

VILNIAUS UNIVERSITETAS

Vilma Dženkevičiūtė

**CENTRINIŲ IR PERIFERINIŲ ARTERIJŲ STRUKTŪRINIŲ IR
FUNKCINIŲ PAKITIMŲ YPATUMAI SERGANT METABOLINIŲ
SINDROMU**

Daktaro disertacija

Biomedicinos mokslai, medicina (06 B)

Vilnius, 2011

Disertacija rengta 2007 – 2011 metais Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto

Širdies ir kraujagyslių ligų klinikoje.

Mokslinė vadovė:

Prof. dr. Žaneta Petrulionienė (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai,
medicina – 06B)

Konsultantas:

Prof. dr. Aleksandras Laucevičius (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai,
medicina – 06B)

PADĖKA

Kartais pakanka mažo postūmio, kad žmogus su nauja energija griebtųsi gyvenimo keliamų uždavinių.

Dėkoju moksliniai vadovei prof. Dr. Žanetai Petrulionienei – už galimybę realizuoti mokslo idėją ir nuolatinį idėjų palaikymą bei sudarytas visas sąlygas apibendrinti tyrimą.

Prof. Aleksandrui Laucevičiui – už vertingus patarimus ir pasiūlymus, kritines pastabas planuojant, analizuojant ir apibendrinant tyrimo rezultatus.

Dr. Viktor Skorniakov – už skirtą laiką, nuoširdžius patarimus atliekant tyrimo rezultatų matematinius skaičiavimus.

Visiems Santariškių klinikų Neinvazinės kardiologijos skyriaus Kraujagyslių poskyrio darbuotojams – už visą atliktą darbą ir mokslo vystymo medicinoje idėjos palaikymą.

TURINYS

SANTRUMPOS

1. ĮVADAS

1.1. Tiriamoji problema ir darbo aktualumas

1.2. Teorinė ir praktinė darbo reikšmė

1.3. Darbo tikslas

1.4. Darbo uždaviniai

1.5. Darbo mokslinis naujumas

1.6. Ginamieji teiginiai

2. LITERATŪROS APŽVALGA:

2.1. Metabolinis sindromas

2.2. Metabolinio sindromo pataloginė fiziologija

2.2.1. Atsparumo insulinui riebaliniame audinyje pataloginė fiziologija

2.2.2. Atsparumas insulinui kepenyse

2.2.3. Atsparumas insulinui raumenyse

2.2.4. Hipertenzija ir atsparumas insulinui

2.2.5. Kiti veiksniai, susiję su atsparumu insulinui

2.2.6. Uždegiminių molekulių reikšmė atsparumo insulinui ir metabolinio sindromo atsiradimui

2.3. Metabolinio sindromo genetiniai veiksniai

2.4. Metabolinis sindromas ir ligų rizika

2.4.1. Širdies ir kraujagyslių ligos ir metabolinis sindromas

2.4.2. II tipo cukrinis diabetas ir metabolinis sindromas

2.5. Metabolinis sindromas ir arterijų standumas

2.5.1. Periferinių ar centrinių arterijų standėjimo pradžia

2.5.2. Lyties įtaka arterijų standumui

2.5.3. Padidėjusio arterijų standumo ir metabolinio sindromo pataloginė fiziologija

2.6. Metabolinis sindromas ir intimos medijos storis

3. TIRIAMIEJI ASMENYS IR TYRIMO METODAI:

3.1. Tiriamųjų atranka ir grupių sudarymas

3.2. Tyrimo eiga

3.3. Tyrimo metodika

3.3.1. Širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksniai ir antropometriniai duomenys

3.3.2. Širdies ir kraujagyslių ligų rizikos vertinimas

3.3.3. Metabolinio sindromo vertinimas

3.3.4. Arterijų standumo tyrimai.

3.3.4.1.1.1. Aplanacinės tonometrijos metodika.

3.3.4.1.1.2. Širdies – kulkšnies kraujagyslių indekso (CAVI) matavimas

3.3.4.1.1.3. Ultragarsinis miego arterijų tyrimas.

3.4. Statistiniai metodai

4. REZULTATAI

4.1. Bendrosios tiriamųjų charakteristikos

4.2. Arterijų funkcijos ir struktūros bei kairio skilvelio miokardo masės pakitimų skirtumai tarp sergančiųjų metaboliniu sindromu ir kontrolinės grupės asmenų

4.3. Širdies ir kraujagyslių pažeidimų prognostinė rizika sergantiesiems metaboliniu sindromu

4.4. Metabolinio sindromo ir atskirų širdies bei kraujagyslių rizikos veiksnių nepriklausoma įtaka arterijų standumui, sienelės storėjimui, aterosklerozinių plokštelių atsiradimui ir kairiojo skilvelio hipertrofijai.

- 4.5. Širdies ir kraujagyslių rizikos veiksnių, galinčių sudaryti metabolinį sindromą, skaičiaus įtaka arterijos sienelės parametrams ir kairiojo skilvelio miokardo masės indekso kitimams
- 4.6. Sergančiųjų metaboliniu sindromu periferinių ir centrinių arterijų standumo rodiklių kitimų specifiškumas
- 4.7. Sergančiųjų metaboliniu sindromu šlaunies – miego arterijų pulsinės bangos norminės ribos

5. REZULTATŲ APTARIMAS

- 5.1. Metabolinio sindromo, lyties ir amžiaus ryšys su arterijų struktūra ir funkcija
 - 5.1.1. Širdies bei kraujagyslių rizikos veiksnių, metabolinio sindromo ryšys su kairio skilvelio miokardo masės indeksu
- 5.2. Širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnių ir metabolinio sindromo įtaka arterijų standumui, sienelės storėjimui, aterosklerozinių plokštelių atsiradimui
 - 5.2.1. Širdies ir kraujagyslių rizikos veiksnių įtaka arterijos sienelės parametru ir kairiojo skilvelio miokardo masės indekso kitimams
- 5.3. Širdies ir kraujagyslių rizikos veiksnių, sudarančių metabolinį sindromą, skaičiaus įtaka arterijų struktūrai ir funkcijai
- 5.4. MS reikšmė arterijos sienelės parametru padidėjimo prognozei
- 5.5. Metabolinio sindromo įtaka centrinių ir periferinių arterijų standumo parametrams

IŠVADOS

PRAKTINIS PRITAIKYMAS

LITERATŪROS SĄRAŠAS

PRIEDAI

SANTRUMPOS

AH	arterinė hipertenzija
AHA/NHLBI	JAV širdies asociacija ir Nacionalinis širdies, plaučių ir kraujo ligų institutas (angl. <i>American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute</i>)
AIx	augmentacijos indeksas
AKS	arterinis kraujo spaudimas
APO	apolipoproteinai
ATP III <i>Treatment Panel</i>)	III suaugusiųjų gydymo rekomendacijos (angl. <i>Adult Treatment Panel</i>)
CAVI <i>index</i>)	širdies kulkšnies indeksas (angl. <i>cardio-ankle vascular index</i>)
CD	cukrinis diabetas
CETP <i>Cholesteryl Ester Transfer Protein</i>)	cholesterylesterio perdavimo baltymas (angl. <i>Cholesteryl Ester Transfer Protein</i>)
cm	centimetrai
CRB	C reaktyvusis baltymas
dAKS	diastolinis arterinis kraujo spaudimas
DTL-ch	didelio tankio lipoproteinų cholesterolis
HJL	hormonams jautri lipazė
HOMA <i>model assessment</i>)	homeostazės įvertinimo modelis (angl. <i>homeostatic model assessment</i>)
CRB	C reaktyvusis baltymas

IDF	Tarptautinė diabeto federacija (angl. <i>International Diabetes Federation</i>)
IL	interleukinas
IMS	intimos medijos storis
iRNR	informacinė ribonukleorūgštis
JAV	Jungtinės Amerikos Valstijos
kg	kilogramai
KMI	kūno masės indeksas
KŠL	koronarinė širdies liga
KSMMI	kairiojo skilvelio miokardo masės indeksas
KVL įvykiai	kardiovaskuliniai įvykiai
LMTL	labai mažo tankio lipoproteinai
LRR	laisvosios riebiosios rūgštys
M	vidurkis (angl. <i>mean</i>)
MI	miokardo infarktas
mm	milimetrai
mmHg	milimetrai gyvsidabrio stulpelio
MS	metabolinis sindromas
MTL-ch	mažo tankio lipoproteinų cholesterolis
n	imties dydis
NCEP	Nacionalinė cholesterolio mokymo programa (angl. <i>National Cholesterol Education Program</i>)

NCEP ATP III	Nacionalinė cholesterolio mokymo programos III Suaugusiųjų gydymo rekomendacijos (angl. <i>National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III</i>)
NHANES	Nacionalinis sveikatos ir mitybos tyrimo apžvalga (angl. <i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>)
OR	galimybių santykis (angl. <i>odds ratio</i>)
p	reikšmingumo lygmuo
PS	pulsinis spaudimas
PBG	pulsinės bangos greitis
PSO	Pasaulinė sveikatos organizacija
r	koreliacijos koeficientas
sAKS	sistolinis kraujo spaudimas
SN	standartinis nuokrypis (angl. SD – <i>standart deviation</i>)
SCORE	rizikos vertimo skalė (angl. <i>Systemic Coronary Risk Evaluation</i>)
ŠKL	širdies ir kraujagyslių ligos
ŠSD	širdies susitraukimų dažnis
TG	trigliceridai
TNF α	tumorų nekrozės faktorius α
χ^2	chi kvadrato kriterijus
VAS	vidutinis arterinis spaudimas
VUL SK	Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikos

1. ĮVADAS

1.2 Tiriamoji problema

Širdies ir kraujagyslių ligos (ŠKL) yra pagrindinė mirties priežastis visoje Europoje. Lietuvos sveikatos informacijos centro duomenimis 2010 metais Lietuvos gyventojai dažniausiai sirgo ŠKL. Lietuvoje 2010 metais nuo ŠKL mirė net 23627 žmonių ir tai sudarė 56,1% visų tais metais mirusiųjų. ŠKL lemia ne tik ankstyvą negalią, bet ir vis didėjančias sveikatos apsaugos išlaidas. Savalaikė ŠKL didelės rizikos pacientų atranka ir laiku paskirtas profilaktinis gydymas gali veiksmingai sumažinti sergamumą ir mirtingumą nuo ŠKL.

Siekiant padėti bendrosios praktikos gydytojams ir sveikatos priežiūros specialistams mažinti koronarinės širdies ligos, periferinių arterijų ligų ir kardiovaskulinių įvykių (KVL – insulto, infarkto) dažnį, 2003 metais Europoje išleistos bei 2007 metais papildytos Europos ŠKL prevencijos nuorodos [1]. Jose apibendrinus daugiau nei 200 000 pacientų iš 12 Europos šalių tyrimų rezultatus, paskelbtas sisteminis bendrosios ŠKL rizikos vertinimo modelis - SCORE sistema (angl. *Systemic Coronary Risk Evaluation*). Ši rizikos vertinimo sistema nustato ŠKL riziką pagal kai kuriuos didžiuosius rizikos veiksnius (lytį, amžių, sistolinį kraujo spaudimą, bendrojo cholesterolio koncentraciją, rūkymą) ir yra taikoma pirminei prevencijai. Ji numato mirties nuo ŠKL riziką 10 metų laikotarpiu. Ši sistema sulaukia kritikos, nes neatsižvelgia sergamumą cukriniu diabetu (CD) ir metaboliniu sindromu (MS). Daugelyje centrų atliktų tyrimų rezultatai įrodė, kad bendrojoje populiacijoje tiek CD, tiek MS siejamas su padidėjusiu sergamumu ŠKL ir mirtingumu [2-4]. Be to, paskutiniaisiais metais tiek Europoje, tiek Amerikoje stebimas sergamumo CD ir MS didėjimas [5]. Pagrindiniai metabolinį sindromą (MS) sudarantys rizikos veiksniai taip pat yra siejami su padidėjusia širdies ir kraujagyslių ligų rizika, insulto ir 2 tipo cukrinio diabeto atsiradimu, taip pat su žymiai didesne mirtingumo rizika [6]. Įrodyta, kad MS skatina ankstyvos aterosklerozės atsiradimą, jos progresavimą ir pagreitina įvairių su ateroskleroze bei cukriniu diabetu siejamų širdies ir kraujagyslių komplikacijų dažnį [3]. Pastaraisiais metais aterosklerozės pažeidimo lygis vertinamas ne tik pagal

klinikinius požymius, laboratorinius žymenis, bet ir nustatant arterijos vidinio ir vidurinio sluoksnio (intimos medijos) storio kitimus bei įvertinant periferinių ir centrinių arterijų standumą [7, 8]. Šiuo metu šie tyrimo metodai yra vieni pagrindinių neinvazinių standartizuotų aterosklerozės įvertinimo metodų, leidžiančių objektyviai nustatyti pradinis arterijų aterosklerozės sienelės funkcijos ir struktūros pakitimus.

Įrodyta, kad centrinių arterijų standumas yra stiprus ir nepriklausomas KVL įvykių pranašas, ypač sergantiesiems sunkiu inkstų funkcijos nepakankamumu, arterine hipertenzija, cukriniu diabetu bei vyresnio amžiaus žmonėms [9-12]. Moksliniuose tyrimuose pulsinės bangos greitis (PBG) yra vienas iš pagrindinių aortos standumo rodiklių, nes jį galima išmatuoti neinvaziniu standartizuotu būdu. Dažniausiai mokslininkai tiria nuo aortos iki klubinės arterijos plintančios pulso bangos greitį (PBG), vad. miego – šlaunies arterijos pulso bangos greitį. Šis rodiklis atspindi centrinių arterijų standumą. Ištyrus sveikus asmenis įrodyta, kad PBG kitimai gerai numato koronarinės širdies ligos ir insulto riziką [13,14]. 2001 metais S.Meame su bendraautorais nustatė, kad vyresniems nei 70 metų pacientams PBG yra nepriklausomas mirtingumo nuo ŠKL pranašas [15]. Health ABC tyrimo rezultatai pagal aortos PBG leido ligonius suskirstyti į PBG kvartiles. Šis tyrimas įrodė, kad mirtinų ir nemirtinų ŠKL įvykių proporcingai didėjo didėjant PBG kvartiliai [16].

Pastaruoju metu neatslūgsta domėjimasis ir miego arterijų intimos medijos storio kitimais bei aterosklerozinių plokštelių atsiradimu įvairiuose arterijų baseinuose. Daugelio klinikinių tyrimų duomenimis, miego arterijų intimos medijos storis susijęs su ŠKL padariniais ir KVL įvykiais bei yra nepriklausomas ŠKL rizikos prognozės žymuo visose pacientų amžiaus grupėse [17-20].

Paskelbta daug straipsnių, kuriuose vertinamos metabolinio sindromo sąsajos su arterijų pulsiniu greičiu ir intimos medijos storio padidėjimu [21-25]. Įrodyta, kad sergant MS arterijų standumas ir intimos medijos storis yra padidėjęs, be to, jis didėja daugėjant metabolinio sindromo požymių [21-24]. Svarbu tai, kad šie struktūriniai ir funkciniai arterijų pokyčiai atsiranda labai jauniems asmenims (pvz., nutukusiems ir kitomis ligomis nesergantiems paaugliams ir jauniems suaugusiesiems) ir ženkliai padidina širdies ir kraujagyslių ligų riziką [23, 24].

Taigi, organizmo medžiagų apykaitos sutrikimus lemia ne tik atskiri širdies ir kraujagyslių rizikos veiksniai, bet ir pats metabolinis sindromas. Įdomu, kad ligonių, kurių metabolinio sindromo požymiai regresavo, arterijos standėjo lėčiau [26]. Tai įrodo ne tik tamprią MS ir kraujagyslių pakitimų sąveiką, bet ir pirminės prevencijos svarbą.

1.2. Darbo aktualumas ir reikšmė

Literatūroje plačiai, tačiau nevienareikšmiai aptarta MS svarba širdies kraujagyslių ligų atsiradimui. Neatsakyta į vieną iš pagrindinių klausimų: kurie MS sudarantys rizikos veiksniai ar jų grupės daugiausia lemia širdies ir kraujagyslių ligų progresavimą. Kai kurie autoriai teigia, kad MS sudarantys rizikos veiksniai skirtingai lemia arterijų struktūros ir funkcijos kitimus. Todėl natūralu, kad sergančiųjų MS širdies ir kraujagyslių ligų atsiradimas ir progresavimas turėtų tarpusavyje skirtis, nes skirtingų žmonių MS sudaro nevienodi rizikos veiksnių deriniai. Pavyzdžiui, klinikiniais tyrimais įrodyta, kad padidėjusi trigliceridų ir sumažėjusi DTL cholesterolio koncentracija (vieni iš MS sudarančių veiksnių), skirtingai veikia vyrus ir moteris. Moterims šie rizikos veiksniai lemia blogesnę širdies ir kraujagyslių ligų prognozę negu vyrams [7].

Neseniai priimtas bendras Amerikos diabeto asociacijos ir Europos diabeto tyrimų asociacijos pareiškimas, kad MS nėra atskiras rizikos veiksnys, jis nesuteikia daugiau informacijos ir nenumato širdies bei kraujagyslių ligų įvykių rizikos tiksliau negu atskiri širdies ir kraujagyslių rizikos veiksniai ar jų deriniai [27]. Tačiau yra ir kita nuomonė, pagrįsta atliktais tyrimais, kad MS (nustatytas remiantis ATP III kriterijais) pagreitina arterijų senėjimą ir geriau prognozuoja ŠKL įvykius nei atskiri jo rizikos veiksniai [28]. Todėl galima daryti prielaidą, kad tiek MS, tiek ir skirtingos jį sudarančios dalys, gali nevienodai skatinti širdies ir kraujagyslių ligų atsiradimą bei komplikacijų progresavimą vyrams ir moterims. Atliktų tyrimų rezultatai gana prieštaringi. Vieni kliniškai dar nesireiškančios (subklinikinės) aterosklerozės tyrimai parodė, kad MS arba atskiri jo rizikos veiksniai didesnę įtaką turi moterų nei vyrų arterijų kitimams. Tačiau šie autoriai neskirstė tiriamųjų asmenų pagal amžiaus grupes. 2010 metais atliktas ir aprašytas tik vienas subklinikinės aterosklerozės tyrimas – SardiNIA, kuris MS vertino skirtingo amžiaus vyrams ir moterims. Šio tyrimo duomenimis, metabolinis

sindromas bet kokiame amžiuje spartina arterijų senėjimą tiek vyrams, tiek ir moterims [29]. Mes savo darbe įvertinome arterijų funkcinių ir struktūrinių pokyčių bei kairiojo skilvelio miokardo masės indekso kitimų sąsajas su amžiumi, lytimi ir MS; taip pat atsižvelgėme ne tik į MS, bet ir į atskirų širdies bei kraujagyslių rizikos veiksnių nepriklausomą įtaką kardiovaskuliniams įvykiams. Be to, bandėme nustatyti, koks MS sudarančių atskirų komponentų skaičius gali daugiausia lemti širdies ir kraujagyslių arterijų funkcinius ir struktūriniais kitimus bei kairiojo skilvelio miokardo masės didėjimą. Literatūroje tiksliai neįvardintas ir skirtingų arterijų standumo rodiklių kitimų specifiskumas sergant MS, taip pat nėra tiksliai nustatyta MS prognostinė vertė arterijų struktūros ir funkcijos ankstyvųjų sutrikimų bei kairiojo skilvelio hipertrofijos atsiradimui.

1.3. Darbo tikslas

Nustatyti vyrų ir moterų metabolinio sindromo ir jį sudarančių širdies ir kraujagyslių ligų rizikos atskirų veiksnių reikšmę centrinių ir periferinių arterijų morfologiniams ir funkciniais kitimams bei kairiojo skilvelio miokardo hipertrofijai.

