the SUA levels were divided into sex-specific quartiles (Tables 3 and 4, Figure 1). The first (Q1) and

second (Q2) quartiles in men and women covered normal SUA levels and the fourth (Q4) represented hyperuricemia, while the third (Q3) included subjects with SUA concentration that was near the upper normal limit or slightly over it. Both men and women in the fourth quartile (Q4) as compared to the first (Q1) were fatter (higher BMI), had higher TG and HDL cholesterol levels, lower eGFR, and higher hs-CRP while MAP and FPG were elevated only in women. There was no age difference in women, but men with hyperuricemia were younger.

Furthermore, cfPWV significantly increased as the SUA concentration increased, reaching its maximum in the fourth quartile (Q4) (Q4, 9.06 in women and 8.03 in men; Q1, 8.36 and 7.87, respectively). In addition, in women, QCS was also significantly higher in those with a higher SUA level (Figure 1).

The Spearman’s correlation between SUA concentration and descriptive and vascular stiffness is presented in Table 5. Both in men and women, SUA was weakly correlated with BMI, TG, hs-CRP, and eGFR, while in women it was additionally correlated with HDL cholesterol and in men, with FPG. Correlation with vascular parameters was very weak.

Table 3. The comparison of objective data according to uric acid quartile in women.

Characteristics	Women (n = 439)				p-Value	
	Quartiles	Q1	Q2	Q3		Q4
Number		112	111	108	108	
SUA, $\mu\text{mol/L}$		≤ 277	278–326	327–381	≥ 382	
Age, year		58 ± 4	57 ± 4	58 ± 4	57 ± 4	0.946
BMI, kg/m^2		30.2 ± 4.6	30.7 ± 4.4	32.9 ± 4.7	33.9 ± 5	<0.001
FPG, mmol/L		5.9 (3.4; 16.8)	6.1 (5; 23.5)	6 (4.6; 12.1)	6.3 (5; 16.1)	0.014
TC, mmol/L		6.16 ± 1.43	5.95 ± 1.32	6.15 ± 1.23	6.18 ± 1.44	0.532
LDL cholesterol, mmol/L		3.92 ± 1.22	3.79 ± 1.16	3.99 ± 1.0	3.82 ± 1.21	0.585
HDL cholesterol, mmol/L		1.46 ± 0.34	1.35 ± 0.28	1.34 ± 0.25	1.29 ± 0.33	<0.001
TG, mmol/L		1.51 (0.48; 8.58)	1.50 (0.52; 18.40)	1.68 (0.64; 5.06)	1.93 (0.58; 7.3)	<0.001
MAP, mmHg		98 ± 10	98 ± 10	101 ± 11	101 ± 10	0.032
eGFR, mL/min/1.73 m^2		92.1 ± 8.9	88.8 ± 8.6	86.3 ± 10.4	84.2 ± 13	<0.001
hs-CRP, mg/L		1.37 (0.18; 28.4)	1.34 (0.19; 47.1)	1.98 (0.33; 18.1)	2.75 (0.33; 25.3)	<0.001
Smoking, % (n)		21 (24)	14 (15)	17 (18)	17 (18)	0.472

BMI, body mass index; FPG, fasting plasma glucose; TC, total cholesterol; LDL, low-density lipoprotein; HDL, high-density lipoprotein; TG, triglycerides; MAP, mean arterial pressure; SUA, serum uric acid; eGFR, estimated glomerular filtration rate; hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein.

Table 4. The comparison of objective data according to uric acid quartile in men.