1.4. Darbo uždaviniai

1. Įvertinti sergančių ir nesergančių metaboliniu sindromu skirtingo amžiaus ir lyties asmenų arterijų funkcijos ir struktūros bei kairiojo skilvelio miokardo masės pakitimų skirtumus.
2. Nustatyti sergančių metaboliniu sindromu vyrų ir moterų širdies ir kraujagyslių pažeidimo prognostinę riziką.
3. Nustatyti metabolinio sindromo ir atskirų širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnių nepriklausomą įtaką arterijų standumui, sienelės storėjimui, aterosklerozinių plokštelių atsiradimui ir kairiojo skilvelio hipertrofijai.
4. Įvertinti metabolinį sindromą sudarančių širdies ir kraujagyslių rizikos veiksnių kiekybinę reikšmę širdies ir kraujagyslių funkciniais bei struktūriniais pakitimams.

5. Įvertinti periferinių ir centrinių arterijų standumo rodiklių kitimų specifiškumą sergantiesiems metaboliniu sindromu.
6. Nustatyti pulsinės bangos greičio normines ribas skirtingo amžiaus ligoniams, sergantiems metaboliniu sindromu.

1.5. Darbo naujumas

Pirmą kartą Lietuvoje kompleksiskai įvertinti širdies ir kraujagyslių ligų didelės rizikos grupės asmenys, sergantys ir nesergantys MS. Pagal lytį, amžių, širdies ir kraujagyslių rizikos veiksnių kiekį įvertinti ne tik arterijų funkcijos ir struktūros pakitimai, bet ir kairiojo skilvelio miokardo masės indeksas. Atliktame tyrime dalyvavo daug tiriamųjų, todėl atskirose amžiaus grupėse buvo nustatytos pulsinės bangos greičio norminės ribos, rodančios tiriamųjų asmenų arterijų didesnę standumą. Pirmą kartą sergantiesiems metaboliniu sindromu įvertintas skirtingo dydžio ir struktūros arterijų standumo rodiklių kitimų specifiškumas. Nustatyta metabolinio sindromo prognostinė reikšmė numatant galimus arterijų struktūros ir funkcijos sutrikimus bei kairiojo skilvelio hipertrofiją.

1.6. Ginamieji teiginiai

Širdies ir kraujagyslių ligų didelės rizikos grupės įvairaus amžiaus asmenims MS veikia stipriau centrinių nei periferinių kraujagyslių funkciją ir struktūrą.

Metabolinis sindromas taip pat skatina kairiojo skilvelio miokardo masės didėjimą.

MS vyrams ir moterims skirtingai skatina širdies ir kraujagyslių struktūros ir funkcijos pažeidimus.

2. LITERATŪROS APŽVALGA

Paskutiniais dešimtmečiais visame pasaulyje daugėja nutukusių žmonių. Statistikos departamento prie Lietuvos Respublikos Vyriausybės duomenimis nuo 2000 iki 2008 metų laikotarpiu nutukusių gyventojų skaičius šalyje išaugo. 2000 metais Lietuvoje buvo 14,9 % nutukusių žmonių, 2008 metais – 18,5 %. Labiausiai nutukę yra 45–54 metų amžiaus vyrai (2008 metais jie sudarė 22,5 % visų nutukusiųjų) ir 55–65 metų moterys (24,5 %). Didėjant nutukimui daugėja ir sergamumas su nutukimu susijusiomis ligomis – širdies ir kraujagyslių, cukriniu diabetu, metaboliniu sindromu [30-39].

2.1. Metabolinis sindromas

Metabolinio sindromo terminas apibūdina grupę rizikos veiksnių – centrinį nutukimą, dislipidemiją, sutrikusį gliukozės metabolizmą ir padėjusį kraujo spaudimą. Šie rizikos veiksniai, kiekvienas atskirai ar visi kartu, yra susiję su atsparumu insulinui, kuris yra neatsiejamas nuo kompensacinės hiperinsulinemijos ir kitų sutrikimų (2.1.1 lentelė). Visa tai lemia metabolinio sindromo ir jo pasekmių atsiradimą bei progresavimą

Manoma, kad atsparumo insulinui atsiradimą lemia įgimti ir įgyti veiksniai [40-41]. Sveikiems asmenims nuo insulino priklausomas gliukozės sunaudojimas raumenyse svyruoja 600% [42] ir tik 25% insulino poveikio priklauso nuo nutukimo laipsnio ar sportavimo intensyvumo [41]. Apie 50% priklauso nuo genetinio paveldimumo – šeimos ir etninės kilmės [43, 44].

Dauguma insulinui atsparių individų išlaiko tokį insulino kiekio lygį, kuris palaiko gerą gliukozės homeostazę. II tipo cukrinis diabetas (CD) išsivysto tada, kai organizmas neįstengia išskirti tiek insulino, kad pakaktų kompensuoti atsparumą insulinui [45, 46]. Kompensacinis insulino kiekio padidėjimas apsaugo insulinui atsparius žmones nuo gliukozės kiekio ženklus padidėjimo. Nežiūrint to, šie individai vis tiek blogai toleruoja gliukozę, jiems dažnai būna gliukozės apykaitos sutrikimų, kuriuos lydi dislipidemija, su jai būdingais požymiais –

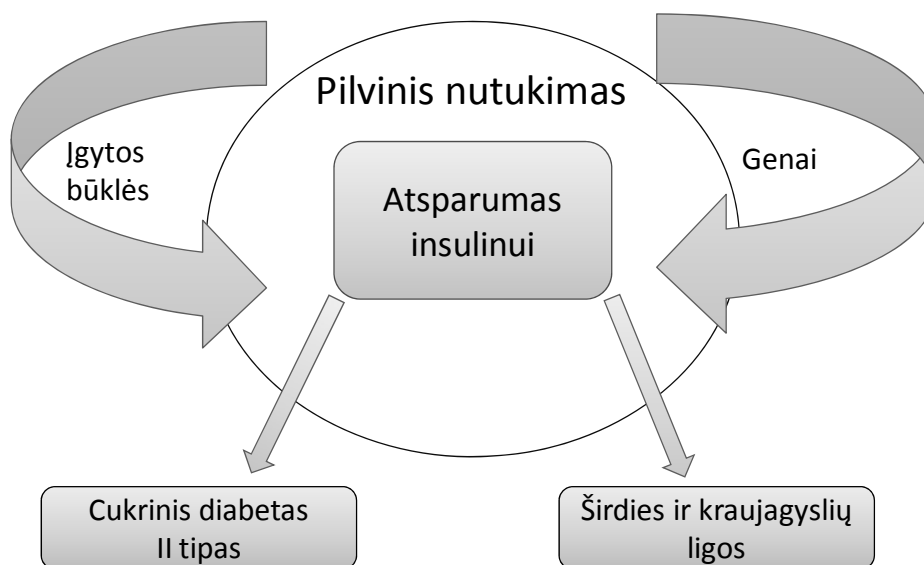
padidėjusiu plazmos trigliceridų (TG) kiekiu, maža didelio tankio cholesterolio (DTL) koncentracija ir padidėjusiu kraujo spaudimu [47, 48]. Metabolinis sindromas yra svarbus ne tik cukrinio diabeto, bet ir aterosklerozės vystymosi veiksnys.

2.1.1 lentelė. Sutrikimai susiję su atsparumu insulinui ir hiperinsulinemija.

Sutrikimai
<u>Sutrikęs gliukozės metabolizmas</u>
Sutrikusi alkio glikemija
Sutrikęs šlapimo rūgšties metabolizmas
<u>Padidėjusi šlapimo rūgšties koncentracija plazmoje</u>
Sumažėjęs šlapimo rūgšties klirensas
<u>Dislipidemija</u>
Padidėjusi trigliceridų koncentracija
Sumažėjusi didelio tankio cholesterolio koncentracija
Sumažėjęs mažo tankio dalelių skersmuo
Padidėjusi su maistu susijusi (postprandinė) lipidemija
<u>Hemodinamika</u>
Padidėjęs simpatinės nervų sistemos aktyvumas
Padidėjęs natrio susilaikymas inkstuose
Padidėjęs kraujo spaudimas
<u>Hemostazė</u>
Padidėjęs plazminogeno aktyvatoriaus inhibitoriaus-1 kiekis
Padidėjusi fibrinogeno koncentracija
<u>Kraujagyslių funkcijos sutrikimas</u>
Sutrikusi endotelio funkcija
Mikroalbuminurija

Pirmasis šį sindromą 1988 metais aprašė G. M. Reaven ir pavadino X sindromu [49]. Kertiniu metabolinio sindromo etiopatogeneziniu veiksniumi G. M. Reaven nurodė atsparumą insulinui (2.1 pav.).

2.1 paveikslas. Metabolinio sindromo patloginė fiziologija pagal G.M. Reaven.



Praėjus dešimčiai metų po G. M. Reaven duomenų paskelbimo, Pasaulinė sveikatos organizacija (PSO) pateikė naują klinikinių metabolinio sindromo kriterijų apibrėžimą (2 lentelė) [50]. Vieną iš kriterijų PSO įvardino absoliučiai būtinu MS diagnozei nustatyti. Jį sudaro atsparumas insulinui su normoglikemija, II tipo CD, sutrikusi gliukozės tolerancija arba sutrikusi alkio glikemija. Be aukščiau paminėto kriterijaus, pagal PSO metodiką diagnozei nustatyti pasirinktinai naudojami dar du papildomi kriterijai iš šių: nutukimas (pilvinis ar bendrasis), dislipidemija (padidėjęs trigliceridų ar sumažėjęs DTL kiekis), padidėjęs kraujo spaudimas, ar mikroalbuminurija. Nors G. M. Reaven ir PSO apibrėžimai yra panašūs, tarp jų yra trys akivaizdūs skirtumai. Pagrindinis skirtumas yra tas, kad G. M. Reaven įvardintas X sindromas apima

patofiziologinius aspektus, aiškinančius, kodėl nežymūs gliukozės apykaitos sutrikimai, didelis TG ir mažas DTL kiekis bei padidėjęs kraujo spaudimas yra būdingi tam pačiam individui. PSO analizės tikslas kitas: remiantis PSO metodika bandoma rasti asmenis su padidinta kardiovaskulinių ligų ir įvykių rizika. Antra, X sindromo diagnostikos algoritme nėra II tipo CD, kaip vieno iš apibrėžimo komponentų, nes bandoma paaiškinti, kodėl širdies ir kraujagyslių ligų padaugėja tarp insulinui atsparių asmenų dar nesergančių CD, bet jau turinčių gliukozės apykaitos sutrikimų. Trečias skirtumas tarp G. M. Reaven ir PSO sampratų susijęs su komponentų sudėtimi. Pasak G. M. Reaven, nutukimas yra lygiavertis komponentas, toks pat, kaip dislipidemija, gliukozės apykaitos sutrikimas ar padidėjęs kraujo spaudimas. Tuo tarpu PSO apibrėžime mikroalbuminurija įvardijama kaip viena iš pagrindinių atsparumo insulinui apraiškų ir vienas sudėtinių MS komponentų.

2001 metais medicinos mokslo tyrimų srityje kilo antroji susidomėjimo MS banga. Ją paskatino išleistos naujos Nacionalinės cholesterolio mokymo programos III Suaugusiųjų gydymo rekomendacijos (angl. NCEP, ATP III), kuriose buvo nurodyti MS diagnostikos kriterijai (2 lentelė) [51]. Šiose nuorodose pateikti MS komponentai buvo panašūs į nurodytuosius G. M. Reaven X sindromo ar PSO pateiktame MS apibrėžime. Vis dėlto, skirtingai nei PSO ar G. M. Reaven, Nacionalinės cholesterolio mokymo programos III Suaugusiųjų gydymo rekomendacijos neišryškino kažkurio vieno komponento, bet pateikė 5 kriterijų sistemą: pilvinį nutukimą (vadinamą padėjusia juosmens apimtimi), padėjusį trigliceridų kiekį kraujyje, sumažėjusią didelio tankio cholesterolio koncentraciją, padidėjusį kraujo spaudimą ir gliukozės apykaitos sutrikimus (prediabetas ar CD). Norint nustatyti MS diagnozę pagal Nacionalinės cholesterolio mokymo programos III Suaugusiųjų gydymo rekomendacijas, būtina remtis bet kuriais trimis aukščiau išvardintais kriterijais (2 lentelė). Nacionalinės cholesterolio mokymo programos III Suaugusiųjų gydymo rekomendacijos į MS apibrėžimą neįtraukė mikroalbuminurijos, o pilvinis nutukimas šiose rekomendacijose priimtas kaip nutukimo vertinimo kriterijus.

2004 metų pabaigoje Amerikos diabeto asociacija ir Europos asociacija diabeto tyrimams pareiškė kritišką požiūrį į MS diagnostiką [52]. Šios asociacijos

pasiūlė vengti bendro MS apibrėžimo taikymo skirtingoms etninėms grupėms ir paskatino medicinos specialistus ne tik tirti visus asmenis, turinčius bet kurią didią kardiovaskulinės rizikos veiksnį, bet ir papildomai ieškoti kitų rizikos veiksnių bei kiekvieną žmogų gydyti individualiai.

Po metų, 2005 metais, Tarptautinė Diabeto Federacija (IDF, angl. *International Diabetes Federation*) paskelbė savo MS apibrėžimą [53]. IDF apibrėžimas apėmė tuos pačius 5 komponentus, kurie buvo ir Nacionalinės cholesterolio mokymo programos III Suaugusiųjų gydymo rekomendacijos 2001 metų versijoje. Nuo pastarosios IDF apibrėžimas skyrėsi tuo, kad jis, kaip ir PSO metodas, akcentavo vieną komponentą – pilvinį nutukimą, apskaičiuojamą pagal juosmens apimtį, ir įvardijo jį absoliučiai būtinu MS diagnozei nustatyti. Padidėjusi juosmens apimtis ir du (iš keturių) papildomi kriterijai leidžia diagnozuoti MS. Naują IDF MS versiją mokslininkai sutiko su dideliu entuziazmu, nes kriterijai nesunkiai nustatomi klinikinėje praktikoje ir yra individualizuoti. Netrukus buvo paskelbti keli mokslo darbai, palyginantys Nacionalinės cholesterolio mokymo programos III Suaugusiųjų gydymo rekomendacijos ir IDF versijas, tačiau reikšmingesnių skirtumų tarp apibrėžimų nebuvo [54-61].

MS apibrėžimų įvairovė (2.1.2 lentelė) ir bendro MS apibrėžimo stoka trukdė MS diagnostikos metodikai prigyti klinikinėje praktikoje. Tik 2009 metais Nacionalinės cholesterolio mokymo programos III Suaugusiųjų gydymo rekomendacijos, IDF bei keletas kitų įtakingų medicinos organizacijų suvienijo pajėgas ir pasiūlė suderintą MS apibrėžimą, kuris yra pateiktas 2.1.3 lentelėje [62]. Anot šio jungtinio MS apibrėžimo, MS diagnozuoti reikia bet kurių trijų kriterijų. Pilvinis nutukimas šioje sampratoje jau nebėra esminis, o tik vienas iš 5 lygiaverčių kriterijų. Antra vertus, 2010 metų sausio mėnesį tų pačių autorių paskelbtame leidinyje tvirtinama, kad metabolinis sindromas visada prasideda centriniu nutukimu [27]. Pažymėtina ir tai, kad juosmens apimtis nėra vienoda visai žmonijai, priešingai – ji turi skirtingą reikšmę tam tikrai populiacijai ir rasei bei būdingų specifinių bruožų [53].

2.1.2 lentelė. Metabolinio sindromo apibrėžimai.

Klasifikacija	PSO, 1998	IDF, 2005	NCEP ATP III, 2001	NCEP ATP III, modifikuota pagal AHA/NHLBI, 2005
	II tipo diabetas, alkio gliukozės kiekio sutrikimai ar atsparumas insulinui	Juosmens apimtis vyrams ≥ 94 cm ir moterims \geq 80 cm.	-	-
Rizikos veiksnių skaičius	+ ≥ 2 iš sekančių	+ ≥ 2 iš sekančių	+ ≥ 3 iš sekančių	+ ≥ 3 iš sekančių
Gliukozės kiekis	-	≥ 6.1 mmol/l	≥ 6.1 mmol/l	≥ 5.6 mmol/l
Lipidai	DTL-ch $< 0,9$ mmol/l vyrams, $<$ 1,1 mmol/l moterims ir (arba) TG $> 1,7$ mmol/l	DTL-ch $< 1,0$ mmol/l vyrams, $< 1,2$ mmol/l moterims ir (arba) TG $> 1,7$ mmol/l	DTL-ch $< 1,0$ mmol/l vyrams, $< 1,2$ mmol/l moterims ir (arba) TG $> 1,7$ mmol/l	DTL-ch $< 1,0$ mmol/l vyrams, $< 1,2$ mmol/l moterims ir (arba) TG $> 1,7$ mmol/l ar gydymas vaistais
Nutukimas (vertintas kaip juosmens apimtis)	vyrams ≥ 90 cm ir moterims ≥ 85 cm ar KMI ≥ 30 kg/m ²	-	vyrams \geq 102 cm ir moterims ≥ 88 cm.	≥ 102 cm ir moterims ≥ 88 cm.
Kraujo spaudimas	$\geq 140/90$ mmHg	$\geq 130/85$ mmHg	$\geq 130/85$ mmHg	$\geq 130/85$ mmHg ar gydymas vaistais
Kita	mikroalbuminurija	-	-	-

Nepaisant didelio paskelbtų mokslinių darbų, skirtų MS, skaičiaus ir entuziastingos įtakingų mokslinių organizacijų paramos kuriant vadinamąjį suderintą MS apibrėžimą, nuomonės dėl MS apibrėžimo išlieka labai įvairios ir netgi skeptiškos.

2.1.3 lentelė. Suderinti kriterijai metaboliniam sindromui diagnozuoti [27].

Kriterijai	Reikšmės
Juosmens apimtis	Šaliai ar populiacijai specifinės
Padidėjusi trigliceridų koncentracija	$\geq 1,7$ mmol/l
Maža DTL cholesterolio koncentracija	Vyrams $< 1,0$ mmol/l Moterims $< 1,3$ mmol/l
Padidėjęs kraujo spaudimas	Sistolinis ≥ 130 mmHg Diastolinis ≥ 85 mmHg
Padidėjusi alkio glikemija	$\geq 5,6$ mmol/l

Paiškinimai: DTL- didelio tankio lipoproteinų cholesterolis.

2010 metų balandžio mėnesį paskelbtose PSO ekspertų išvadose pabrėžti MS patogenezės, epidemiologijos ir klinikinės raiškos aspektai [27]. Priešingai nei Nacionalinės cholesterolio mokymo programos III Suaugusiųjų gydymo rekomendacijose, IDF bei ankstesnėje PSO metodologijoje, 2010 metų PSO ekspertų siūlomoje versijoje pabrėžiama, kad MS – tai ne klinikinės ligos diagnozė, o subklinikinė būklė. Dėl šios priežasties, MS sergantiesiems neturėtų būti priskiriami asmenys jau sergantys diabetu ar širdies ir kraujagyslių ligomis. PSO ekspertų nuomone, MS sindromo diagnostikos ir gydymo praktinė nauda išlieka labai ribota ir reikalauja tolesnių tyrimų.