Characteristics	Men (n = 257)				p-Value	
	Quartiles	Q1	Q2	Q3		Q4
Number		65	67	61	64	
SUA, $\mu\text{mol/L}$		≤ 352	353–393	394–452	≥ 453	
Age, year		49 ± 4	48 ± 4	46 ± 4	46 ± 4	<0.001
BMI, kg/m^2		30.2 ± 3.1	30.2 ± 3.5	31.7 ± 3.4	32.7 ± 4.1	<0.001
FPG, mmol/L		6.05 (5.03; 17.54)	6.04 (4.83; 18.07)	5.94 (4.93; 7.78)	6.08 (4.9; 11.49)	0.151
TC, mmol/L		5.57 ± 1.36	6.08 ± 1.38	6 ± 1.17	5.98 ± 1.39	0.132
LDL cholesterol, mmol/L		3.46 ± 1.2	3.83 ± 1.13	3.74 ± 1.06	3.74 ± 1.23	0.312
HDL cholesterol, mmol/L		1.06 ± 0.25	1.15 ± 0.27	1.05 ± 0.2	1.05 ± 0.24	0.039
TG, mmol/L		1.65 (0.49; 32.05)	1.78 (0.53; 6.93)	2.23 (0.96; 6.61)	2.51 (0.79; 7.8)	<0.001
MAP, mmHg		101 ± 9	100 ± 10	101 ± 10	105 ± 11	0.057
eGFR, mL/min/1.73 m^2		99.8 ± 10.6	97.3 ± 9.7	98.7 ± 11.3	94.3 ± 12.7	0.03
hs-CRP, mg/L		1.26 (0.2; 27.3)	1.37 (0.13; 10.3)	1.94 (0.24; 42.9)	1.89 (0.47; 31.8)	<0.001
Smoking, % (n)		38 (25)	46 (31)	38 (23)	39 (25)	0.752

BMI, body mass index; FPG, fasting plasma glucose; TC, total cholesterol; LDL, low-density lipoprotein; HDL, high-density lipoprotein; TG, triglycerides; MAP, mean arterial pressure; SUA, serum uric acid; eGFR, estimated glomerular filtration rate; hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein.