2.2. Metabolinio sindromo patloginė fiziologija

MS aprašyme turėtų atsispindėti konkrečios sukeliančios priežastys ir atsiradimo mechanizmai, tačiau šio sindromo etiologija nėra iki galo iširta. Nėra žinomas ir tikrasis sindromo patogenezės mechanizmas. Dauguma mokslininkų sutinka [12], kad svarbiausi veiksniai yra atsparumas insulinui ir centrinis nutukimas, kadangi jie išsamiausiai paaiškina ir į vientisą grandinę suriša visus MS komponentus (2.1.3 lentelė). Tačiau yra ir daugelis kitų galimų patogenezės mechanizmų:

a) sutrikusi pogumburio, hipofizės ir antinksčių veikla dėl lėtinio streso padidėjus gliukokortikoidų išsiskyrimui;

b) lėtinis imuninės sistemos dirginimas;

c) adipokinių hormoninio aktyvumo padidėjimas, sustiprėjusi citokinių hormonų ir uždegiminių molekulių gamyba [63-68];

d) vaisiaus raidos ypatumai ir ankstyvosios vaikystės įtaka, kai dėl mažo gimimo svorio sutrinka adaptaciniai organizmo mechanizmai, skatinamas atsparumas insulinui, atsiranda centrinis nutukimas ir kiti metabolinio sindromo komponentai [63];

e) paveldėti tam tikri genai ar jų deriniai [36]; šiai dienai naudojami apibrėžimai apima nevienalyčius fenotipus skirtingose etninėse grupėse.

Atsparumo insulinui svarba MS patogenezėje

Insulinas yra daugialypio poveikio hormonas, kuris veikia aminorūgščių įsisavinimą, baltymų sintezę, proteolizę, riebalinio audinio trigliceridų lipolizę, lipoproteino lipazės aktyvumą, labai mažo tankio lipoproteinų (LMTL) trigliceridų sekreciją, raumenų ir riebalinio audinio gliukozės pasisavinimą, raumenų ir kepenų glikogeno sintezę ir endogeninės gliukozės gamybą.

Jau seniai pastebėta, kad pagal reakciją, kuri pasireiškia išgėrus arba į veną suleidus gliukozės ar insulino, visus žmones galima suskirstyti į dvi kategorijas – insulinui jautrius ir insulinui atsparius [42]. Insulinui jautriems asmenims dažniausiai būdinga normalus kūno svoris [69] be pilvinio ar visceralinio

nutukimo [70], vidutiniškas fizinis aktyvumas [71], jų mityboje yra mažai sočiųjų riebalų [72]. Insulinui atspariems žmonėms būdinga sutrikusi gliukozės apykaita ar tolerancija, kuri reiškiasi padidėjusiu gliukozės kiekiu kraujyje nevalgius ir (arba) hiperglikemija arba sutrikusiu insulino poveikiu suleidus jo į veną, kai sumažėja nuo insulino priklausomas gliukozės klirensas ir (arba) slopinama endogeninės gliukozės gamyba. Šių asmenų fenotipui būdingas antsvoris arba nutukimas [69, 73], mažas fizinis aktyvumas [71] ir daug sočiųjų riebalų turinti mityba [72]. Vis dėlto, individų klasifikacija pagal jautrumą insulinui nėra tik paprastas suskirstymas į dvi grupes; vis dažniau prabylama apie įvairesnius atsparumo insulinui mechanizmus ir toliau ieškoma tiksliau šį procesą atspindinčių ir apjungiančių mechanizmų.

Iš pastaraisiais metais atliktų gausių mokslinių darbų, kurie nagrinėja atsparumo insulinui mechanizmus, galima manyti, kad atsparumas insulinui atsiranda riebaliniame audinyje, griaučių raumenyse, kepenyse ir kituose organuose, ir yra susijęs su nutukimu.

Nustatyta eilė atsparumo insulinui mechanizmų:

- 1) Insulino receptoriaus lygyje (ląstelių membranos mechanizmai):
 - a) ląstelių membranų insulino receptoriaus β subvieneto tirozino kinazės funkcijos sutrikimas, kai įvykus mutacijai insulino receptoriaus β subvieneto struktūroje keičiasi tirozino padėtis;
 - b) insulino receptorių kiekio periferinėse ląstelėse sumažėjimas, kuris atsiranda dėl ilgalaikės hiperglikemijos sukulto insulino receptorių biosintezės slopinimo.
- 2) Žemiau insulino receptoriaus lygio (viduląsteliniai mechanizmai):
 - a) viduląstelių reguliacijos peptidų sistema –
 - i) foforilinimo kaskados sutrikimas dėl serino, treonino, tirozino kinazių aktyvavimo,
 - ii) sąveikos su rišančiais baltymais – G baltymu, gliukozės pernešėju (GLUT-4, angl. *glucose transporter type 4*) ir glutamo piruvato transaminazės baltymu,
 - iii) ląstelės membranos fosfolipazės aktyvavimo sutrikimas.
 - b) ląstelės fermentų sistema –
 - i) gliukoneogenezės fermentų aktyvumo padidėjimas kepenyse,

- ii) glikogeno sintezės sumažėjimas raumenyse,
 - iii) lipazės aktyvumo padidėjimas riebaliniame audinyje.
- 3) Kiti mechanizmai :
- a) gliukotoksiškumas;
 - b) padidėjusi anilino koncentracija;
 - c) griaučių raumenų kapiliarų tankio sumažėjimas (dėl to ilgėja insulino difuzijos iki raumenų ląstelių laikas);
 - d) griaučių raumenų skaidulų santykio pokyčiai (mažėja jautrių insulinui raudonųjų skaidulų ir daugėja baltųjų skaidulų).

Nors ne visi asmenys, turintys antsvorio arba nutukę, turi liguistą medžiagų apykaitą, dauguma jų vis tik yra insulinui atsparūs [74]. Galima pagrįstai teigti, kad nutukimas yra atsparumo insulinui „varomoji jėga“. Kartu su mažu fiziniu aktyvumu ir netaisyklinga mityba nutukimas skatina atsparumą insulinui [75]. Pradžioje, esant atsparumo insulinui būklei, normali gliukozės koncentracija yra palaikoma didėjant β ląstelių masei ir (arba) insulino sekrecijai [49, 76]. Šis normoglikemijos kompensavimo mechanizmas nėra iki galo išaiškintas, tačiau seniai žinoma, kad jis priklauso nuo gliukozės koncentracijos kraujyje [77], ir kad šį procesą lemia genetiniai veiksniai [78, 44]. Taip pat tikėtina, kad insulino sekrecijos sumažėjimas sergant II tipo CD, yra β ląstelių disfunkcijos ir β ląstelių masės sumažėjimo derinys [45]. Jei vis tik pavyksta išsaugoti β ląstelių funkciją ir (arba) masės padidėjimą, kuris veikia tarsi kompensacinis mechanizmas esant nutukimui ir atsparumui insulinui, CD galima išvengti ilgesnį laiką, nepaisant hiperinsulinemijos kaip pasekmės.

2.2.1. Atsparumo insulinui riebaliniame audinyje patloginė fiziologija

Nutukimas yra apibrėžiamas kaip padidėjusi riebalinio audinio masė. Pastaraisiais metais įrodyta, kad ne viso riebalinio audinio medžiagų apykaita yra vienodai aktyvi. Nors riebalinio audinio atsparumas insulinui svarbus MS patogenezei [46, 47, 49, 79], tik vidaus organų (visceralinis), bet ne poodinis riebalinis audinys, sudarytas iš didelių insulinui atsparių adipocitų su uždegimine

infiltracija, yra susijęs su atsparumu insulinui. Be to, visceraliniai adipocitai yra labiau jautrūs katecholaminų stimuliuojamai lipolizei nei poodiniai adipocitai [80].

Riebalinis audinys – organizmo trigliceridų saugykla, kurioje vykstant lipolizei išskiriamos laisvosios riebiosios rūgštys – LRR [63, 82]. Normaliomis sąlygomis insulinas slopina lipolizę riebaliniame audinyje, bet atsiradus atsparumui, insulinas negali pakankamai slopinti lipolizės, todėl daugiau LRR patenka į kraujo plazmą [79]. Ilgą laiką manyta, kad pagrindinis lipolizės mechanizmas priklauso nuo riebalinio audinio trigliceridų lipazės ir tik paskutiniaisiais metais atsirado nuomonė, kad šį procesą daugiausia reguliuoja hormonams jautri lipazė (HJL), o riebalinio audinio trigliceridų lipazė tik ją papildo [83]. Kartu šie fermentai lemia apie 95 % trigliceridų hidrolizės [84]. Įrodyta, kad nutukusių individų atsparumas insulinui ir hiperinsulinemija nepriklausomai nuo riebalų masės yra stipriai susijęs su sumažėjusiu riebalinio audinio trigliceridų lipazės ir HJL išskyrimu [85]. Vis dažniau prabylama ir apie genetinį polinkį atsparumui insulinui atsirasti ir susirgti II tipo CD. Žinoma, kad paveldimas polinkis yra susijęs su HJL genu [86].

Literatūroje svarstomi ir kiti atsparumo insulinui ir riebalinio audinio patologinės fiziologijos mechanizmai. Gana populiaru vadinamoji portinė teorija, kuri teigia, kad vidaus organų riebalinio audinio veniniam kraujui nutekant tiesiogiai į kepenų vartų (portinę) sistemą [87], nutukusiųjų kepenys yra „užpilamos“ riebalų rūgštimis ir todėl jų ląstelės pasidaro atsparios insulinui [79, 88].

Kita vertus, ne tik padidėjęs atsparumas insulinui sukelia LRR koncentracijos padidėjimą plazmoje, bet ir išaugusi LRR koncentracija lemia atsparumą insulinui. Atlikta daug tyrimų, kuriuose įrodyta, kad visceralinių riebalų sankaupos prisideda prie LRR apykaitos ir atsparumo insulinui atsiradimo [88 - 93].

Kitas patofiziologinis mechanizmas, kuriuo riebalinis audinys veikia MS patogenezę – uždegiminių citokinų išskyrimas. Iki šiol tebediskutuojama, kas yra riebalinio audinio citokinų šaltinis. Nesutariama, ar tai yra adipocitai, ar monocitų kilmės makrofagai [94, 95]. Ferrante Jr. AW ir jo kolegos vieni pirmųjų žmogaus riebaliniame audinyje aptiko monocitų kilmės makrofagų [96]. Šiandien jau yra žinoma, kad didesnės riebalų ląstelės taip pat gamina citokinus [97]. Svarbus ne tik riebalinio audinio išskirtų citokinų poveikis insulino veiklai kituose audiniuose,

pavyzdžiui, kepenyse ar griaučių raumenyse, bet ir parakrininis vietinis poveikis, keičiantis insulino veikimą pačiame riebaliniame audinyje [98, 99].

2.2.2. Atsparumas insulinui kepenyse

Kepenyse vyksta pagrindinių medžiagų apykaita. Padidėjus LRR srautui vartų sistemoje sutrinka insulino veikimas kepenyse [88]. Atsiradus atsparumui insulinui kepenys gausiau atiduoda gliukozę, padidėja uždegiminių citokinų sintezė ir sutrinka lipoproteinų metabolizmas. LRR perteklius kepenyse yra oksiduojamas arba kaupiamas. Normaliomis fiziologinėmis sąlygomis padidėjus LRR kiekiui, insulinas skatina genų ekspresiją, susijusią su fermentais, kurie didina trigliceridų sintezę [100], kartu sumažindamas labai mažo tankio lipoproteinų (LMTL) ir apolipoproteinų (APO) B gamybą ir sekreciją, todėl sumažėja riebalinio audinio lipolizė [101]. Kitas insulino veikimas kepenyse – APO B skilimo skatinimas [102]. Asmenų, kuriems atsiranda atsparumas insulinui, kepenyse padidėjus LRR srautui, aktyvėja trigliceridų sintezė ir jų saugojimas, o susidaręs trigliceridų perteklius išsiskiria kaip LMTL [103].

Manoma, kad dislipidemija, susijusi su insulino atsparumu, turi tiesioginį ryšį su LMTL sekrecijos padidėjimu kepenyse [102]. Tuo galima paaiškinti reiškinį, kai esant MS kraujo plazmoje padidėja APO B, nors MTL cholesterolio kiekis nesikeičia [104].

Atsiradus MS net tik kepenyse gaminama pernelyg daug LMTL, bet atsiranda ir lipoproteinų lipazės (LPL) pokyčių. Medicinos literatūroje iki šiol diskutuojama apie tai, kas lemia LPL fermento pakitimus – genai ar sutrikęs LPL fermento aktyvumas. Tyrinėjimų rezultatai gana prieštaringi. Ištyrus didelę JAV gyvenančių Meksikiečių populiaciją, genotipe turinčią šešis LPL geno polimorfizmus, buvo nustatytas LPL haplotipo ryšys su insulino reguliuojančiu poveikiu ir gliukozės koncentracija kraujyje [105]. Pasirodė ir daugiau panašių straipsnių, kurie taip pat patvirtino LPL geno ir MS ryšį [43, 106, 107].

Pastarųjų metų tyrimų duomenys parodė, jog egzistuoja atvirkštinis ryšys tarp LPL kiekio heparinizuotame serume ir atsparumo insulinui ar MS [108, 109]. Tai paskatino ieškoti priežasties ir mechanizmo, kaip MS veikia LPL fermento aktyvumą. Spaudoje pasirodė straipsnių, kuriuose analizuojamos sumažėjusio LPL

fermento aktyvumo sąsajos su MS [110, 111] ar teigiama, kad sumažėjęs LPL aktyvumas yra insulino sutrikusio reguliavimo padarinys [112]. Taigi, svarstymai tęsiasi iki šiol ir tik tolesni tyrimai atsakys į iškilusius klausimus.

Hipertrigliceridemija įprastai yra susijusi su sumažėjusiu didelio tankio cholesterolio (DTL-ch) kiekiu. Iš lipoproteinų branduolio, kuriame gausu trigliceridų, katalizuojant cholesterylesterio perdavimo baltymui (CETP, angl. *Cholesteryl Ester Transfer Protein*) atskiriamas DTL-ch [63,79, 113,]. Taip susidaro DTL-ch su mažesniais trigliceridais, kurie lengviau skaidomi kepenų lipazės ir greičiau pašalinami per inkstus [114]. Tyrimų rezultatai parodė, kad CETP geno polimorfizmas, kuris susijęs su plazmos CETP veikla ir plazmos DTL-ch koncentracija, dažnai būdingas žmonėms su pilviniu nutukimu ar atsparumu insulinui [115, 116, 117]. Taip pat pastebėta, kad MS susijęs su padidėjusiu CETP kiekiu, mažomis ir aterogeniškomis mažo tankio lipidų cholesterolio (MTL-C) dalelėmis ir sumažėjusiu DTL-ch kiekiu vyrams [118]. Manoma, kad esant didelei trigliceridemijai, MTL-ch dalelės, nors yra labai mažos ir tankios, prisotintos trigliceridų. Vėlesnių tyrimų rezultatai parodė, kad mažas ir tankus MTL-ch susijęs su širdies ir kraujagyslių ligomis [119, 120].

Nagrinėjant lipidų apykaitą kepenyse dar lieka daug neatsakytų klausimų. Nėra iki galo žinomas ir kepenų lipazės vaidmuo. Tyrimų rezultatai parodė, kad kepenų lipazė ir kita jos forma – endotelio lipazė – daugiausia dalyvauja DTL-ch katabolizme. Dar žinoma, kad endotelio lipazė yra susijusi su uždegimu [121], o kepenų lipazė – su ŠKL [122], mechanizmai nėra aiškūs ir reikalauja tolimesnių tyrinėjimų.

Jau žinoma, kad esant atsparumui insulinui ar MS vystosi kepenų steatozė. Tyrėjai teigia, kad esant MS ar atsparumui insulinui kepenyse trigliceridų pavidalu kaupiasi perteklinės rūgštys, jos sukelia uždegimą – nealkoholinį steatohepatitą [123]. Atlikti tyrimai taip pat patvirtino ryšį tarp atsparumo insulinui, oksidacinio streso, lipidų peroksidacijos ir citokinių, kurie lemia nealkoholinio steatohepatito atsiradimą. 21 amžiaus pradžioje kepenų steatozė gydoma mažinant atsparumą insulinui, nes jis skatina riebalų kaupimąsi kepenyse [124].

Apibendrinant daugumos autorių duomenis galima teigti, kad esant MS dėl atsiradusios dislipidemijos anksti pradeda vystytis uždegimas ir ateroskleroziniai pakitimai.

2.2.3. Atsparumas insulinui raumenyse

Kraujuje padidėjus LRR koncentracijai sutrinka gliukozės ir riebiųjų rūgščių ciklas [48, 125, 126]. Griaučių raumenyse esantis insulinas slopina plazmos LRR didėjimą, didindamas gliukozės kiekį [127-129]. Egzistuoja hipotezė, kuri teigia, kad trigliceridų kaupimasis griaučių raumenyse (ektopinė riebalų masė) atsiranda dėl atsparumo insulinui [47]. Daugelis tyrėjų patvirtino šią hipotezę ir įrodė, kad atsparumo insulinui laipsnis atvirkščiai koreliuoja su trigliceridų kiekiu raumenyse [47, 130]. Tačiau yra ir kita nuomonė, kritikuojanti šią hipotezę ir teigianti, kad trigliceridų sankaupos raumenyse yra kitų veiksnių padarinys, nesusijęs su atsparumo insulinui atsiradimu raumenyse [131]. Įrodymui pateikiamas argumentas, kad sportuojant pagerinus insulino jautrumą ar sumažinus kūno masę, raumenų trigliceridų kiekis kinta nežymiai arba visiškai nekinta [132, 133].

2.2.4. Hipertenzija ir atsparumas insulinui

Ryšys tarp hipertenzijos ir atsparumo insulinui nustatytas 1987 metais epidemiologiniais tyrimais, vėliau patvirtintas ir mokslininkų [134, 135, 136]. Manoma, kad atsparumas insulinui skatina hipertenzijos atsiradimą keliais visiškai skirtingais būdais. Moksliniais tyrimais nustatyta, kad normalios kūno masės žmonėms suleidus į veną insulino, išsiplečia kraujagyslės [137] ir padidėja natrio reabsorbcija inkstuose [138]. Bandymai su metaboliniu sindromu sergančiais asmenimis parodė, kad natrio reabsorbcija padidėja europidų, bet ne negridų ar mongolidų rasės individams [139]. Manyta, kad dėl atsparumo insulinui netenkama kraujagysles plečiančio insulino poveikio [140], tačiau natrio reabsorbcija inkstuose išlieka [141], o perteklinės riebiosios rūgštys sukelia kraujagyslių susitraukimą – vazokonstrikciją [142]. Spėjimai buvo patvirtinti atlikus pirmuosius tyrimus su pelėmis. Suleidus riebiųjų rūgščių į vartų veną suaktyvėjo simpatinė nervų sistema ir padidėjo kraujo spaudimas [143]. Vėlesniuose tyrimuose pastebėta, kad ir pats insulinas padidina simpatinės nervų sistemos aktyvumą [144]. Spėta, kad šis insulino poveikis išlieka ir atsiradus atsparumui insulinui [145]. Nors atlikti šie rezultatai buvo daug žadantys, atlikus tolesnius tyrimus su žmonėmis, kuriems atsparumas insulinui vertintas taikant

alkio insulino kiekio matavimo ar homeostazės HOMA modelį [146], šis spėjimas patvirtintas tik iš dalies. Esant MS atsparumas insulinui turėjo mažą įtaką hipertenzijos atsiradimui [147].

Jau seniai žinoma, kad riebalinis audinys yra angiotenzinogeno šaltinis [148]. Toliau ieškant sąsajų tarp nutukimo ir hipertenzijos paaiškėjo, kad adipocitų sintetunami ir išskiriami adipokinai adiponektinas, leptinas ir rezistinas yra susiję su kraujo spaudimo reguliacija. Daugelis tyrėjų patvirtino, kad esant visceraliniam nutukimui ir padidėjus adiponektino, leptino ir rezistino gamybai atsiranda hipertenzija [147, 149, 150].

2.2.5. Kiti veiksniai susiję su atsparumu insulinui

Atlikus mokslinius tyrimus nustatyta, kad vykstant lipolizei aktyvinami riebalinių ląstelių $\beta 1$ receptoriai, kurie išlaisvina LRR iš riebalinio audinio. Šiuos $\beta 1$ receptorių taip pat dirgina dėl emocinio ar fizinio streso suaktyvėjusi simpatinė nervų sistema [151]. Daugeliui tyrėjų pavyko patvirtinti, kad nutukus suaktyvėja simpatinė nervų sistema, kuri stimuliuoja $\beta 1$ receptorių ir padidina LRR koncentraciją kraujo plazmoje [152, 153, 154]. Nutukusius šunis šeriant vidutinio riebumo maistu nustatytas periodinis (daugiausia naktį) LRR išskyrimas iš susidariusių riebalų sandėlių (depo) [91, 155]. Ar tas pats atsitinka ir žmonėms, neaišku, nes dar neatlikti tyrimai, bet galima daryti prielaidą, kad tokie mitybos ar fiziologijos sukelti riebiųjų rūgščių išskyrimo modeliai gali būti taikomi nagrinėjant atsparumo insulinui ir MS atsiradimo priežastis.

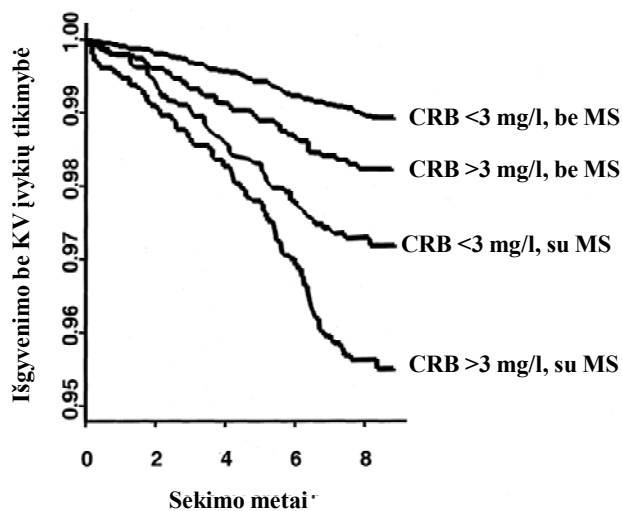
2.2.6. Uždegiminių molekulių reikšmė atsparumo insulinui ir metabolinio sindromo atsiradimui

Seniai žinoma, kad MS yra susijęs su uždegiminėmis būklėmis [156]. Tai patvirtino dauguma tyrėjų įrodę, kad esant MS padidėja uždegimo molekulių, tarp jų C reaktyviojo baltymo (CRP), tumorų nekrozės faktoriaus (TNF), plazmos rezistino, interleukino 6 (IL-6), ir interleukino 18 (IL-18) koncentracija [157-161]. Riebaliniame audinyje sumažėja uždegimą malšinančių molekulių (adiponektino) koncentracija [158, 159, 161]. Tyrimų rezultatai parodė, kad daugėjant MS

komponentų, didėja uždegimo žymenų – CRB [162, 163], TNF [159], IL-18 [164] ir plazminogeno aktyvatoriaus inhibitoriaus 1 (PAI-1) [165] koncentracija.

Vienas iš svarbiausių uždegimo žymenų yra C reaktyvusis baltymas, lengvai nustatomas klinikinėje praktikoje, labai jautrus ir puikiai tinkantis rodiklis asmenų su MS prognozei vertinti. C reaktyviojo baltymo kiekis tiesiogiai priklauso (teigiama koreliacija) nuo juosmens apimties [162], kūno masės indekso [167, 168], atsparumo insulinui [166] ir hiperglikemijos [158, 162]. Tyrimais įrodyta, kad nepriklausomai nuo MS ir jį sudarančių atskirų komponentų nustatymo, C reaktyviojo baltymo koncentracija yra kardiovaskulinių įvykių prognostinis rodiklis [163]. Taip pat nustatyta (2.2.6 grafikas), kad atsiradus MS C reaktyviojo baltymo koncentracija prognozuoja naujus ŠKL įvykius [169].

2.2.6 grafikas. Išgyvenimo be kardiovaskulinių įvykių tikimybė pagal C reaktyviojo baltymo (CRB) koncentraciją asmenims su metaboliniu sindromu ir be metaboliniu sindromu.



Ridker, P. M et al. Circulation 2004;109:2818-2825

Paaiškinimai: CRB – c reaktyvus baltymas, MS – metaboliniu sindromas, KV - kardiovaskuliniai.

Kitas svarbus uždegimo žymuo, kurį gamina adipocitai, yra tumorų nekrozės faktorius α (TNF α). Tyrėjai teigia, kad nutukusių žmonių riebalinis audinys

negu liesų. Tiriant asmenis, kuriems nustatytas MS, patvirtino, kad metant svorį šis skirtumas mažėja [170]. TNF α iRNR kiekis riebaliniame audinyje teigiamai koreliuoja su insulino kiekiu plazmoje, tai leidžia daryti prielaidą, kad TNF α kiekis riebaliniame audinyje gali būti priklausomas nuo atsparumo insulinui [170]. Pastebėta, kad TNF α kiekis plazmoje tiesiogiai susijęs su alkio insulino koncentracija, atsparumu insulinui (HOMA), kūno mase, juosmens apimtimi bei trigliceridų kiekiu; didėjant TNF α koncentracijai plazmoje DTL-ch kiekis mažėja (atvirkštinė priklausomybė) [159]. Tolimesnių tyrimų rezultatai parodė, kad TNF α skirtingai veikia adipokinus: sumažėjus TNF α kiekiui sumažėja uždegimo žymenų ir adiponektino, tačiau nekinta jautrumas insulinui [171].

Rezistinas yra žmogaus organizmo viena uždegiminių medžiagų [172]. Pagrindinis rezistino šaltinis organizme yra adipocitai, tačiau dalis rezistino pagaminama žarnyne, pogumburyje, hipofizėje, antinksčiuose, kasoje, miocituose, blužnyje, leukocituose. Rezistinas skatina gliukoneogenezę ir glikogenolizę ir taip palaiko kraujo serumo gliukozės pakankamą koncentraciją organizmui badaujant. Jis siejamas su nutukimu, II tipo CD, uždegimu ir ateroskleroze, nors gyvūnų ir žmonių tyrimų rezultatai prieštaringi. Įrodyta, kad rezistino kiekis serume dažniausiai yra paveldimas. Genas yra 19-oje chromosomoje, jis taip pat susijęs su atsparumo insulinui paveldėjimu. Todėl manoma, kad rezistinas dalyvauja atsparumo insulinui, MS, II tipo CD ir ŠKL atsiradimo patogenezėje [173]. Atliktuose žmonių su MS tyrimuose pastebėtas padidėjęs rezistino kiekis kraujyje, kuris buvo tiesiogiai susijęs su juosmens apimtimi [157], sistoliniu kraujospūdžiu [157, 162], trigliceridų kiekiu [157, 162] ir atvirkščiai susijęs su DTL-ch [157, 162]. Skandinavijos mokslininkai nustatė, kad sergant II tipo CD rezistino kiekis tiesiogiai koreliuoja su KMI, nutukimu ir uždegimo rodikliais. Pateikta prielaida, kad rezistinas skatina nutukimą didindamas uždegiminį procesą ir atsparumo insulinui atsiradimą [174].

Nustatyta, kad asmenų, kurie vartoja mažai omega 3 polinesočiųjų riebalų rūgščių, IL-1 β genetiniai deriniai yra susiję su lėtiniu uždegimu ir MS atsiradimo rizika [175]. IL-1 β mažina insulino receptorių substrato 1 (IRS-1) išskyrimą, pablogina insulino signalo perdavimą (veikdamas IRS-1) ir kartu su kitais citokiniais skatina atsparumo insulinui atsiradimą adipocituose [176].

Žmogaus organizmo riebalinis audinys ir griaučių raumenys išskiria IL-6 [178, 177], kuris yra uždegiminio proceso viena molekulių ir pasižymi dvejopu poveikiu. Veikdamas kaip uždegimą slopinanti molekulė, IL-6 slopina naviko nekrozės faktoriaus ir IL-1 veikimą; veikdamas kaip uždegimą skatinanti tipo molekulė, jis skatina C reaktyviojo baltymo susidarymą. Tyrimų rezultatai parodė, kad IL-6 koncentracija teigiamai koreliuoja su KMI, alkio insulinu ir II tipo CD atsiradimu [179, 180] bei neigiamai koreliuoja su DTL-ch [181]. Manoma, kad padidėjusi IL-6 koncentracija taip pat veikia gliukozės ir lipidų metabolizmą [182]. Tyrėjai teigia, kad raumens skaidulai susijungus su IL-6 slopinamas insulino signalo perdavimas dalyvaujant IRS-1. Šis ryšys yra grįžtamas ir atkuriamas sukėlus IRS-1 tirozino fosforilinimą insulinu [183].

IL-10 yra vienas iš pagrindinių uždegimą slopinančių citokininų. Pastaraisiais metais pasirodė duomenų apie šio interleukino ryšį su atsparumu insulinui, nutukimu, MS, ir II tipo CD [184,185]. IL-10 geno polimorfizmas rastas moterims su policistinių kiaušidžių sindromu [186]. Sveikiems asmenis serumo IL-10 koncentracija reikšmingai koreliavo su IL-6, C reaktyviojo baltymo ir TNF- α , bet ne adiponektino kiekiu. Tuo tarpu asmenims su MS rasta IL-10 ir adiponektino reikšminga koreliacija. Taigi, galima teigti, kad esant MS uždegimo procese dalyvauja ir IL-10 [161, 187].

Uždegimą slopinantis daugialypio poveikio citokinas IL-18 yra priskiriamas IL-1 šeimai. Šis interleukinas dalyvauja uždegimo kaskadoje mažindamas TNF α ir IL-6 gamybą [188]. Pastebėta, kad diabetu nesergantiems Australijos gyventojams šis citokinas yra teigiamai susijęs su KMI, juosmens apimtimi, sistoliniu ir diastoliniu kraujospūdžiu, trigliceridų, alkio gliukozės ir insulino koncentracija ir neigiamai susijęs su DTL-ch [210]. Nustatyta, kad Pietų Afrikos negridų rasės moterų GC genotipo IL-18 – 137G/C polimorfizmas ir IL-18 koncentracija kraujyje yra nepriklausomai susiję su padidėjusiu kraujospūdžiu ir ŠKL rizikos veiksniais [189]. Sergantiems II tipo CD ar ŠKL asmenims IL-18 haplotipas lemia didesnę KMI [190]. Nustatyta atvirkštinė koreliacija tarp IL-18 ir aterogeninio adiponektino asmenims su nutukimu, atsparumu insulinui, MS ir segantiems ŠKL [191]. Dallas širdies tyrimo duomenimis, IL-18 koncentracija buvo susijusi su įprastais ŠKL rizikos veiksniais, daugiausia MS komponentais.

Atlikus daugialypę analizę, IL-18 koncentracija buvo susijusi su daugeliu MS komponentų, bet ne su vainikinių arterijų kalcio ar aortos plokštelių kiekiu[192].

2.3. Metabolinio sindromo genetiniai veiksniai

Vis dažniau prabylama, kad MS yra paveldimas, tačiau nustatyti genetinius ryšius gana sudėtinga, nes MS sudaro keletas požymių ir dar galimi įvairūs šių požymių deriniai. Todėl nenuostabu, kad mokslinėje literatūroje skelbiamos mokslininkų išvados dažnai nesutampa. Tai paskatino atlikti kelių didelės apimties tyrimų, apimančią daugybinį genomo skenavimą, metaanalizę [194-196]. Jos išvadose teigiama, kad šeimos paveldi atskirus MS komponentus. Minėtą metaanalizę papildė vėliau paskelbti didelės apimties kohortiniai tyrimai, įrodantys, kad yra paveldimi ir specifiniai genai (pvz., 11 β -hidroksisteraido dehidrogenazės, adiponektino ir β 3 adrenerginių receptorių), kurie didina tikimybę atsirasti MS [197-199]. Pastebėta, kad MS rizika sumažėja pakeitus mityboje riebiųjų rūgščių sudėtį [200], tai yra gyvensenos ir sveikos mitybos padarinys.

Pastaraisiais metais nustatyta, kad visi penki įprasti MS fenotipai turi stiprų genetinį polinkį, kuris būdingas 50–80 % gyventojų). Meksikoje, Jukatane, kur yra daug nutukusių, II tipo CD ir dislipidemija sergančių žmonių, ištyrus 163 asmenis, nustatytas insulino geno polimorfizmas, kuris buvo susijęs bent su vienu MS komponentu [201].

Atsparumo insulinui ir aterosklerozės tyrime (angl. IRAS – *Insulin Resistance and Atherosclerosis Study*), kuriame nagrinėtas šeimose pasitaikantis genomas ir įvertinta gliukozės homeostazė asmenims, nesergantiems diabetu [202], taip pat aptikta reikšmingų genetinių dėsningumų. IRAS mokslininkai aprašė pokyčius 11 ir 12 chromosomų įvairiose srityse. Šio tyrimo rezultatai suteikia daug vilčių, kad ateityje, pasitelkus QTL pozicinį klonavimą, pavyks nustatyti tikslesnes ir aiškias MS genetines sąsajas.

Pasaulyje atlikti tyrimai, nagrinėjantys ir MS komponentų paveldimumą. 2007 metais atliktas tyrimas su sveikais Omano gyventojais [203] parodė, kad svoris, KMI, DTL-ch koncentracija yra genetiškai paveldimi, o kiti veiksniai, pvz., atsparumas insulinui, pilvinis nutukimas, diastolinis kraujo spaudimas ar trigliceridų kiekis kraujyje, yra labiau lemiami aplinkos.

Ontario mieste (Kanada), Oji-Kry gentyje, II tipo CD ir ŠKL paplitimas yra vieni iš dažniausių pasaulyje. Ištyrus šios genties 515 suaugusiųjų ir 115 paauglių paaiškėjo, kad padidėjusi juosmens apimtis ir sumažėjęs DTL-ch kiekis buvo dažniausiai aptinkami MS komponentai, o padidėjęs kraujo spaudimas – rečiausiai [204]. Tyrimu nustatyta, kad suaugusieji su MS turėjo skirtingus ir didesni funkcinio geno kandidato polimorfizmą (AGT T174M, GNB3 825C> T APOC3-455T> C) negu paaugliai (FABP2 A54T). Kitame, kelias etnines grupes apimančiame tyrime tai pat nustatytas APOC3-455T> C promotoriaus polimorfizmas, kuris buvo susijęs su maždaug 2 kartus didesne MS rizika [205].

Paprastai tyrimai, nagrinėjantys MS genetinį polinkį, atliekami vyresnio amžiaus asmenims. Ir tik neseniai atliktas tyrimas su jaunesniais ligoniais [206]. Šiame tyrime jaunesniems vyrams aptiktas daug stipresnis ryšys tarp PPAR-L162 V geno lokuso ir trigliceridų nei anksčiau atliktuose tyrimuose su vyresnio amžiaus ir labiau sergančiais asmenimis. Tiksliai žinoma, kad V alelis lemia padidėjusį trigliceridų kiekį kraujyje 78% ($p = 0,004$). Šis vienintelis V alelio polimorfizmas 3,8 % lemia trigliceridų koncentracijos pokytį serume ($p = 0,0037$) [206].

Kylio nutukimo prevencijos tyrime (KOPS, angl., *Kiel Obesity Prevention Study*), nagrinėjusiame bendrą genetinį ryšį tarp atsparumo insulinui, centrinio nutukimo ir kitų MS komponentų, nustatyta, kad pagrindinis genetinis veiksnys yra centrinio tipo nutukimas, kuris apjungia ir kitus MS bruožus [207].

Pastaraisiais metais atliktuose tyrimuose mokslininkai daugiausia dėmesio skiria endotelio azoto oksido sintazės (eNOS) genui ir jo svarbai MS atsiradime. Tyrimai su pelėmis parodė, kad endotelio išskirtas azoto oksidas pagerina gliukozės įsisavinimą griaučių raumenyse. Pelėms, kurių endotelis neskyrė azoto oksido, ilgainiui išsivystė skirtingų fenotipų MS [208]. Naudojant sergančiųjų MS haplotipinį žymėjimą vieno nukleotido polimorfizmo analizei, buvo pastebėtas eNOS lokuso genetinis pokytis [209]. Panašiuose skirtingų populiacijų vieno nukleotido polimorfizmo analizės tyrimuose taip pat aptiktas ryšys tarp MS ir lipidų (LPIN1) genų variantų [210], IL6ST (gp130) lokuso polimorfizmo [211].

2.4. Metabolinis sindromas ir ligų rizika

2.4.1. Širdies ir kraujagyslių ligos ir metabolinis sindromas

Apjungus medžiagų apykaitos sutrikimus į MS grupę, pirmiausia buvo pastebėtas jų ryšys su padidėjusia ŠKL rizika. Mokslininkai seniai nustatė, kad keli rizikos veiksniai kelia didesnę pavojų nei vienas rizikos veiksnys. Tuo pagrįstos Amerikiečių Framinghamo KŠL ir Europos ŠKL rizikos vertinimo skalės. MS buvo įvardytas kaip grupė veiksnių, kurie dar labiau padidina ŠKL riziką.

Dauguma tyrimų parodė, kad ligoniai, sergantys MS, dažniau serga ar turi padidėjusią riziką susirgti ŠKL [32, 212-227]. 2007 metais pasirodžiusi A.S. Gami ir bendraautorijų metaanalizė [228], sudaryta pagal 36 skirtingus tyrimus, nustatė, kad asmenims su MS santykinė rizika ištikti KVL įvykiui ir mirčiai yra 1,78 (95% PI, 1,58–2,00) kartus didesnė negu sveikiesiems. Tačiau greitai pasirodė dėl per mažos imties šią metaanalizę kritikuojančių straipsnių. Svarstymai tęsėsi iki 2010 metų, kol S. Mottilo ir bendraatoriai [229] atliko kitą metaanalizę, apėmusią 87 tyrimus, kuriuose ištirta daugiau kaip 95 tūkst. ligonių. Ši metaanalizė patvirtino A.S. Gami ir bendraautorijų išvadas. S. Mottilo metaanalizė parodė, kad MS 2 kartus padidino bet kurio KVL įvykio riziką ir net 1,5 karto – mirties riziką.

Vienas dažniausiai cituojamų tyrimų – Kuopio mieste (Suomija) atliktas koronarinės (išeminės) širdies ligos rizikos veiksnių tyrimas, kuriame nagrinėta MS įtaka širdies kraujagyslių ligų atsiradimo rizikai [212]. Šiame tyrime 11 metų stebėti vyrai be KŠL. Tyrimo rezultatai parodė, kad vyrai su MS 3–4 kartus dažniau miršta nuo KŠL, 2,6–3 kartus dažniau – nuo ŠKL ir jiems 2 kartus padidėja tikimybė mirti dėl kitų priežasčių [212]. JAV mokslininkų atlikto NHANES tyrimo duomenimis, atsiradus MS, mirtingumas nuo KŠL padidėja dvigubai, net ir atmetus KŠL rizikos veiksnių įtaką [216]. Pagal Framinghamo tyrimo [388] duomenis, atmetus santykinę amžiaus įtaką, vyrams su MS apskaičiuota ŠKL rizika buvo 2,88, o KŠL rizika – 2,54 kartus didesnė nei asmenims be MS. Moterims su MS rizika susirgti ŠKL buvo 2,25, o KŠL – 1,54 karto didesnė nei moterims be MS [230]. Skandinavijoje Botnijos mieste atliktame tyrime nustatyta 3 kartus didesnė tikimybė sirgti KŠL ir ištikti insultui žmonėms, turintiems MS [213]. Hoorno mieste (Olandija) atlikto tyrimo duomenimis,

Atherosclerosis Risk in Communities),

apėmusiame ir etnines mažumas, taip pat nustatė, kad atsiradus MS, grėsmė susirgti KŠL padidėja 1,5 karto vyrams ir 2 kartus moterims [219]. Taigi, daugelis tyrėjų patvirtino, kad MS padidina ŠKL riziką. Tyrimų rezultatai paskatino tolesnius ieškojimus, giliau nagrinėjančius ŠKL sergančius ligonius su MS. Pasirodė, kad jei ligonis su MS jau serga koronarine širdies liga, jam labiau tikėtina kartotinei KVL įvykiai ar net mirtis [216, 231]. Pasitvirtino ir spėjimas, kad KŠL sergantiems ir turintiems MS ligoniams KVL įvykių rizika yra didesnė (2,68 karto), lyginant su nesergančiais KŠL ir turinčiais MS (1,94 karto) [231]. Pastaraisiais metais vis dažniau prabylama, kad nutukę ir sergantys diabetu asmenys taip pat turi dvigubai didesnę tikimybę susirgti ŠKL, jei kartu yra ir MS [218, 232]. A.M. McNeil ir bendraautoriai [233] nustatė, kad vyresnio amžiaus žmonėms su MS, kurių amžiaus vidurkis buvo 72 metai, tikimybė susirgti ŠKL buvo 20–30% didesnė, nei tiems, kurie neturėjo MS. Be to, kuo daugiau randama MS komponentų ar požymių, tuo didesnė ŠKL rizika [214, 225, 234].