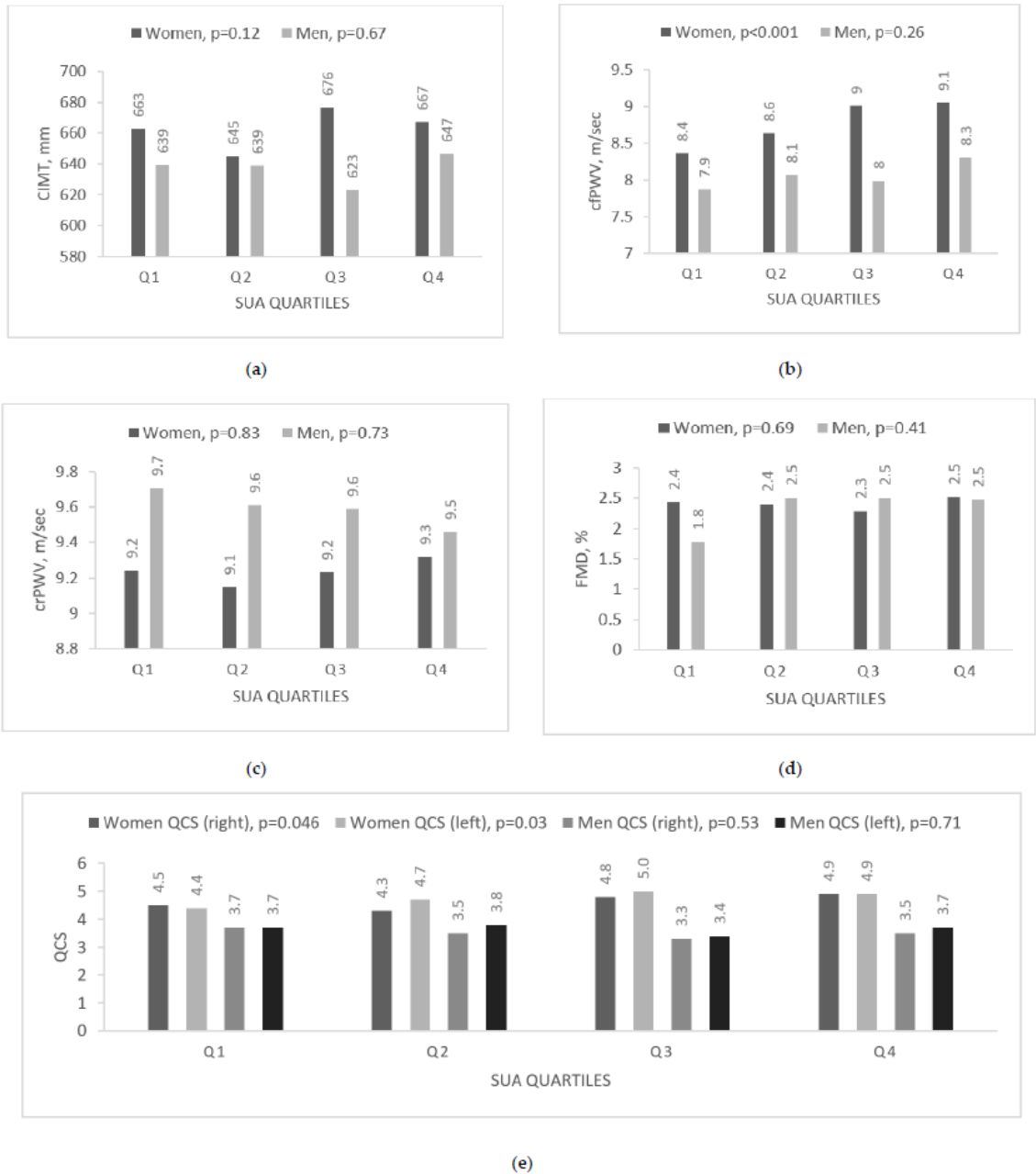


Figure 1. The comparison of arterial parameters by sex according to uric acid quartile: (a–e). CIMT, carotid intima-media thickness; cfPWV, carotid-femoral pulse wave velocity; crPWV, carotid-radial pulse wave velocity; QCS, quality carotid stiffness; SUA, serum uric acid.

Table 5. The correlation between objective data, vascular parameters and SUA by sex.

Characteristics	Women (n = 439)		Men (n = 257)	
	Spearman's Correlation Coefficient r	p-Value	Spearman's Correlation Coefficient r	p-Value
Age, year	−0.02	0.68	−0.26	<0.001
BMI, kg/m ²	0.32	<0.001	0.3	<0.001
FPG, mmol/L	−0.06	0.35	0.12	0.012
TC, mmol/L	0.01	0.853	0.1	0.102
LDL cholesterol, mmol/L	−0.02	0.623	0.06	0.34
HDL cholesterol, mmol/L	−0.23	<0.001	−0.07	<0.27
TG, mmol/L	0.22	<0.001	0.27	<0.001
MAP, mmHg	0.14	0.003	0.14	0.02
eGFR, mL/min/1.73 m ²	−0.23	<0.001	−0.14	0.03
hs-CRP, mg/L	0.29	<0.001	0.27	<0.001
QCS (right)	0.13	0.008	−0.05	0.39
QCS (left)	0.11	0.02	−0.02	0.8
cfPWV, m/sec	0.19	<0.001	0.13	0.03
crPWV, m/sec	0.02	0.78	−0.04	0.56
CIMT (mean of right and left), μm	0.05	0.34	0.02	0.81
FMD, %	0.05	0.33	0.08	0.121

BMI, body mass index; FPG, fasting plasma glucose; TC, total cholesterol; LDL, low density lipoprotein; HDL, high density lipoprotein; TG, triglycerides; MAP, mean arterial pressure; SUA, serum uric acid; eGFR, estimated glomerular filtration rate; hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein; QCS, quality carotid stiffness; cfPWV, carotid-femoral pulse wave velocity; crPWV, carotid-radial pulse wave velocity; CIMT, carotid intima-media thickness; FMD, flow-mediated dilatation.