Yra tik kelios minėtų tyrimų išimtys. Casale Monferrato mieste (Italija) atliktas tyrimas, apėmęs vyresnio amžiaus asmenis, sergančius II tipo CD, nustatė, kad MS keliama ŠKL rizika nebuvo didesnė už CD riziką [235]. Perspektyvinis *Prosper* (angl. *The Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk*) vyresnio amžiaus asmenų rizikos tyrimas, taip pat neįrodė, kad MS susijęs su padidėjusia ŠKL rizika [236]. Šis tyrimas kritikuotas dėl blogai apgalvotos metodologijos – jame nebuvo matuojama juosmens apimtis, ŠKL rizikai prognozuoti buvo naudojamosi DTL-ch ir diastoliniu kraujo spaudimu; nei KMI, nei sistolinis kraujo spaudimas, nei MTL-ch ar trigliceridų koncentracijos padidėjimas nebuvo siejami su ŠKL rizika. Stiprios širdies tyrime (angl. *Strong Heart Study*), kuriame tirti JAV indėnai, taip pat nerasta ryšio tarp jautrumo insulinui ar MS ir KVL įvykių [237]. Šis tyrimas kritikuojamas dėl mažo KVL įvykių dažnio, kaip priežasties, kodėl nepavyko aptikti skirtumų tarp tirtųjų grupių. Kitas tyrimas, atliktas su sergančiais KŠL asmenimis, įrodė, kad MS buvo susijęs su padidėjusiu moterų (bet ne vyrų) bendru mirtingumu ir mirtingumu nuo ŠKL [238]. Šiame tyrime taip pat nebuvo matuojama juosmens apimtis. Jame tirti

asmenys, kurių vidutinis KMI buvo mažesnis nei 27 kg/m², nors atrankos kriterijus buvo KMI >30 kg/m². Visa tai byloja apie MS diagnostikos problemas.

Taigi, medicinos spaudoje pasirodžius prieštaringsiems rezultatams buvo prabilta apie MS keliamos rizikos svarbą ir užduotas klausimas, ar MS kelia didesnę ŠKL riziką nei atskiri ŠKL rizikos veiksniai [14, 239]. Framinghamo tyrimo patirtis sako, kad keli rizikos veiksniai ŠKL riziką padidina labiau nei atskiri rizikos veiksniai [240]. A. S. Gami atlikta metaanalizė teigia, kad individai su MS labiau rizikuoja susirgti ŠKL, net ir sukoregavus MS sudarančius rizikos veiksnius [229]. Antra vertus, atlikta keletas tyrimų, kuriais nustatyta, kad MS keliamą riziką nėra didesnė negu atskirų rizikos veiksnių keliamą riziką [51, 214, 219, 223].

Svarbus ir kitas klausimas – ar MS tiksliau prognozuoja ŠKL riziką nei ankstesnės rizikos vertinimo sistemos, pavyzdžiui, Framinghamo rizikos balų skalė [51]. ARIC tyrimo duomenimis, MS nepadeda KŠL rizikos prognozuoti geriau, nei Framinghamo rizikos balų skalė [219]. S. G. Wannamethee ir bendraautorių [224] nuomone, Framinghamo rizikos balų skalė labiau tinka KŠL ir insultui prognozuoti nei MS. Kita vertus, dviejų tyrimų, atliktų skirtinguose žemynuose (Skandinavijos simvastatino išgyvenamumo tyrimo – 4S ir Oro pajėgų/Teksaso koronarinės aterosklerozės prevencijos tyrimo – AFCAPS/TexCAPS, angl. *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study*), išplėstinė analizė parodė, kad žmonėms su MS koronarinių įvykių rizika nepriklauso nuo Framinghamo rizikos balų sumos [215]. Buvo prabilta, kad MS poveikis ŠKL rizikai gali skirtis priklausomai nuo MS apibrėžimo. Dešimties metų trukmės ŠKL riziką vertinusiame Hoorno tyrime [223] buvo naudoti keli MS apibrėžimai. Nacionalinės cholesterolio mokymo programos III Suaugusiųjų gydymo rekomendacijų pateikiamas MS apibrėžimas buvo susijęs su 2 kartus padidėjusia ŠKL rizika, tuo tarpu ŠKL rizika buvo mažesnė taikant PSO, EGIR (angl. *European Group for the study of Insulin Resistance*) ir Amerikos endokrinologų asociacijos AACE (angl. *American Association of Clinical Endocrinologists*) apibrėžimus. Apibendrinus kelių tyrimų, atliktų JAV ir Europoje, duomenis, Nacionalinės cholesterolio mokymo programos III Suaugusiųjų gydymo rekomendacijų MS apibrėžimas buvo susijęs su 2 kartus

didesne ŠKL rizika negu IDF pateikiamas MS apibrėžimas [242]. A.S Gami ir bendraautorijų atliktoje metaanalizėje [229] nustatyta, kad PSO pateikiamas MS apibrėžimas yra susijęs su šiek tiek didesne (2,06 karto) rizika nei Nacionalinės cholesterolio mokymo programos III Suaugusiųjų gydymo rekomendacijų pateikiamas apibrėžimas (1,67 karto). Kita vertus, San Antonio širdies tyrimo duomenimis, Nacionalinės cholesterolio mokymo programos III Suaugusiųjų gydymo rekomendacijų, PSO ir TDF pateikiami MS apibrėžimai panašiai prognozavo ŠKL riziką [244].

2.4.2. II tipo CD ir metabolinis sindromas

Per paskutinius 30 metų sergamumas II tipo CD padidėjo trigubai [244]. Jungtinėse Amerikos Valstijose 2011 metais diabetu sirgo daugiau nei 25,8 milijonų žmonių [245]. II tipo CD yra sudėtinga liga, kurią sukelia aplinkos ir genetinių veiksnių sąveika. Jai būdinga nuolat padidėjusi kraujo gliukozės koncentracija, kuri atsiranda sutrikus insulino gamybai ir (arba) insulino veikimui. Nors atsparumas insulinui yra tik prediabeto bruožas, sutrikusi insulino sekrecija yra II tipo CD pagrindinis patogenezės mechanizmas. Daugumai ligonių atsparumas insulinui ir MS būna dar prieš prasidedant II tipo CD [246]. Iš tiesų, nuo 75 iki 85% ligonių, dar prieš susirgdami II tipo CD, jau turi atsparumą insulinui, hiperinsulinemiją, dislipidemiją, ir nutukimą [247].

Įvairiais tyrimais įrodyta, kad MS padidina susirgimo II tipo CD galimybę [79, 248, 236, 249, 250]. Daugelis tyrėjų teigia, kad asmenims su MS II tipo CD rizika yra 5 kartus didesnė, nei asmenims be MS [239, 251]. Pažymėtina, kad MS ir atsparumas insulinui turi sinergistinį poveikį: asmenys, kuriems atsiranda ir MS, ir atsparumas insulinui, II tipo CD serga 6–7 kartus dažniau [226].

MS poveikis susirgimui II tipo CD skiriasi pagal tai, kaip MS yra apibrėžiamas [251]. Skirtinguose apibrėžimuose naudojami nevienodi kriterijai. Anot ATP III ir IDF apibrėžimų, padidėjęs gliukozės kiekis plazmoje nevalgius yra svarbus, tačiau nebūtinai kriterijus apibrėžiant MS. PSO apibrėžime būtina sąlyga MS nustatyti yra sutrikusi alkio glikemija ir (arba) sutrikusi gliukozės tolerancija. Dauguma mokslininkų sutaria, kad sutrikusi alkio glikemija ir (arba) sutrikusi gliukozės tolerancija yra svarbesnis rizikos susirgti CD veiksnys nei kiti

MS komponentai [252]. Be to, jau seniai įrodyta, kad sutrikusi alkio glikemija ir (arba) sutrikusi gliukozės tolerancija byloja apie diabeto vystymąsi nepriklausomai nuo kitų MS sudedamųjų dalių [254]. Vokiečių atliktas Hoorn tyrimas parodė, kad per 5,8–6,5 metų CD išsivystė 33% žmonių be MS, turinčių sutrikusią alkio glikemiją, ir 64,5% žmonių be MS, turinčių sutrikusią gliukozės toleranciją [253]. Framinghamo palikuonių tyrime įrodyta, kad per 8 stebėjimo metus pusei asmenų su MS (diagnozuotu pagal Nacionalinės cholesterolio mokymo programos III Suaugusiųjų gydymo rekomendacijų kriterijus) naujai išsivysto diabetas [230]. Be to, R.L. Hanson ir bendraautoriais [250] nustatė, kad hiperinsulinemija yra tarpiausiai susijusi su cukriniu diabetu. Ši sąsaja paskatino susimąstyti, ar MS sindromo įtaka sergamumui diabetu tokia svarbi yra dėl vieno veiksnio (t.y. atsparumo insulinui), ar vis tik tai yra sinergistinis keleto medžiagų apykaitos sutrikimų poveikis.

Iki šiol tebediskutuojama, kuris MS apibrėžimas geriau tinka CD prognozuoti. Atsparumo insulinui aterosklerozės tyrimas [255] parodė, kad TDF ir Nacionalinės cholesterolio mokymo programos III Suaugusiųjų gydymo rekomendacijų MS apibrėžimai prognozuoja sergamumą cukriniu diabetu, taip pat kaip ir PSO apibrėžimas, nepaisant to, kad TDF ir NCEP ATP III apibrėžimuose MS diagnozei nustatyti nebūtinai gliukozės tolerancijos sutrikimas arba atsparumas insulinui [255]. D. E. Laaksonen su bendraautoriais [249] palygino Suomijos vyrų sergamumą CD pagal PSO ir NCEP ATP III nustatytus MS apibrėžimus ir nustatė, kad PSO metodika buvo jautresnė, nes aptiko 4/5 seniau atsiradusių ir 2/3 naujai nustatytų susirgimų cukriniu diabetu. Šio tyrimo duomenimis, PSO pateikto MS apibrėžimo specifiškumas yra 0,78–0,80. San Antonio širdies tyrimas, įvertinęs MS pagal Nacionalinės cholesterolio mokymo programos III Suaugusiųjų gydymo rekomendacijų ir modifikuotą PSO (be gliukozės tolerancijos) apibrėžimą, nustatė, kad MS apibrėžimas pagal NCEP ATP III kriterijus kartu su sutrikusia alkio glikemija ar be jos yra panašesnis ir didesnio jautrumo nustatant CD sergančių ligonių riziką nei PSO apibrėžimas (atitinkamai 53, 52, ir 43%). Derinant sutrikusią alkio glikemiją su Nacionalinės cholesterolio mokymo programos III Suaugusiųjų gydymo rekomendacijų ir modifikuotu PSO apibrėžimais prognozavimo jautrumas padidėja ir yra atitinkamai 71 ir 66% [256].

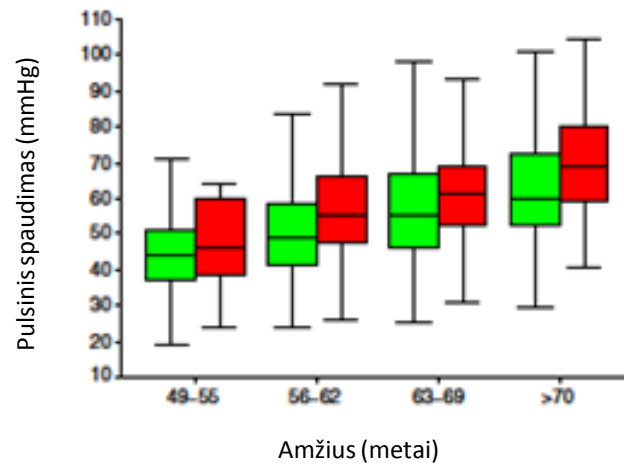
MS įtaka susirgimo diabetu rizikai buvo palyginta su Diabeto nustatymo modeliu (angl. *Diabetes Predicting Model*) ir Framinghamo rizikos balų skaičiavimo skale. M. P Stern ir bendraautorai [257] nustatė, kad San Antonio širdies tyrimo MS kriterijai blogiau už Diabeto nustatymo modelį prognozavo diabeto dažnį. Kita vertus, Didžiosios Britanijos Nacionalinės sveikatos tyrimų duomenimis, Framinghamo rizikos balų skalė, kuri buvo sukurta KŠL rizikai prognozuoti, blogiau nei MS prognozuoja sergamumą CD [224].

2.5. Metabolinis sindromas ir arterijų standumas

Daugelio tyrimų įrodyta, kad atsiradus MS arterijų standumas yra padidėja. Gausėjant metabolinio sindromo požymiams didėja ir standumas [258]. Svarbu tai, kad šie žalingi arterijų pokyčiai pasireiškia labai jauname amžiuje, pvz., nutukusiems kitų ligų neturintiems paaugliams [23,] ir jauniems suaugusiems [24] (2.5 pav.). Pažymėtina tai, kad ligonių, kurių metabolinio sindromo požymiai regresavo, arterijos standėjo lėčiau [26]. Taigi, panašu, kad atsiradus metaboliniam sindromui arterijų standėjimą nulemia subtilūs metabolizmo sutrikimai. Jau seniai žinoma, kad esant metaboliniam sindromui (ar tik atskiriems jo požymiams), arterijų standumą veikia padidintas kraujo spaudimas, bet paskutiniu metu vis dažniau prabylama, kad šį procesą lemia centrinis nutukimas ir padidėjusi glikemija nevalgius bei kiek mažiau – dislipidemija. Yra pasiūlyta vadinamoji tiksničio laikrodžio hipotezė, kuri teigia, kad su II tipo cukriniu diabetu siejama makroangiopatija prasideda prieš keletą metų iki susergant CD, dar prediabetinės būklės metu [259].

Vėlesnių tyrimų rezultatai parodė, kad II tipo cukrinio diabeto mažųjų ir didžiųjų kraujagyslių komplikacijos yra siejamos su tolimesniu arterijų standėjimu [260, 261] ir pulsinio spaudimo didėjimu [262]. Tai patvirtina ir nustatytas reiškinys, kad šių ligonių pulsinis spaudimas su amžiumi didėja greičiau [262], t.y. arterijos sensta greičiau, nei sveikųjų (2.5 grafikas). Padidėjęs pulsinis spaudimas rodo didesnę mirties nuo širdies ir kraujagyslių ligų riziką [262, 263]. Manoma, kad tai yra ankstyvas reiškinys, atsirandantis vos tik sutrikus gliukozės apykaitai, t.y. atsiradus sutrikusiai glikemijai nevalgius ir (arba) sutrikusiai gliukozės tolerancijai [263]; čia labai svarbus atsparumas insulinui.

2.5. grafikas. Arterijų senėjimas segant II tipo cukriniu diabetu.



Raudona spalva pažymėta sergantieji, žalia spalva – nesergantieji cukriniu diabetu. Adaptuota pagal *Lippincott Williams & Wilkins*.

Atsparumas insulinui paprastai atsiranda keletą metų anksčiau nei išsivysto II tipo cukrinis diabetas. Jis dažnai yra lydimas kelių metaboliniam sindromui būdingų rizikos veiksnių. Neseniai atliktame tyrime iškelta prielaida, kad padidėjęs arterijų standumas gali būti dar vienas atsparumo insulinui požymis [264]. Kaip minėta anksčiau, insulinas pasižymi greitu kraujagysles plečiančiu poveikiu, dėl to išsiplečia arterijos. Tačiau šis teigiamas insulino poveikis priklauso nuo viso organizmo gliukozės metabolizmo ir yra slopinamas atsiradus atsparumui insulinui, t.y. esant nutukimui (metaboliniam sindromui) ir I ar II tipo cukriniam diabetui [265]. Ištyrus sveikų žmonių ilgalaikį atsparumo insulinui poveikį arterijų standumui, pastebėtas teigiamas ryšys tarp nuo insulino priklausomos gliukozės įsisavinimo ir arterijų gebėjimo išsiplėsti [266]. Tačiau šis poveikis pasireiškė tik šlaunies arterijoje ir buvo akivaizdesnis moterims. Didelės apimties tyrime insulino koncentracija (netiesioginis atsparumo insulinui rodiklis) koreliavo su miego arterijos standumu [267]; ši koreliacija buvo ryškesnė moterims. Diabetu sergantiems ligoniams buvo nustatyta neigiama koreliacija tarp atsparumo

insulinui ir miego [268] bei šlaunies [269] arterijų standumo. Koreliacija išliko net ir koregavus duomenis pagal vidutinį arterinį kraujo spaudimą. Manoma, kad arterijų standumas labai priklauso nuo kraujospūdžio, o arterinė hipertenzija savo ruožtu trikdo nuo insulino priklausomą gliukozės įsisavinimą. Neseniai atlikti tyrimai parodė, kad sergančiųjų arterine hipertenzija atsparumas insulinui dar labiau skatina arterijų standėjimą [270, 271]. Daug metų trukusio tyrimo, kuriame nagrinėtas hipertenzijos ir hiperglikemijos poveikis arterijų standumui, duomenimis, arterijų standumas greičiau progresavo tiems asmenims, kurie turėjo abu šiuos rizikos veiksnius, nei tiems, kuriems buvo nustatytas tik vienas iš jų [272]. Nustatyta, kad tiriamiesiems, kurių organizme sinergistiškai veikė abu šie veiksniai, arterijų standėjimo greitis buvo tris kartus didesnis nei asmenims, kuriems buvo rastas tik padidėjęs kraujospūdis arba tik hiperglikemija. Taigi panašu, kad atsparumas insulinui, nepriklausomai nuo kraujospūdžio, prisideda ne tik prie II tipo cukrinio diabeto išsivystymo, bet ir prie sveikų žmonių arterijų standumo progresavimo.

2.5.1. Periferinių ar centrinių arterijų standėjimo pradžia

Svarbu išsiaiškinti, kokia yra MS įtaka periferinių ir centrinių arterijų standėjimui – tokia pati, kaip natūralaus senėjimo, ar skirtinga. Abejonių sukėlė keletas prieštaringų tyrimų, vertinusių to paties žmogaus kelių arterinių baseinų kraujagyslių standumą. Prieštaringi tyrimų rezultatai galėjo būti lemiami skirtingos metodikos, taikytos sritiniam ir vietiniam arterijų standumui įvertinti, ir (arba) arterijų skirtingų histologinių savybių (t.y. elastino ir kolageno santykio, mažėjančio tolstant nuo širdžiai artimesnių link tolimesnių arterijų), dėl kurių arterijų jautrumas rizikos veiksniams skyrėsi. Keliuose sritinių (regioninių) skirtingų arterijų standumą lyginusiuose tyrimuose nustatyta, kad metabolinis sindromas arba cukrinis diabetas pirmiau pažeidžia centrines arterijas [273, 274], o vėliau – periferines. Kitų autorių duomenimis, šios dvi ligos vienodai keičia tiek centrinių, tiek periferinių arterijų standumą [275, 276]. Tik lokalų skirtingų (daugiausia periferinių) arterijų standumą vertinusių tyrimų duomenimis, cukrinis diabetas ir metabolinis sindromas stipriau pažeidžia raumenines (t.y. radialinę, žasto ir šlaunies) nei elastines (t.y. miego) arterijas [266, 277]. Antra vertus, yra duomenų,

patvirtinančių ir ankstyvesni elastinių, bet ne raumeninių arterijų standėjimą [278]. Kadangi daugumoje tyrimų buvo tirtas tik kuris nors vienas kraujagyslių baseinas, visapusiškai neįmanoma įvertinti, kurios arterijos (periferinės ar centrinės) susirgus cukriniu diabetu ar atsiradus metaboliniam sindromui ima standėti anksčiau. Ankstyvesnis periferinių arterijų segmentų ar sričių standėjimas leistų manyti, kad šių kraujagyslių perdavimo funkcija pablogėja anksčiau, o centrinių arterijų amortizacinė funkcija išlieka nepablogėjusi ilgiau ir tai palengvina širdies smūginio kraujo tūrio išmetimą į kraujotakos sistemą.