3.3. Linear Regression Analysis of cfPWV and SUA

We conducted a sex-divided multiple linear regression analysis (Table 6), with the lowest SUA (Q1) as a reference group. It showed that, in women, the third (Q3) and fourth (Q4) quartiles of SUA were significantly associated with cfPWV after multiple adjustments for age, BMI, hs-CRP, hemodynamic parameters, and kidney function. On the other hand, in men, an association was present only in the fourth (Q4) quartile when adjusted for age, BMI, and eGFR and was lost after further adjustments.

Table 6. Multiple linear regression analysis with cfPWV as dependent variable.

Estimate	Women			Men		
	B	SE	p-Value	B	SE	p-Value
Model 1						
Q2 uric acid	0.213	0.187	0.257	0.259	0.219	0.238
Q3 uric acid	0.448	0.195	0.022	0.17	0.231	0.462
Q4 uric acid	0.468	0.203	0.021	0.478	0.242	0.049
Model 2						
Q2 uric acid	0.214	0.182	0.238	0.211	0.209	0.312
Q3 uric acid	0.38	0.19	0.047	0.138	0.221	0.535
Q4 uric acid	0.459	0.198	0.021	0.34	0.234	0.147
Model 3						
Q2 uric acid	0.257	0.181	0.156	0.209	0.209	0.317
Q3 uric acid	0.384	0.189	0.042	0.144	0.222	0.518
Q4 uric acid	0.491	0.197	0.013	0.328	0.234	0.162
Model 4						
Q2 uric acid	0.216	0.18	0.23	0.288	0.213	0.179
Q3 uric acid	0.397	0.186	0.033	0.263	0.227	0.249
Q4 uric acid	0.533	0.194	0.006	0.415	0.24	0.085

Q1 SUA as a reference group; Model 1: adjusted for age, BMI, and eGFR; Model 2: Model 1 + hs-CRP and MAP; Model 3: Model 2 + CIMT; Model 4: Model 3 + FMD.

4. Discussion

Early vascular aging is an emerging issue that must be addressed since it eventually affects the whole arterial tree and causes a higher risk for premature cardiovascular morbidity and mortality. In our study, we confirmed that, in a population-based, middle-aged

Lithuanian cohort with metabolic syndrome, even “normal” levels of serum uric acid are associated with inflammation, higher mean arterial pressure, and stiffer arteries measured by aortic stiffness. Indeed, a greater carotid-femoral pulse wave velocity following multiple adjustments was associated with higher serum uric acid levels in women but not in men. Since the median cfPWV in women was 8.6 m/s, reflecting rather low cardiovascular risk, we suggest that hyperuricemia in this certain population indicates an early proinflammatory phenotype that contributes to EVA.

In our study, SUA levels were significantly associated with central arterial stiffness (cfPWV) in women. In men, the correlation was present and persisted after adjustment for age, BMI, and eGFR. However, it was lost after adjustments with other conventional risk factors such as hs-CRP and MAP. The relationship between hyperuricemia and arterial stiffening is still controversial since various studies share heterogeneous results. A systematic review and meta-analysis by Reborja et al. [24] revealed that in the general population the relationship between SUA and cfPWV exists with low-moderate heterogeneity of the six studies ($I^2 = 34\%$), being significant in both males and females (β : 0.06, 95%CI: 0.03, 0.09, and β : 0.07, 95%CI: 0.03, 0.11, respectively). However, in the hypertensive population, only one study out of four succeeded in finding a significant association between SUA and aortic stiffness after adjustments for risk factors. Indeed, there were two other studies that lost the significance in adjusted analysis. A large Chinese study, involving normotensive and hypertensive patients, revealed that, although the relationship of hyperuricemia and cfPWV was present in both groups, in normotensives, a higher SUA tended to have more influence and accelerated the augmentation of cfPWV, in comparison to the hypertension group where the cfPWV was higher and continued to grow slightly [25]. Thus, we may hypothesize that, having lower MAP in the female group in this study, the impact of hyperuricemia may be more expressed.

In our study no relationship at all in both sexes was observed regarding peripheral arterial stiffness, measured by crPWV. Liang et al. also evaluated the relationship between SUA and crPWV, which failed to remain significant after adjustment for heart rate, blood pressure, and lipid profile [25]. Similarly, in a study by Bian et al., there was no difference between crPWV in hyperuricemic or normouricemic groups in both sexes [26]. Bian et al. presumed that SUA has an impact only on large arterial stiffening, measured by cfPWV, while peripheral arteries do not respond to hyperuricemia [26]. Our findings sustain this thought. An elastic artery, such as the aorta, is more vulnerable to inflammation that leads to the elastin degradation and its replacement by collagen [27].

The sex specific differences in relationship between SUA and arterial stiffness might be determined by sex hormones since estrogens have an uricosuric effect [28]. As for metabolic syndrome, it was believed that estrogens protect and inhibit the development of metabolic syndrome in premenopausal women. However, hormone replacement therapy could not show a beneficial outcome in components of metabolic syndrome, suggesting that other sex hormones might have a more significant role [29,30]. However, the decrease in estrogens is known to affect nitric oxide (NO) production leading to vascular stiffening [31]. Additionally, according to the guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice, early menopause is also considered a risk factor for CVD [19]. In this study, we found a sex-dependent relationship between SUA and vascular parameters, suggesting the importance of hormones in EVA pathogenesis. Bian et al. also reported a correlation between SUA and cfPWV in women after adjusting for conventional risk factors. To note, their study also included younger men and women, and hypertension and smoking were more prevalent among men [26]. In our study, there were also more than twice as many smoking men as women, although no difference between smokers' and non-smokers' groups in respect to SUA was present.