Kita vertus, ne mažiau svarbu žinoti, ar centrinių, ar periferinių kraujagyslių standėjimas yra širdies ir kraujagyslių ligų rizikos nepriklausomas veiksnys. Dauguma tyrėjų, vertinusių prognozinę arterijų standumo vertę nuspėjant KVL įvykius, tyrė tik elastinių (centrinių) arterijų segmentų ar jų sričių standumą (t.y. aortos pulso bangos greitį ir miego arterijų gebėjimą išsitempti) [13, 14]. Kokią prognozinę vertę turi raumeninių arterijų segmentų arba sričių standumas, iki šiol pabandė atsakyti tik keletas mokslininkų [279, 280]. Jų tyrimų duomenimis, tiek gydomiems hemodialize, tiek sergantiems KŠL ar CD ligoniams centrinių, bet ne periferinių arterijų standumas buvo nepriklausomas mirties nuo ŠKL rizikos veiksnys. Vis tik šių tyrimų griežtų vertinimų reiktų vengti, nes dažniausiai buvo pasirenkamas skersinio pjūvio projektas. Nepaisant to, kad periferinių arterijų standumas blogai prognozuoja KVL įvykius, jis svarbus klinikinėje praktikoje. Jis didėja sergant periferinių arterijų liga [281], kuri laikoma svarbiu prognozininiu rodikliu, be to, pagal periferinį standumą nustatomas centrinis kraujo spaudimas, kuris taip pat yra svarbus KVL įvykių prognozinis rodiklis.

2.5.2. Lyties įtaka arterijų standumui

Paskutiniaisiais metais vis dažniau prabylama, kad senėjimas ir MS nevienodai veikia skirtingų lyčių asmenis. Skirtingą vyrų ir moterų kraujagyslių senėjimą patvirtino 2010 metais atliktas Arterijų senėjimo tyrimas (angl. *Arterial aging study*) [282]. Jo rezultatai pateikti 2.5.2 grafike.

Kelių tyrimų duomenimis, su metaboliniu sindromu susijusi širdies ir kraujagyslių ligų rizika yra didesnė moterims nei vyrams [266]. Šį teiginį galima būtų paaiškinti tuo, kad metaboliniu sindromu sergančių moterų kraujagyslės yra

standesnės, tačiau tai patvirtinančių įrodymų trūksta, o įvairių tyrėjų duomenys prieštaringi. Daugumoje ankstesnių tyrimų, kuriuose tirtos kraujagyslės, neatsižvelgta į lytį arba tirti tik vienos lyties asmenys. Vienuose tyrimuose, kuriuose arterijų standumo ir metabolinio sindromo ryšiai buvo nagrinėti atskirai vyrams ir moterims, skirtumų tarp lyčių nenustatyta [283 - 285]. Tačiau yra tyrimų, rodančių kad šie ryšiai buvo kiek stipresni moterų grupėse [285 - 288]. Tai rodo, kad reikia naujų didelės apimties tyrimų atskirose moterų ir vyrų grupėse, kurie patikslintų MS įtaką lytims.

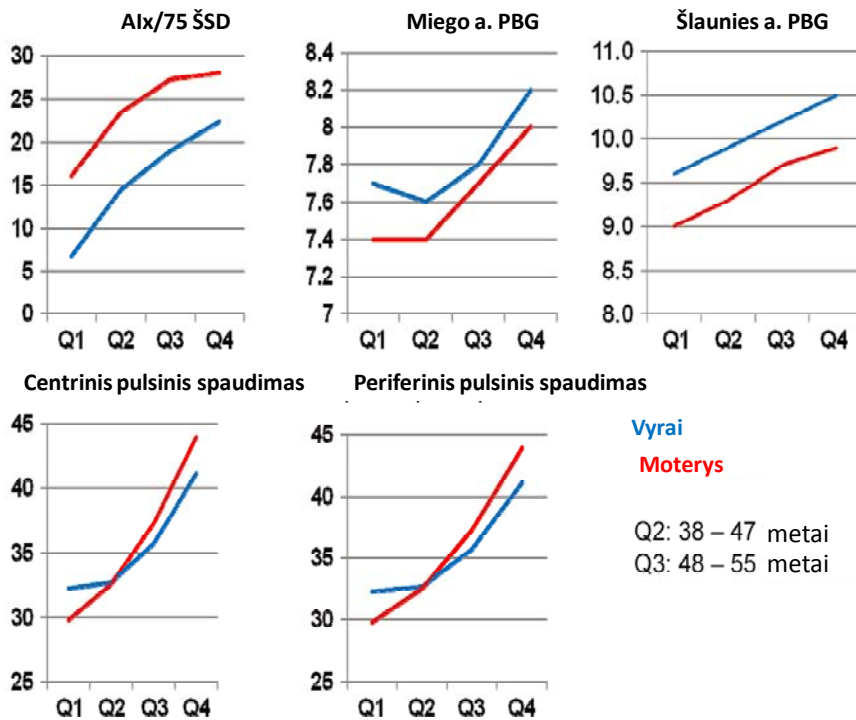
2.5.3. Padidėjusio arterijų standumo ir metabolinio sindromo patloginė fiziologija

Padidėjusį arterijų standumą pagrindė lemia ląstelių išorėje esančių struktūrų (kolageno, elastino) savybės ir kraujagyslių lygiųjų raumenų funkcija [289, 290]. Šie veiksniai labai priklauso nuo kraujospūdžio ir senėjimo (2.5.3 pav.). Be to, arterijų sienelės veikia pasikartojantis pulsuojantis spaudimas, kuris sukelia arterinio kraujospūdžio krūvį atlaikančio medijos elastino ir kolageno tinklo struktūrinius ir funkcinius pokyčius, pvz., elastino skaidulų lūžinėjimą dėl mechaninio nuovargio ar nuo kraujospūdžio priklausantį kolageno skaidulų perteklinį kaupimąsi [293]. Kokiais būdais arterijų standumas didėja atsiradus metaboliniam sindromui, nėra tiksliai žinoma [290 - 292].

Manoma, kad vienas svarbiausių arterijų standėjimo mechanizmų (ypač sergant diabetu) – galutinių glikozilinimo produktų (GGP) susidarymas kraujagyslės sienelėje. Jie sukelia kolageno molekulių kryžminių jungčių susidarymą, dėl to mažėja kolageno tamprumas ir didėja kraujagyslių standumas [294]. Mokslininkai atrado, kad sergantiesiems diabetu susidaro daugiau GGP ir dėl to didėja arterijų standumas [295, 296]. Kitų tyrimų rezultatai parodė, kad kryžminių jungčių formavimosi nutraukimas sumažina arterijų standumą [297].

Kitas MS mechanizmas, lemiantis arterijų standumą, yra renino-angiotenzinogeno-aldosterono sistemos veikimas. Lėtinė hiperglikemija ir hiperinsulinemija didina vietinį šios sistemos aktyvumą ir angiotenzino I tipo receptorių ekspresiją kraujagyslių audinyje. Tai skatina kraujagyslių sienelių išvešėjimą ir fibrozę [291].

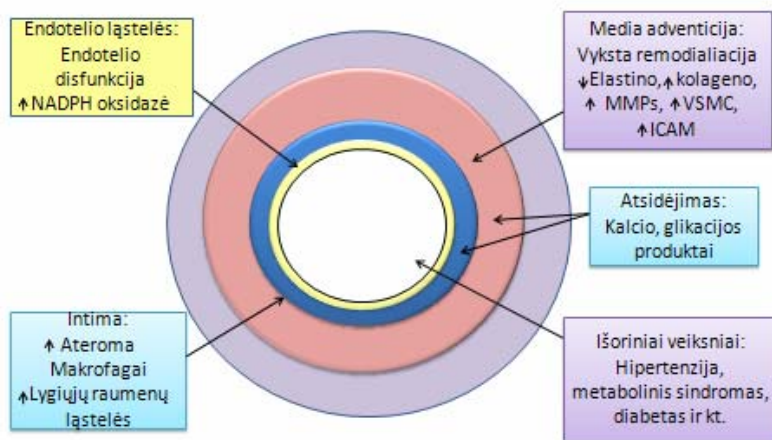
2.5.2 grafikas. Arterijų standumo parametrų ryšys su amžiumi ir lytimi.



Paaikškinimas: AIx/75 ŠSD – augmentacijos indeksas, koreguotas pagal širdies susitraukimo dažnį; PBG – pulsinės bangos greitis.

Padidėjusį arterijų standumą dėl metabolinio sindromo dar galima paaikškinti ir atsiradusiu lėtiniu uždegimu bei endotelio disfunkcija [291, 292, 298]. Tai greičiausiai ir lemia padidėjusią širdies ir kraujagyslių ligų riziką, būdingą šiai būklei [299, 300]. Endotelio disfunkcija gali sukelti funkcinį didžiųjų arterijų standumo padidėjimą, nes sumažėjęs azoto oksido išsiskyrimas iš endotelio ląstelių ir padidėjęs tokių vazokonstriktorių (endotelino–1) aktyvumas neigiamai veikia kraujagyslių lygiųjų raumenų tonusą [301]. Be to, dėl endotelio disfunkcijos gali sustiprėti lygiųjų raumenų ląstelių proliferacija ir kai kurių struktūrinių baltymų (pvz., kolageno) sintezė. Nedidelis uždegimas skatina endotelio funkcijos pažeidimą ir arterijų standėjimą [302].

2.5.3 paveikslas. Arterijų senėjimo priežastys



Paaiškinimai: NADPH- nikotinamido adenino dinukleotido fosfatas; MMPs – matrikso metalo proteinazės; VSMC – lygiųjų raumenų ląstelės; ICAM- intraląstelinė adhezijos molekulė; ↑ - padidėjimas, ↓ - sumažėjimas.

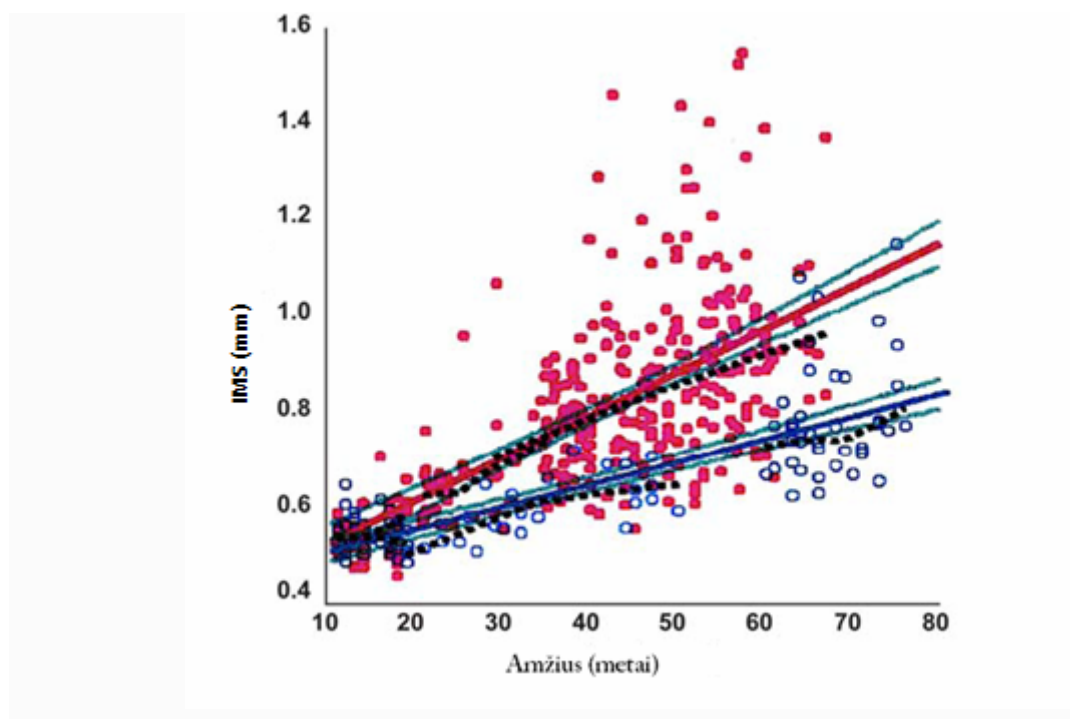
2.6. Metabolinis sindromas ir intimos medijos storis

Daugelio ankstesnių epidemiologinių tyrimų rezultatai parodė, kad MS yra susijęs su pradine ateroskleroze ir yra nepriklausomas miego arterijos aterosklerozės rizikos veiksnys [303– 304]. Taip pat įrodyta, kad žmonių su MS miego arterijos intimos medijos storis (IMS) yra didesnis nei sveikųjų. de Groot E. ir bendraautorai nustatė, kad statistiškai reikšmingas skirtumas išlieka net ir suvienodinus grupes pagal amžių ir lytį [305]. Tai parodyta 2.6 paveikslėlyje.

Tolesnė paieška parodė, kad ne tik MS, bet ir jo raiškos dydis (pagal komponentų skaičių) didina IMS [307]. Viename didžiausių – ARIC (angl. *Atherosclerosis Risk in Communities*) tyrime nustatyta, kad MS koreliavo su padidėjusiu IMS, net atmetus amžiaus, lyties ir rasės įtaką [306]. Prancūzijos mokslininkai, ištyrę 5585 trijų miestų 65–85 metų gyventojus, pastebėjo statistiškai reikšmingą ryšį tarp MS ir IMS [307]. Jų tirtose asmenų su MS grupėje dažniau pasitaikė tiriamųjų su padidėjusiu IMS ir aterosklerozinėmis plokštelėmis. Panašūs rezultatai buvo gauti tiriant ir lyginant įvairias etnines grupes. Daugumos

tyrėjų duomenimis, skirtingų etninių grupių individai su MS turėjo storesnę IMS [308]. Antra vertus, kai kurių tyrimų rezultatai rodo visišką priešingybę – kad MS nesusijęs su IMS. Japonijoje atliktame tyrime, kuriame dalyvavo 5661 asmenys, ryšio tarp MS ir IMS bei aterosklerozinių plokštelių nebuvo [309]. M. Hassinen ir bendraautorai nustatė, kad jų tyrimo pradžioje vyresnio amžiaus moterys su MS turėjo didesnę IMS ir per 12 stebėjimo metų jų IMS didėjo labiau nei moterų be MS [310].

2.6 paveikslas. Miego arterijos intimos medijos storis skirtingo amžiaus ir lyties asmenims



Paaškinimai: IMS – intimos medijos storis, mėlyna spalva pavaizduoti sveiki, raudona- sergantieji dislipidemija. Adaptuota pagal de Groot E, Hovingh GK, Wiegman A, Duriez P, Smit AJ, Fruchart JC, Kastelein JJ. Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis. *Circulation*. 2004; 109 (Suppl 1): III33-38.

Neseniai nustatyta teigiama koreliacija tarp MS ir miego arterijų išsiplėtimo [311]. IMS ir aterosklerozinės plokštelės taip pat teigiamai koreliuoja su bendrosios miego arterijos išsiplėtimu – adaptaciniu atsaku į miego arterijos aterosklerozę, leidžiančiu išlaikyti pakankamą ertmės spindį [311].

Kaip anksčiau aptarta, MS skirtingai lemia abiejų lyčių ŠKL riziką. Kyla klausimas, ar MS gali skirtingai veikti abiejų lyčių IMS. Suomijos populiacijos tyrime, kuriame dalyvavo asmenys nuo 45 metų, MS vienodai didino abiejų lyčių asmenų IMS [312]. Keliuose tyrimuose nustatyta, kad MS daugiau daro įtaką moterų nei vyrų aterosklerozei atsirasti [310, 313,]. B. Iglseider ir bendraautorai ištyrę 1001 vyrą ir 587 moteris pastebėjo, kad MS buvo susijęs su ankstyva moterų, bet ne su vyrų ateroskleroze [314]. R. Kawamoto ir bendraautorai ištyrę 388 vyrus ir 480 moterų nustatė, kad esant MS ankstyva aterosklerozė aptinkama tik moterims [313]. Tuo tarpu epidemiologiniai tyrimai parodė, kad aterosklerozinių plokštelių dažniau turi vyrai nei moterys [306]. Šį skirtumą mokslininkai bandė paaiškinti lyties hormonų įtaka [315]. Menopauzės laikotarpiu moterys praranda aterosklerozę stabdantį estrogenų poveikį. Vyresnio amžiaus moterims estrogenų deficitas dėl menopauzės yra susijęs su ŠKL komplikacijomis [315]. Nustatyta, kad normali fiziologinė estrogenų koncentracija saugo vyresnio amžiaus vyrų širdies ir kraujagyslių sistemą. Vyrų organizme estrogenų susidaro iš testosterono [316]. Todėl atsiradus MS neigiami lyties hormonų pokyčiai keičia širdies ir kraujagyslių ligų patogenezę ir skatina ankstyvą aterosklerozę abiejų lyčių asmenims [317]. Vis dėlto, ne visi literatūros šaltiniai atspindi skirtingą lyties sąryšį su MS ir miego arterijos ateroskleroze. J.P. Empana ir bendraautorai [317], ištyrę vyresnio amžiaus 2124 vyrus ir 3461 moterį, nustatė nepriklausomą ryšį tarp MS ir miego arterijų aterosklerozinių plokštelių, tačiau nerado skirtumo tarp lyčių (RR 1,34, 95% CI 1.01–1.78 vyrams; RR 1,32, 95%CI 1.06–1.66 moterims). Šiame tyrime MS buvo susijęs su storesniu IMS (0,81 mm) tiek vyrams, tiek moterims (RR 1,51, 95% CI 1,12-2,03 vyrams; RR 1,43, 95% CI 0,9-1,87 moterims). MS statistiškai patikimai koreliavo su miego arterijos IMS tik moterims (atmetus amžiaus, rūkymo, alkoholio vartojimo, bendrojo cholesterolio koncentracijos įtaką). Griežtų apibendrinimų apie aterosklerozinių plokštelių ryšį su lytimi ir MS dar nepateikima, nes tik keletas autorių nagrinėjo šią problemą [314, 317] ir jų gauti duomenys yra prieštaringi: B. Iglseider nustatė skirtumus tarp lyčių, o J. P. Empana jokių skirtumų nerado. Iš dalies šiuos prieštaravimus galima paaiškinti skirtinga IMS ir aterosklerozinės plokštelės progresavimo stadija bei histologija. Nors miego arterijos IMS ir aterosklerozinės plokštelės (2.6.1. lentelė) yra susijusios su besimptome ateroskleroze, smegenų išemija ar išemine širdies

liga, tačiau organizmo fiziologinės savybės, natūrali proceso eiga, rizikos veiksniai ir kraujagyslinių įvykių prognozavimas yra skirtingi.

2.6.1. lentelė. Aterosklerozinės plokštelės ir prognozuojamas įvykių dažnis.