The reason why a relationship between arterial parameters and SUA differs between sexes might be influenced by the age range of participants and different methods of evaluating arterial stiffness, as well as the inclusion of diverse risk factors for CVD. In the present study, women had higher BMI and LDL cholesterol and poorer kidney function. Men,

however, showed lower HDL cholesterol, higher TG and MAP, and a higher prevalence of smokers. Of course, the age discrepancy in our cohort should be also taken into account. Age is known to be one of the most important factors for arterial stiffening [13,32]. That may explain why the relationship between cfPWV and hyperuricemia in this study was present only in women who were older than men. Furthermore, Mehta et al. [33] in the Framingham study suggested an idea that hyperuricemia induces arterial stiffening in individuals who already have an elevated risk for CVD. Moreover, inflammation was less expressed in males and, despite presenting higher hyperuricemia, they had better vascular health as compared to women.

While cfPWV is a gold standard for measuring arterial function, CIMT, on the other hand, mainly represents the structure of the carotid artery [13]. Studies have shown a large age impact on the relationship between SUA and CIMT [34–36]. Nevertheless, in this study we had a different age range between the men and women groups; however, we did not succeed in finding an association in either of them.

Another arterial parameter, FMD, which is used to determine an endothelial dysfunction, showed no relationship with SUA in our study. Only several small studies have been performed on this topic, and the findings are controversial [37–39]. Some authors hypothesized that FMD may be an early predictor of vascular dysfunction, and including patients with coronary artery disease and/or diabetes may lead to a diminished difference between normouricemic and hyperuricemic patients [40]. In the present study, as the patients had metabolic syndrome, it may have lowered the role of SUA on FMD as well.

In our study we also showed that hyperuricemia was closely associated with inflammation, measured by hs-CRP. Similarly, Tsai et al. [41] in a study of 200 essential hypertension patients showed a significant association between SUA and CRP, although hs-CRP was not associated with crPWV. On the other hand, another study carried out in Japan reported that both elevated SUA and hs-CRP related with vascular stiffness, measured by brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV) [42]. Since crPWV measures arterial stiffness in muscular arteries and baPWV does so both in elastic and muscular arteries, the results are inconsistent. Meanwhile, cfPWV, used in our study, reflects large artery remodeling and, therefore, could reveal that a more expressed proinflammatory phenotype in middle-aged women with metabolic syndrome alongside higher MAP if hyperuricemia is present might indicate sex-specific pathways of early vascular aging. Interestingly, according to the Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice released in 2021, anti-inflammatory therapy with a low dose of colchicine is suggested only for high-risk patients as a secondary prevention [19]. It would be interesting to see if colchicine is more effective in women with metabolic syndrome as a primary prevention.

Limitations

Increased circulating SUA is the consequence of a high intake of purine-rich products, increased SUA production, decreased renal elimination, or a combination of these mechanisms. Our limitation is that we did not evaluate the intake of SUA with food and alcohol in this study. Additionally, the absence of information on which an antihypertensive medication group was used in study subjects might have influenced results because both beta-blockers and diuretics can increase uricemia. Finally, we did not exclude subjects with pathologies, such as autoimmune disease or neoplasia, which might have induced their SUA concentration.

5. Conclusions

The findings of our study support that hyperuricemia leads to a proinflammatory state, measured by hs-CRP. We found no relationship between SUA and CIMT, QCS, crPWV, and FMD. However, we provide evidence that high serum uric acid, in combination with inflammation, is associated with arterial stiffness, measured by carotid-femoral pulse wave velocity, in women in a population-based, middle-aged Lithuanian cohort with metabolic syndrome.

Author Contributions: Conceptualization, J.B. and A.L.-C.; methodology, J.B., A.L.-C., J.D., A.L., and L.R.; formal analysis, M.S., A.L.-C., and J.D.; literature search, M.S. and J.M.; writing—original draft preparation, M.S. and J.M.; writing—review and editing, J.B., A.L.-C., and A.Č. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the local Ethics Committee (protocol No. 158200-18/4-1006-521 2018/04/03).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: Not applicable.