Tyrimas	Tiriamųjų skaičius	Amžius, metai	Sekimo laikotarpis, metai	Tyrimo įvykiai	Santykinė rizika, vidurkis (ribos)
ARIC [306]	12375	45–64	7	MI, mirtis nuo	2,96 (1,54–
Kuopio KŠT	1288	42–60	2	KŠL	3,3)
[318]		60–74	4,5	MI	4,15 (1,5–
Yao miesto	1289	46–68	7	Insultas	11,47)
[319]		> 40	6,2	MI, mirtis nuo	3,2 (1,4–7,1)
Malmo DVT	5163	> 55	7–10	KŠL, Insultas,	1,81 (1,14–
[320]				MI	2,87)
Š. Manhatano	1939				3,1 (1,1–8,5)
[321]					1,83 (1,26–
Rotterdamo	6389				2,62)
[322]					

MI – miokardo infarktas, KŠL – koronarinė širdies liga, Malmo DVT – Malmo dietos ir vėžio tyrimas, Š. Manhatano – šiaurės Manhatano tyrimas; skliaustuose pažymėtas literatūros šaltinis.

IMS didėjimas – tai ankstyva aterosklerozės stadija, kurią labiausiai lemia lipidų kaupimasis ir arterinis kraujo spaudimas [323, 324]. Aterosklerozinių plokštelių atsiradimas yra vėlyvesnis atsakas, susijęs su uždegimu, oksidacija ir endotelio disfunkcija [325, 326].

3. TIRIAMIEJI ASMENYS IR TYRIMO METODAI

Tyrimas atliktas 2007–2010 metais Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikose (VUL SK). Jį atlikti gautas Vilniaus regioninio biomedicininio tyrimų etikos komiteto pritarimas Nr. 158200-05-179-056LP18.

3.1 Tiriamųjų atranka ir grupių sudarymas

Tyrimui atlikti panaudoti 3058 ligonių duomenys, kurie 2006–2010 m. apsilankė VUL Santariškių klinikų pirminės kardiologijos prevencijos skyriuje pagal *Asmenų, priskirtų širdies ir kraujagyslių ligų didelės rizikos grupei, atrankos ir prevencijos priemonių finansavimo programą*. Į tyrimą buvo įtraukti visi pacientai, kuriems buvo nustatyta didelė širdies ir kraujagyslių ligų (ŠKL) rizika ir atlikti numatyti tyrimai.

Didelė ŠKL rizika nustatyta pagal šiuos kriterijus:

- bendroji kraujagyslių ligų tikimybė pagal SCORE yra 11 ir daugiau procentų
- nustatomas metabolinis sindromas ar naujai (iki 6 mėn.) diagnozuojamas cukrinis diabetas
- rasta besimptomė aterosklerozė
- ankstyva šeiminė koronarinės širdies ligos anamnezė
- bendrojo cholesterolio koncentracija kraujo plazmoje didesnė nei 7,5 mmol/l
- mažo tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracija kraujo serume didesnė nei 6 mmol/l arba įtariama šeiminė dislipidemija

Tiriamųjų amžius:

- vyrai nuo 40 iki 55 metų,

- moterys nuo 50 iki 65 metų.

Sudarytos dvi tiriamųjų grupės: *atvejo* – kuriems nustatytas MS ir *kontrolinė* – be MS. Metabolinis sindromas vertintas pagal 2005 m. Nacionalinės cholesterolio mokymo programos III Suaugusiųjų gydymo rekomendacijų (NCEP ATP III) modifikuotus kriterijus [57]. Pacientai su širdies ritmo sutrikimais netirti siekiant išvengti klaidingo pulsinės bangos greičio (PBG) vertinimo, dėl minutinio širdies tūrio didelės įvairovės, lemiančios netolygų arterijų skersmens kitimą per sistolę ir diastolę, ir sunkumų, kylančių įrašant su EKG R dantelių sinchronizuotus vaizdus.

3.2 Tyrimo eiga

Anamnezės duomenys apie ŠKL rizikos veiksnius, kitas ligas ir vartojamus vaistus surinkti apklausiant tiriamuosius. Visiems asmenims buvo išmatuotas ūgis, kūno masė, arterinis kraujo spaudimas ir paimti veninio kraujo pavyzdžiai biocheminiams tyrimams. To paties apsilankymo metu pacientams buvo atliekami arterijų standumo, ultragarsinis miego arterijų tyrimai bei širdies echokardioskopija.

Tyrimai ir procedūros buvo atliekami ryte. Tiriamiesiems buvo rekomenduota tyrimams atvykti nevalgius daugiau nei 12 valandų. Taip pat iki tyrimo pacientas turėjo būti nerūkęs, negėręs alkoholio ir kavos. Pacientui buvo rekomenduojama 24 valandas iki tyrimo pradžios nevartoti jokių vazoaktyviųjų vaistų, kurie veikia arterijų sienelės struktūrą ir funkciją (pvz., angiotenzino receptorių inhibitorių, kalcio kanalų blokatorių ir kt.). Tyrimai atlikti patyrusių tyrėjų Santariškių klinikų Neinvazinės kardiologijos skyriaus Kraujagyslių poskyryje, patalpoje kurioje palaikoma pastovi 22° C oro temperatūra.

3.3. Tyrimo metodai

3.3.1. Širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksniai ir antropometriniai duomenys

Ankstyva koronarinės širdies ligos anamnezė buvo teigiama, jei pirmos eilės giminės (jaunesni nei 55 metų vyrai arba 65 metų moterys) buvo ištikti miokardo infarkto ar mirę staiga.

Visiems tiriamiesiems ūgio matuokliu SECA 704 (SECA GmH& Co, Vokietija) matuotas ūgis ir standartizuotomis ir kalibruotomis medicininėmis elektroninėmis svarstyklėmis – svoris. Matavimų rezultatai suapvalinti iki sveikų skaičių. Kūno masės indeksas(KMI) apskaičiuotas pagal formulę:

$$\text{KMI} = \text{svoris, kg} / \text{ūgio m}^2.$$

Arterinis kraujo spaudimas (AKS) matuotas laikantis taisyklingo AKS matavimo rekomendacijų pagal 2007 metų Europos hipertenzijos draugijos gaires [327]. Tiriamajam 5 minutes pasėdėjus ramioje aplinkoje, standartinė manžetė buvo uždedama ant žasto, širdies lygyje. Kraujo spaudimo matavimai atlikti du kartus automatinio oscilometriniu prietaisu Schiller Argus VCM (Šveicarija) tiriamajam sėdint ir abiem kojom remiantis į grindis. Apskaičiuotas dviejų arterinio kraujo spaudimo matavimų vidurkis, kuris ir naudotas analizei. Arterinė hipertenzija buvo nustatoma, kai sistolinis kraujo spaudimas buvo ≥ 140 mmHg arba diastolinis kraujo spaudimas ≥ 90 mmHg, arba ligonis vartojo vaistus hipertenzijai gydyti. Vidutinis AKS apskaičiuotas pagal formulę:

Vidutinis AKS = $1/3$ sistolinio kraujo spaudimo + $2/3$ diastolinio kraujo spaudimo.

Pulsinis spaudimas (PS) = sistolinis kraujo spaudimas – diastolinis kraujo spaudimas

Išmatuota liemens apimtis vidurinėje liemens linijoje, tarp apatinės šonkaulių ribos ir klubakaulio sparno, tiriamajam nekvėpuojant.

VUL Santariškių klinikos Laboratorinės diagnostikos centre tirti kraujo mėginiai. Veniniame kraujyje nustatyta gliukozės koncentracija plazmoje

nevalgius, C reaktyviojo baltymo (CRB) koncentracija plazmoje, bendrojo cholesterolio (B. Chol), didelio tankio lipoproteinų cholesterolio (DTL-ch) ir trigliceridų (TG) koncentracija. Mažo tankio lipoproteinų cholesterolio (MTL-ch) koncentracija kraujyje apskaičiuota taikant Friedewaldo formulę. Lipidų kiekis vertintas pagal 2007 metų Europos hipertenzijos draugijos rekomendacijas: dislipidemija nustatyta pagal lipidogramą, kai B.chol >5 mmol/l ar MTL >3 mmol/l, ar DTL <1 mmol/l, ar TAG >1,7 mmol/l [327].

C reaktyviojo baltymo (CRB) koncentracija nustatyta naudojant didelio jautrumo metodiką. CRB, kaip įprastinio uždegiminio rodiklio, tyrimas buvo atliekamas standartizuotu turbidimetrijos metodu. Jo kiekio nustatymas remiasi antigenų ir antikūnų reakcija (anti-CRB antikūnai ant latekso reaguoja su CRB, esančiu mėginyje, vyksta agliutinacijos reakcija). Vėliau vertinama absorbcija, kuri proporcinga CRB, veikiant medžiagą 572 nm banga. Gauta didelio jautrumo CRB (angl. hs-CRP – *high sensitivity C-reactive protein*) koncentracija vertinta pagal Amerikos ligų kontrolės ir prevencijos centro (angl. *Center for Disease Control and Prevention*) bei Amerikos širdies asociacijos (angl. *American Heart Association*) išskiriamas šias santykinės rizikos kategorijas: maža – < 1 mg/l, vidutinė – 1–3 mg/l, didelė – \geq 3 mg/l [328]. Nustačius CRB kiekį \geq 10 mg/l, pacientas nebuvo įtraukiamas į tyrimą.

Gliukozės tolerancijos testas (GTT) atliktas tiems pacientams, kurių gliukozės koncentracija plazmoje buvo \geq 5,6 mmol/l. Gliukozės tolerancijos testas atliktas pagal Amerikos diabeto asociacijos (ADA) ir Pasaulinės sveikatos organizacijos (PSO) rekomendacijas – duodama išgerti standartinį gliukozės kiekį 75 g. Gliukozės tolerancijos sutrikimas (GTS) buvo diagnozuojamas pagal ADA rekomendacijas [329]. Kai gliukozės koncentracija plazmoje nevalgius buvo \geq 7,0 mmol/l ir 2 val. po GTT \geq 11,1 mmol/l, diagnozuotas diabetas; kai gliukozė nevalgius 5,6–6,9 mmol/l ir 2 val. po GTT 7,8–11,0 mmol/l – nustatyta sutrikusi gliukozės tolerancija. Sutrikusia alkio glikemija laikyta gliukozė > 5,6 mmol/l, o normaliu atsaku į GTT – < 5,6 mmol/l.

Surinkta ir įvertinta tiriamųjų asmenų rizikos veiksnių anamnezė. Rūkymas buvo laikomas rizikos veiksniu, jei per dieną tiriamasis surūkydavo bent vieną cigaretę ir rūkė ne mažiau nei mėnesį. Nerūkančiu – jei nerūkė ilgiau kaip metus.

3.3.2 Kardiovaskulinės rizikos vertinimas

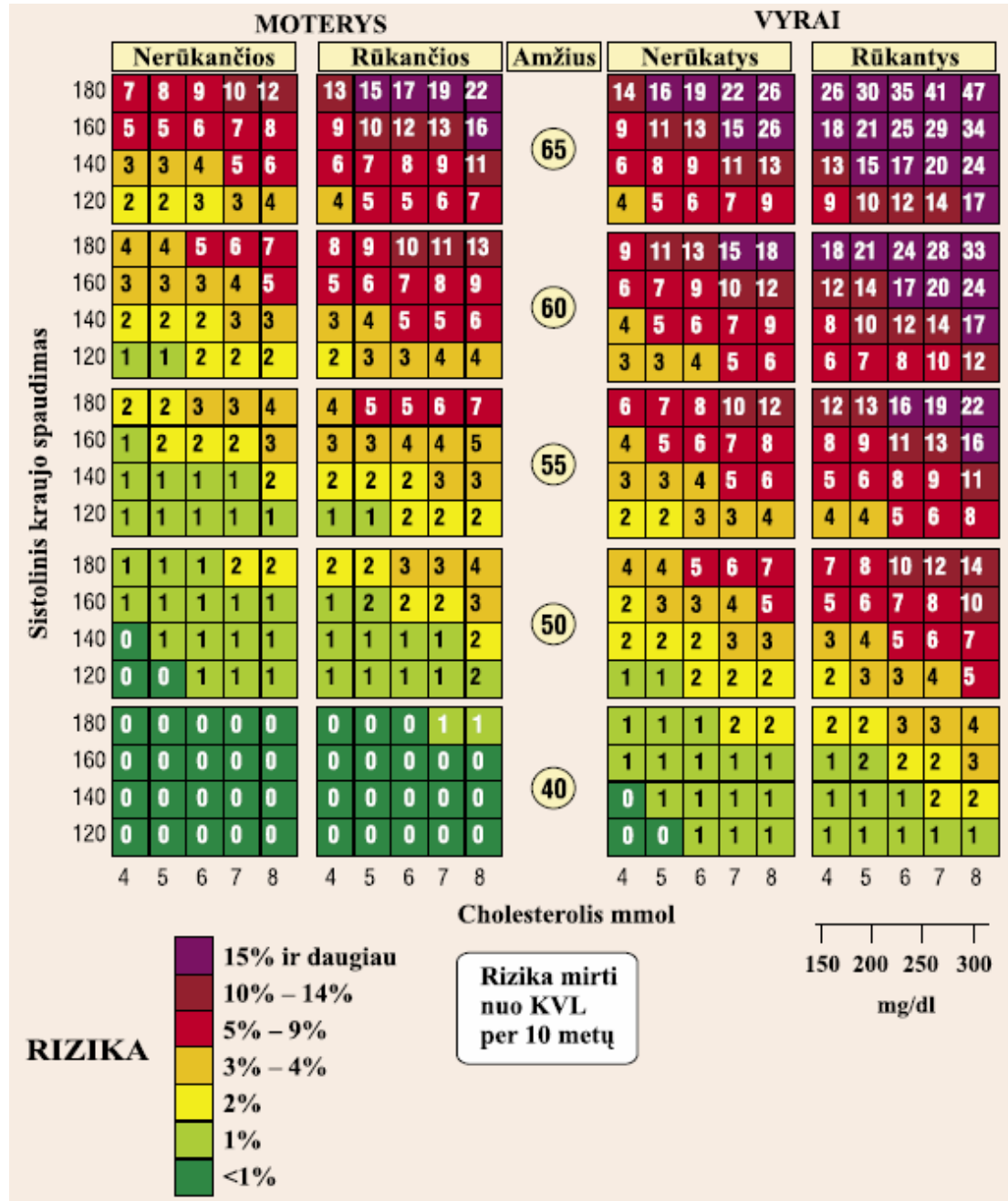
Visų tyrime dalyvavusių pacientų rizika apskaičiuojama pagal SCORE rizikos vertimo skalę. SCORE sistema (angl. *Systemic Coronary Risk Evaluation*) – naujas bendrosios kardiovaskulinės rizikos įvertinimo modelis, paskelbtas 2003 metų Europos kardiovaskulinių ligų prevencijos nuorodose [1] (3.3.2.1 paveikslas). Jo skalėje vertinama paciento lytis, rūkymas, bendrojo cholesterolio koncentracija kraujyje, amžius, sistolinis kraujo spaudimas. SCORE nustato riziką mirti nuo širdies ir kraujagyslių ligų per artimiausius 10 metų (40–65 metų asmenims). Tiriamojo rizika mirti nuo širdies ir kraujagyslių ligų per 10 metų išreiškiama procentais (pvz., 40 m. nerūkančios moters, kurios sistolinis kraujo spaudimas 120 mmHg, rizika lygi 0%). Rizikos skalė, koduota spalvomis, apima nuo < 1 % iki >15 %. Rizika laikoma padidėjusia, jei rezultatas yra ≥ 5 %.

3.3.3 Metabolinio sindromo vertinimas

MS vertintas pagal 2005 m. Nacionalinės cholesterolio mokymo programos III suaugusiųjų mokymo programos modifikuotus kriterijus. Tiriamieji priskirti MS grupei, jei buvo nustatomi bent trys požymiai iš išvardintų:

1. liemens apimtis vyrams > 102 cm, moterims > 88 cm;
2. sistolinis kraujospūdis > 130 mmHg ir (arba) diastolinis kraujospūdis > 85 mmHg, arba vartojami kraujo spaudimą mažinantys vaistai;
3. gliukozės koncentracija plazmoje (nevalgius) > 5,6 mmol/l arba yra diagnozuotas 2 tipo cukrinis diabetas;
4. trigliceridų koncentracija > 1,7 mmol/l arba yra taikomas specialus gydymas, mažinantis TG koncentraciją;
5. didelio tankio lipoproteinų cholesterolio (DTL-ch) koncentracija < 1 mmol/l vyrams ir < 1,2 mmol/l moterims.

3.3.2.1 paveikslas. Mirties nuo širdies ir kraujagyslių ligų rizika 10 metų laikotarpiu priklausomai nuo lyties, amžiaus, sistolinio kraujo spaudimo, bendrojo cholesterolio ir įpročio rūkyti.



Norėdami įvertinti bendrą paciento kardiovaskulinės mirties riziką per 10 metų, suraskite atitinkamą lentelę pagal lytį, amžių ir rūkymą (rūko ar ne). Pasirinktoje lentelėje langelį pagal paciento sistolinį kraujospūdį ir bendro cholesterolio koncentraciją.

3.3.4. Arterijų standumo tyrimai.

Arterijų standumas buvo matuojamas dviem tyrimo metodais:

- aplanacinės tonometrijos metodika – registruojant pulsinę bangą *SphygmoCor* aplanaciniu tonometru (*Sphygmocor* versija 8.0 naudojanti *AtCor Medical Pty.Ltd* programinę įrangą)
- matuojant širdies kulkšnies indeksą (CAVI) *VaSera VS 1000* (*Fukuda Denshi, Tokyo, Japan*) aparatu.

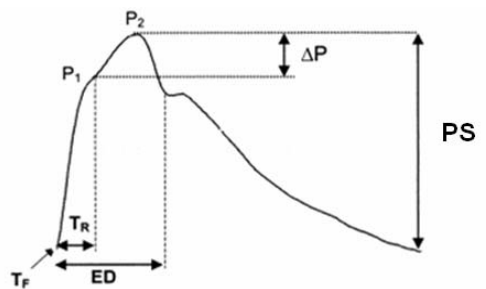
3.3.5 Aplanacinės tonometrijos metodika.