Acknowledgments: We express our gratitude to Vilnius University Hospital Santaros Klinikos for the possibility to include the subjects.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Nilsson, P.M. Early Vascular Aging (EVA): Consequences and Prevention. *Vasc. Health Risk Manag.* **2008**, *4*, 547–552. [CrossRef] [PubMed]
2. Santos-Moreno, P.; Burgos-Angulo, G.; Martinez-Ceballos, M.A.; Pizano, A.; Echeverri, D.; Bautista-Niño, P.K.; Roks, A.J.M.; Rojas-Villarraga, A. Inflammaging as a Link between Autoimmunity and Cardiovascular Disease: The Case of Rheumatoid Arthritis. *RMD Open* **2021**, *7*, e001470. [CrossRef] [PubMed]
3. Franceschi, C.; Garagnani, P.; Parini, P.; Giuliani, C.; Santoro, A. Inflammaging: A New Immune–Metabolic Viewpoint for Age-Related Diseases. *Nat. Rev. Endocrinol.* **2018**, *14*, 576–590. [CrossRef] [PubMed]
4. Ebert, T.; Pawelzik, S.-C.; Witaszp, A.; Arefin, S.; Hobson, S.; Kublickiene, K.; Shiels, P.G.; Bäck, M.; Stenvinkel, P. Inflammation and Premature Ageing in Chronic Kidney Disease. *Toxins* **2020**, *12*, 227. [CrossRef]
5. Zanolli, L.; Rastelli, S.; Granata, A.; Inserra, G.; Empana, J.-P.; Boutouyrie, P.; Laurent, S.; Castellino, P. Arterial Stiffness in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Hypertens.* **2016**, *34*, 822–829. [CrossRef]
6. McCracken, E.; Monaghan, M.; Sreenivasan, S. Pathophysiology of the Metabolic Syndrome. *Clin. Dermatol.* **2018**, *36*, 14–20. [CrossRef]
7. Jakubiak, G.K.; Osadnik, K.; Lejawa, M.; Osadnik, T.; Golawski, M.; Lewandowski, P.; Pawlas, N. “Obesity and Insulin Resistance” Is the Component of the Metabolic Syndrome Most Strongly Associated with Oxidative Stress. *Antioxidants* **2022**, *11*, 79. [CrossRef]
8. Monteiro, R.; Azevedo, I. Chronic Inflammation in Obesity and the Metabolic Syndrome. *Mediat. Inflamm.* **2010**, *2010*, 289645. [CrossRef]
9. Nilsson, P.M.; Tuomilehto, J.; Rydén, L. The Metabolic Syndrome—What Is It and How Should It Be Managed? *Eur. J. Prev. Cardiol.* **2019**, *26*, 33–46. [CrossRef]
10. Kanikowska, D.; Kanikowska, A.; Swora-Cwynar, E.; Grzymislawski, M.; Sato, M.; Bręborowicz, A.; Witowski, J.; Korybalska, K. Moderate Caloric Restriction Partially Improved Oxidative Stress Markers in Obese Humans. *Antioxidants* **2021**, *10*, 1018. [CrossRef]
11. Ali, N.; Miah, R.; Hasan, M.; Barman, Z.; Mou, A.D.; Hafsa, J.M.; Trisha, A.D.; Hasan, A.; Islam, F. Association between Serum Uric Acid and Metabolic Syndrome: A Cross-Sectional Study in Bangladeshi Adults. *Sci. Rep.* **2020**, *10*, 7841. [CrossRef] [PubMed]
12. Spiga, R.; Marini, M.A.; Mancuso, E.; Di Fatta, C.; Fuoco, A.; Perticone, F.; Andreozzi, F.; Mannino, G.C.; Sesti, G. Uric Acid Is Associated With Inflammatory Biomarkers and Induces Inflammation Via Activating the NF-KB Signaling Pathway in HepG2 Cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **2017**, *37*, 1241–1249. [CrossRef]
13. Albu, A.; Para, I.; Porojan, M. Uric Acid and Arterial Stiffness. *Ther. Clin. Risk Manag.* **2020**, *16*, 39–54. [CrossRef] [PubMed]
14. Wang, M.; Monticone, R.E.; McGraw, K.R. Proinflammatory Arterial Stiffness Syndrome: A Signature of Large Arterial Aging. *J. Vasc. Res.* **2018**, *55*, 210–223. [CrossRef]
15. Kuwabara, M.; Kanbay, M.; Hisatome, I. Uric Acid and Hypertension Because of Arterial Stiffness. *Hypertension* **2018**, *72*, 582–584. [CrossRef] [PubMed]
16. Tomiyama, H.; Shiina, K.; Vlachopoulos, C.; Iwasaki, Y.; Matsumoto, C.; Kimura, K.; Fujii, M.; Chikamori, T.; Yamashina, A. Involvement of Arterial Stiffness and Inflammation in Hyperuricemia-Related Development of Hypertension. *Hypertension* **2018**, *72*, 739–745. [CrossRef] [PubMed]
17. Laucevičius, A.; Kasiulevičius, V.; Jatužis, D.; Petrulionienė, Ž.; Ryliškytė, L.; Rinkūnienė, E.; Badarienė, J.; Ypienė, A.; Gustienė, O.; Šlapikas, R. Lithuanian High Cardiovascular Risk (LitHiR) Primary Prevention Programme—Rationale and Design. *Semin. Cardiovasc. Med.* **2012**, *18*, 1–6. [CrossRef]
18. Huang, P.L. A Comprehensive Definition for Metabolic Syndrome. *Dis. Model. Mech.* **2009**, *2*, 231–237. [CrossRef]
19. 2021 ESC Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice | European Heart Journal | Oxford Academic. Available online: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/34/3227/6358713?login=true> (accessed on 18 February 2022).

20. Williams, B.; Mancia, G.; Spiering, W.; Agabiti Rosei, E.; Azizi, M.; Burnier, M.; Clement, D.L.; Coca, A.; de Simone, G.; Dominiczak, A.; et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur. Heart J.* **2018**, *39*, 3021–3104. [CrossRef]
21. Sesso, H.D.; Stampfer, M.J.; Rosner, B.; Hennekens, C.H.; Gaziano, J.M.; Manson, J.E.; Glynn, R.J. Systolic and Diastolic Blood Pressure, Pulse Pressure, and Mean Arterial Pressure as Predictors of Cardiovascular Disease Risk in Men. *Hypertension* **2000**, *36*, 801–807. [CrossRef]
22. Rácz, O.; Lepej, J.; Fodor, B.; Lepejová, K.; Jarčuška, P.; Kováčová, A. Pitfalls in the Measurements and Assessment of Glomerular Filtration Rate and How to Escape Them. *EJIFCC* **2012**, *23*, 33–40. [PubMed]
23. Thijssen, D.H.J.; Bruno, R.M.; van Mil, A.C.C.M.; Holder, S.M.; Fata, F.; Greyling, A.; Zock, P.L.; Taddei, S.; Deanfield, J.E.; Luscher, T.; et al. Expert Consensus and Evidence-Based Recommendations for the Assessment of Flow-Mediated Dilation in Humans. *Eur. Heart J.* **2019**, *40*, 2534–2547. [CrossRef] [PubMed]
24. Reborja, P.; Andreano, A.; Triglione, N.; Piccinelli, E.; Palazzini, M.; Occhi, L.; Grassi, G.; Valsecchi, M.G.; Giannattasio, C.; Maloberti, A. Association between Uric Acid and Pulse Wave Velocity in Hypertensive Patients and in the General Population: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Blood Press.* **2020**, *29*, 220–231. [CrossRef]
25. Liang, J.; Li, Y.; Zhou, N.; Teng, F.; Zhao, J.; Zou, C.; Qi, L. Synergistic Effects of Serum Uric Acid and Cardiometabolic Risk Factors on Early Stage Atherosclerosis: The Cardiometabolic Risk in Chinese Study. *PLoS ONE* **2012**, *7*, e51101. [CrossRef]
26. Bian, S.; Guo, H.; Ye, P.; Luo, L.; Wu, H.; Xiao, W. Serum Uric Acid Level and Diverse Impacts on Regional Arterial Stiffness and Wave Reflection. *Iran. J. Public Health* **2012**, *41*, 33–41. [PubMed]
27. Trott, D.W.; Fadel, P.J. Inflammation as a Mediator of Arterial Ageing. *Exp. Physiol.* **2019**, *104*, 1455–1471. [CrossRef] [PubMed]
28. Wan, H.; Zhang, K.; Wang, Y.; Chen, Y.; Zhang, W.; Xia, F.; Zhang, Y.; Wang, N.; Lu, Y. The Associations between Gonadal Hormones and Serum Uric Acid Levels in Men and Postmenopausal Women With Diabetes. *Front. Endocrinol.* **2020**, *11*, 55. [CrossRef] [PubMed]
29. Rochlani, Y.; Pothineni, N.V.; Mehta, J.L. Metabolic Syndrome: Does It Differ Between Women and Men? *Cardiovasc. Drugs Ther.* **2015**, *29*, 329–338. [CrossRef]
30. Janssen, I.; Powell, L.H.; Crawford, S.; Lasley, B.; Sutton-Tyrrell, K. Menopause and the Metabolic Syndrome: The Study of Women's Health Across the Nation. *Arch. Intern. Med.* **2008**, *168*, 1568–1575. [CrossRef]
31. Tarhouni, K.; Guihot, A.L.; Freidja, M.L.; Toutain, B.; Henrion, B.; Baufreton, C.; Pinaud, F.; Procaccio, V.; Grimaud, L.; Ayer, A.; et al. Key Role of Estrogens and Endothelial Estrogen Receptor α in Blood Flow-Mediated Remodeling of Resistance Arteries. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **2013**, *33*, 605–611. [CrossRef]
32. Fappi, A.; Mittendorfer, B. Different Physiological Mechanisms Underlie an Adverse Cardiovascular Disease Risk Profile in Men and Women. *Proc. Nutr. Soc.* **2020**, *79*, 210–218. [CrossRef] [PubMed]
33. Mehta, T.; Nuccio, E.; McFann, K.; Madero, M.; Sarnak, M.J.; Jalal, D. Association of Uric Acid With Vascular Stiffness in the Framingham Heart Study. *Am. J. Hypertens.* **2015**, *28*, 877–883. [CrossRef]
34. Ma, M.; Wang, L.; Zhong, X.; Zhong, L.; Chen, R.; Li, L.; Mao, M. Correlation between Carotid Intima Media Thickness and Serum Uric Acid, Results from 15843 Subjects in 2016–2020. 2020. Available online: <https://assets.researchsquare.com/files/rs-729479/v1/83b82aff-968d-4b24-868d-238ac7bb5c63.pdf?c=1631886819> (accessed on 27 February 2022).
35. Buzas, R.; Tautu, O.-F.; Dorobantu, M.; Ivan, V.; Lighazan, D. Serum Uric Acid and Arterial Hypertension—Data from Sephar III Survey. *PLoS ONE* **2018**, *13*, e0199865. [CrossRef] [PubMed]
36. Peng, L.-H.; He, Y.; Xu, W.-D.; Zhao, Z.-X.; Liu, M.; Luo, X.; He, C.-S.; Chen, J. Carotid Intima-Media Thickness in Patients with Hyperuricemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Aging Clin. Exp. Res.* **2021**, *33*, 2967–2977. [CrossRef] [PubMed]
37. Singh, C.; Jain, S.; Dhawan, V.; Kalra, N.; Kumari, S. Uric Acid as a Predictor of Endothelial Dysfunction in Patients with Metabolic Syndrome. *Arch. Endocrinol. Metab.* **2021**, *64*, 810–815. [CrossRef] [PubMed]
38. Han, C.; Xian, Z.; Zou, Y.; Liao, Z.; Yang, R.; Zou, C.; Wang, X.; Sun, Y. Flow-Mediated Dilation Can Be Used to Predict Incident Hypertension in Patients with Hyperuricemia. *Arch. Med. Sci.* **2019**, *15*, 343–349. [CrossRef]
39. Relationship between Uric Acid and Endothelial Function in Hypertensive Patients with Metabolic Syndrome | Abstract. Available online: <https://www.longdom.org/abstract/relationship-between-uric-acid-and-endothelial-function-in-hypertensive-patients-with-metabolic-syndrome-50657.html> (accessed on 6 November 2021).
40. Wong, C.-K.; Chen, Y.; Ho, L.-M.; Zhen, Z.; Siu, C.-W.; Tse, H.-F.; Yiu, K.-H. The Effects of Hyperuricaemia on Flow-Mediated and Nitroglycerin-Mediated Dilatation in High-Risk Patients. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* **2014**, *24*, 1012–1019. [CrossRef]
41. Tsai, W.-C.; Huang, Y.-Y.; Lin, C.-C.; Li, W.-T.; Lee, C.-H.; Chen, J.-Y.; Chen, J.-H. Uric Acid Is an Independent Predictor of Arterial Stiffness in Hypertensive Patients. *Heart Vessel.* **2009**, *24*, 371–375. [CrossRef]
42. Saijo, Y.; Utsugi, M.; Yoshioka, E.; Horikawa, N.; Sato, T.; Gong, Y.Y.; Kishi, R. Relationships of C-Reactive Protein, Uric Acid, and Glomerular Filtration Rate to Arterial Stiffness in Japanese Subjects. *J. Hum. Hypertens.* **2005**, *19*, 907–913. [CrossRef]