Pulsinės bangos greitis (PBG) atspindi segmentinį arterijų elastingumą. Susitraukdamas kairysis širdies skilvelis generuoja impulsų bangą, kuri plinta visomis arterijomis. PBG yra apskaičiuojamas kaip pulsinės bangos per tam tikrą laiką nueitas atstumas. Padidėjęs arterijų standumas yra susijęs su padidėjusiu pulsinės bangos sklidimo greičiu. PBG gali būti išmatuotas bet kuriame arterijų segmente, jei galime čiuopti pulsą dviejose vietose. Dažniausiai naudojamos stipininė ir miego arba šlaunies ir miego arterijos. Jų pulsas surandamas ten, kur jos eina arčiausiai kūno paviršiaus ir remiasi į kietas anatomines struktūras – riešo, kaklo ir kirkšnies srityse (3.3.5.1 pav.). Centimetrine juostele išmatuojamas atstumas tarp tiriamųjų taškų: nuo daviklio uždėjimo vietos ant bendrosios miego arterijos iki Jungo duobės, nuo Jungo duobės ir iki daviklio uždėjimo vietos stipininės arterijos projekcijoje arba nuo daviklio uždėjimo vietos ant bendrosios miego arterijos iki daviklio uždėjimo vietos ant šlaunies arterijos. Kompiuteriu, specialia programine įranga, suvedami tiriamojo duomenys: amžius, ūgis, svoris, sistolinis ir diastolinis kraujo spaudimas bei išmatuoti atstumai. Paeiliui, pagal pasirinktą programą, registruojamos distalinės (stipininė ar šlaunies arterijų) ir proksimalinė (miego arterijos) pulsinės bangos kreivės, kartu su EKG signalu. Vertinti tik tie tyrimai, kurių atlikimo kokybė buvo daugiau nei 85 % *Sphygmo-Cor*® programinės įrangos apskaičiuoto kokybės indekso. Iš stipininės arterijos pulsinės bangos kreivės analizės (PWA, angl. – *pulse wave analysis*) *Sphygmo-Cor*® programinė įranga automatiškai apskaičiuoja kylančiosios aortos kalibruotą centrinę kraujo spaudimo bangos formą, augmentacijos indeksą (AIx), širdies

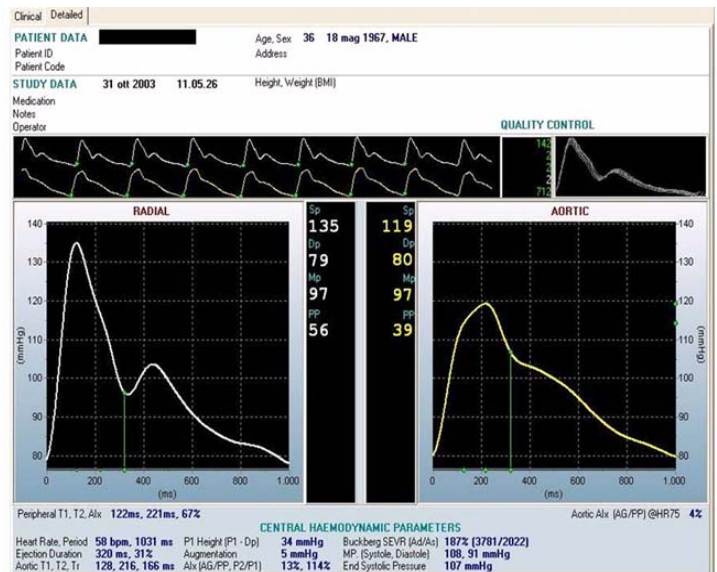
susitraukimų dažnį (ŠSD), aortos (centrinį) vidutinį arterinį kraujo spaudimą (VAKS), pulsinį spaudimą, centrinį sistolinį ir diastolinį spaudimus (3.3.5.1 pav.). AIx atspindi sisteminę arterijų standumą, jis apskaičiuojamas kaip skirtumas tarp antrojo ir pirmojo sistolinio piko ir išreiškiamas kaip pulsinio spaudimo procentai. Kiekvieno tiriamojo išmatuotas AIx buvo automatiškai normalizuojamas 75 k/min. širdies susitraukimo dažniui (AIx/HR), nes šis rodiklis labai priklauso nuo ŠSD [330].

3.3.5.1 paveikslas. Augmentacijos indekso, centrinių hemodinaminių parametrų matavimo principas stipininėje arterijoje.

Išmatuota *ShygoCor*[®] aparatu; AIx – augmentacija; centriniai kraujo spaudimo parametrai: sistolinis kraujo spaudimas – 119 mmHg, diastolinis – 80 mmHg, vidutinis arterinis kraujo spaudimas – 97 mmHg, pulsinis spaudimas – 39 mmHg.



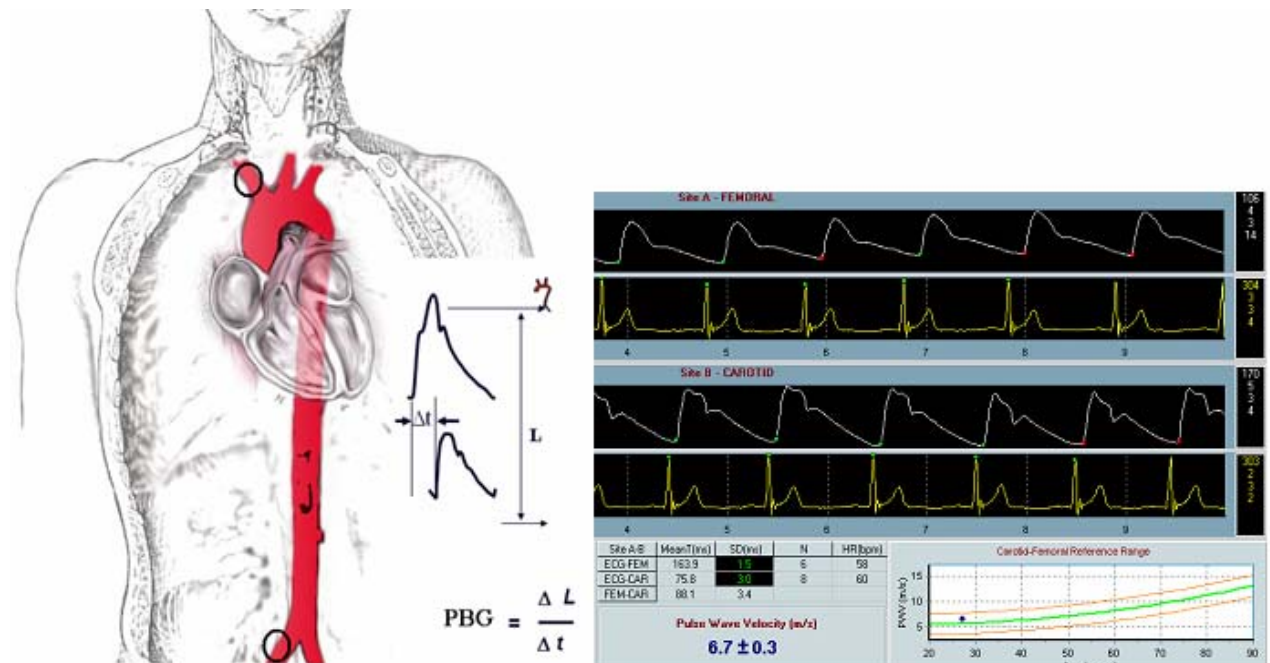
AIx: $AIx = \frac{P2 - P1}{SKS - DKS}$
 SEVR: DPT/TTI
 ED: susitraukimo trukmė
 Tr: laikas iki atspindžio
 P1: pirmojo piko spaudimas
 P2: antrojo piko spaudimas
 TTI: širdies deguonies sunaudojimas
 DPTI: vainikinių arterijų perfuzijos laikas



Taip pat registravus miego arterijos ir stipininės ar šlaunies arterijos pulsines kreives *Sphygmo-Cor*® programinė įranga automatiškai apskaičiuavo pulsinės bangos greičius: žasto-miego pulsinės bangos greitį ir šlaunies (aortos)-miego arterijos pulsinės bangos greitį (3.3.5.2 pav.).

3.3.5.2 paveikslas. Pulsinio bangos greičio (PBG) nustatymo principas.

(PBG) apskaičiuojamas pagal sklidimo laiką ir atstumą tarp pulsinės bangos registravimo vietų (miego-stipininės ar miego-šlaunies arterijos)



L- atstumas (cm), t- laikas (s).

3.3.6 Širdies – kulkšnies kraujagyslių indekso (CAVI) matavimas.

Širdies-kulkšnies kraujagyslių indeksas (CAVI) matuotas *VaSera VS-1000* (*Fukuda Denshi*, Tokijas, Japonija) aparatu naudojant 08-01 programinės įrangos versiją. Tiriamajam 10 min. pagulėjus kojos ir rankos padedamos ant pagalvėlių. Ant visų keturių galūnių – abiejų žastų ir abiejų kulkšnių uždedamos kraujospūdžio matavimo manžetės su pletizmografiniais jutikliais. EKG elektrodai uždedami ant abiejų riešų, fonokardiogramos daviklis – ant dešinės krūtinkaulio pusės, 2 tarpšonkaulinio tarpo lygyje. *VaSera* aparatas apskaičiuoja

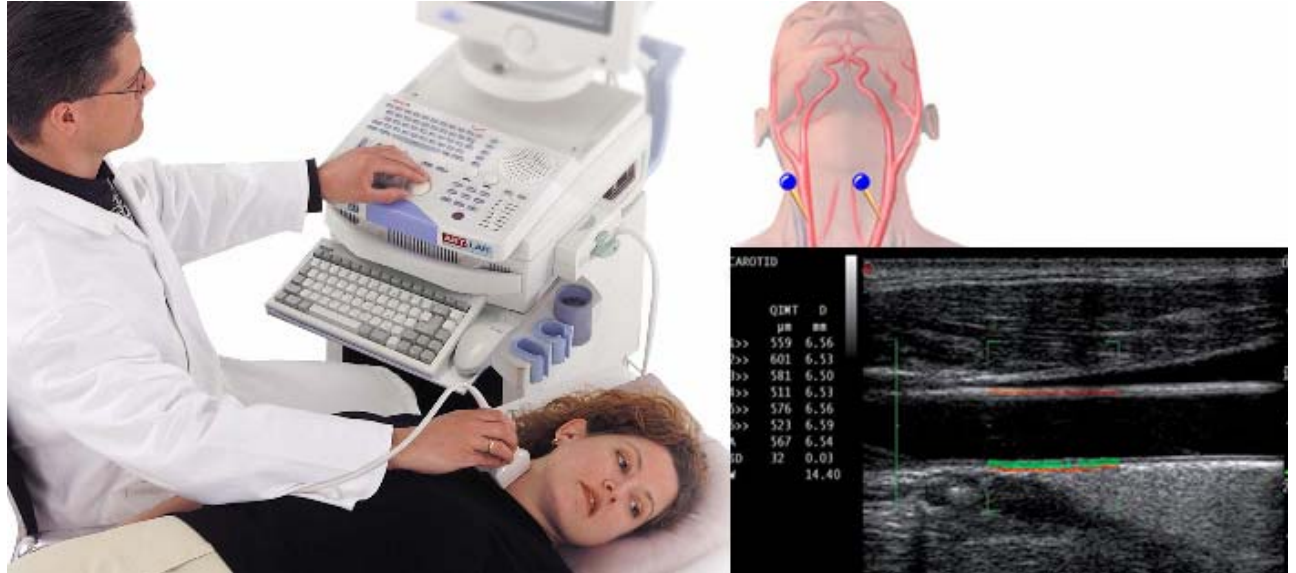
širdies-kulkšnies kraujagyslių indeksą automatiškai naudodamas du pagrindinius parametrus: arterijų standumo parametru β ir širdies kulkšnies indeksą, pagal formulę: $CAVI = a\{(2\rho/\Delta P) \ln (SKS/DKS) PBG^2\} + b$; kur ΔP yra skirtumas tarp sistolinio kraujo spaudimo (SKS) ir diastolinio kraujo spaudimo (DKS), ρ – kraujo klampumas; a ir b yra konstantos, prilygstančios aortos PBG. Ši lygtis gauta iš Bramwell-Hill lygties ir standumo koeficiento β . Širdies-kulkšnies indeksas apskaičiuojamas naudojant EKG, fonokardiogramos duomenis, o žasto ir kulkšnies arterijų pulsinės bangos kreivių signalai naudojami standumo parametru β apskaičiuoti. CAVI – tai naujas arterijų standumo rodiklis, kuris nepriklauso nuo arterinio kraujo spaudimo. Visi skaičiavimai atliekami vienu metu. Vidutinis aparato skaičiavimo nuokrypis yra 3,8 %

3.3.7 Ultragarsinis miego arterijų tyrimas.

Ultragarsinis miego arterijų tyrimas atliktas didelės skiriamosios gebos *ArtLab Esaote ALOKA* (Italija) ultragarsiniu aparatu, turinčiu automatinę sienelės suradimo sistemą (angl. *Wall Track system*), kurią sudaro sudėtinis daviklis (doplerinis signalas kartu su 128 Hz radijo dažnio signalu). Pacientui 10 min. pagulėjęs ramybėje ant nugaros daviklis dedamas ant ištempo kaklo ir randamas optimalus miego arterijos vaizdas. Aterosklerozine plokštele laikoma aplinkinės sienelės sustorėjimas daugiau nei 50 % arba intimos medijos storis $> 1,5$ mm. Miego arterijų intimos medijos sluoksnio storis (IMS) matuojamas bendroje miego arterijoje 1–2 cm nuo bifurkacijos apatinėje sienelėje gyvame dviejų matmenų vaizde, apimančiame 4 cm ilgio automatinį atpažinimą. Gaunamas gyvas 6 sekundžių vaizdo įrašas kartu su EKG. Radijo dažnio signalo skiriamoji geba matuojant intimos medijos sluoksnio storį yra $0,21 \mu\text{m}$ (3.3.7 pav.).

3.3.7 paveikslas. Ultragarsinis miego arterijų tyrimas.

Tyrimo metu matuojamas intimos medijos storis bendrojoje miego arterijoje 1–2 cm nuo bifurkacijos apatinėje sienelėje gyvame dviejų matmenų vaizde, apimančiame 4 cm ilgio automatinį atpažinimą.



3.4. Statistinės analizės metodai

Duomenų analizei naudotas statistinis SPSS paketas (Windows versija 17). Naudoti aprašomosios ir analitinės statistikos metodai. Dviejų nepriklausomų grupių palyginimui naudota įprasta Studento t testo statistika: $t = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{S_{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}}$, (čia

\bar{X}_1, \bar{X}_2 žymi pirmos ir antros grupės aritmetinius vidurkius, o $S_{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}$ – standartinį nuokrypį, t.y.

\bar{X}_1, \bar{X}_2 žymi pirmos ir antros grupės aritmetinius vidurkius, o $S_{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}$ – standartinį nuokrypį, t.y.

$$\bar{X}_1 = \frac{X_{11} + X_{12} + \dots + X_{1n_1}}{n_1}, \bar{X}_2 = \frac{X_{21} + X_{22} + \dots + X_{2n_2}}{n_2}$$

ir

$$S_{\bar{X}_1 - \bar{X}_2} = \sqrt{\left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right) \frac{\sum_{i=1}^{n_1} (X_{1i} - \bar{X}_1)^2 + \sum_{i=1}^{n_2} (X_{2i} - \bar{X}_2)^2}{n_1 + n_2 - 2}}. \text{ Studento } t \text{ testas}$$

naudotas to paties požymio vidurkių palyginimui dviejose grupėse, kai požymis

pasiskirstęs pagal normalųjį dėsnį. Jei nepatenkinta normališkumo prielaida, vietoj Studento testo naudotas neparimetrinis Man Whitney testas. Kategorinių kintamųjų ryšys analizuotas Chi kvadrato arba tikslaus Fisherio testų pagalba.

Taikyta Pearsonso pasiūlyta Chi kvadrato statistika: $Q_p = \sum_{j,k} \frac{(n_{jk} - m_{jk})^2}{m_{jk}}$. Grupių vidurkiai ir jų dispersijos lygintos naudojant dispersinės analizės metodą (ANOVA).

Ieškant sąsajų ir siekiant prognozuoti aterosklerozinių plokštelių ryšį su atskirais rizikos veiksniais, taikyta logistinė regresija, vertinant tikimybių santykį ir 95 % pasiklovimo intervalą (PI) [265]. Tikimybių santykis laikytas reikšmingu, jeigu vienetas neįėjo į 95 % pasiklovimo intervalą. Nagrinėjant kiekybinių kintamųjų priklausomumą nuo kitų veiksnių taikyti daugiaveiksnių tiesinės regresijos modeliai. Hipotezėms tikrinti ir sąsajų statistiniam patikimumui nustatyti pasirinktas $p < 0,05$ reikšmingumo lygmuo. Nepriklausomas kintamasis buvo įtraukiamas į regresijos lygtį jei jo reikšmingumas neviršijo 0,05. Tiesinei kintamųjų priklausomybei tirti taip pat skaičiuoti koreliacijos koeficientai.

Aprašomoji statistika pateikiama vidurkių – standartinių nuokrypių pavidalu. Reikšmingumo lygmuo laikomas fiksuotu ir lygiu 0,05. Visur pateikiamos dvipusės p reikšmės.

4. REZULTATAI

4.1 Bendrosios tiriamųjų charakteristikos

Į galutinę tyrimo analizę įtraukti 3058 asmenų rezultatai. Siekiant įvertinti metabolinio sindromo reikšmę centrinių ir periferinių arterijų morfologiniams ir funkciniais kitimams bei širdies kairiojo skilvelio hipertrofijai, tiriamieji suskirstyti į dvi grupes: su MS ir be MS. Metabolinis sindromas nustatytas 1998 (65,3 %), likę 1060 (34,7 %) metabolinio sindromo požymių neturėjo. Tirtų asmenų amžius svyravo nuo 45 iki 64 metų. Tyrimo populiacijos daugumą sudarė moterys – 1946 (63,64 %). Širdies ir kraujagyslių rizikos veiksnių pasiskirstymas tarp tirtųjų grupių pateikiamas 4.1.1 ir 4.1.2 lentelėse.

Pagal 4.1.1 ir 4.1.2 lentelių duomenis matoma, kad grupės skyrėsi metabolinį sindromą sudarančiais širdies ir kraujagyslių rizikos veiksniais. Metabolinio sindromo grupėje buvo dažniau sutinkama arterinė hipertenzija ($p=0,0001$) ir cukrinis diabetas ($p=0,0001$). Tiriamieji su metaboliniu sindromu statistiškai patikimai taip pat turėjo didesnę juosmens apimtį ($p=0,0001$), alkio glikemiją ($p=0,0001$), didesnę trigliceridų kiekį ($p=0,0001$) ir mažesnę didelio tankio lipoproteinų cholesterolio kiekį ($p=0,02$). Mažo tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracija metabolinio sindromo grupėje buvo statistiškai patikimai mažesnė ($p=0,0001$). Tačiau grupės tarpusavyje nesiskyrė pagal kitus rizikos veiksnius – tiriamųjų amžiaus vidurkį, bendrą cholesterolio koncentraciją kraujyje, lytį, rūkymą.

Išanalizavę įvairių mokslininkų pateiktus literatūros duomenis padarėme prielaidą, kad metabolinis sindromas vyrams ir moterims skirtingai skatina širdies bei kraujagyslių ligų atsiradimą ir progresavimą. Tikėtina, kad egzistuoja mūsų populiacijai saviti lyčių skirtumai, kurie lemia skirtingus širdies ir kraujagyslių struktūros ir funkcijos pažeidimus vyrams ir moterims. Siekdami tai pagrįsti, tolesnę analizę atlikome atskirai vyrams ir moterims, lyginome juos tarpusavyje ir su kontrolinės grupės asmenimis.

Moterų grupių bendrųjų charakteristikų ir laboratorinių rodiklių palyginimas pateiktas 4.1.3 ir 4.1.4 lentelėse. Vyrų grupių bendrųjų charakteristikų palyginimas pateiktas 4.1.5 ir 4.1.6 lentelėse.

4.1.1 lentelė. Kiekybinių širdies ir kraujagyslių rizikos veiksnių pasiskirstymas ir palyginimas tarp grupių.

Kintamieji	Tiriamųjų grupės		P reikšmė
	MS- (n=1060)	MS+ (n=1998)	
Amžius (metai)	54,02 ± 6,06	53,85 ± 6,14	0,47
KMI (kg/m ²)	27,20 ± 4,14	32,08 ± 4,92	0,0001
Liemens apimtis (cm)	93,97 ± 11,45	106,55 ± 11,00	0,0001
Sistolinis kraujo spaudimas (mmHg)	146,02 ± 18,54	158,72 ± 20,39	0,0001
Diastolinis kraujo spaudimas (mmHg)	90,92 ± 10,48	97,45 ± 11,31	0,0001
ŠSD (k/min)	65,38 ± 11,28	67,92 ± 11,90	0,0001
Kardiovaskulinė rizika pagal SCORE	2,22 ± 2,44	2,64 ± 2,14	0,0001
Gliukozės koncentracija kraujo plazmoje (mmol/l)	5,35 ± 0,57	6,30 ± 1,75	0,0001
Bendrojo cholesterolio koncentracija kraujo serume (mmol/l)	6,99 ± 1,28	7,00 ± 2,32	0,891
DTL cholesterolio koncentracija kraujo serume (mmol/l)	1,59 ± 0,39	1,41 ± 3,54	0,02
MTL cholesterolio koncentracija kraujo serume (mmol/l)	4,80 ± 1,19	4,49 ± 1,27	0,0001
Trigliceridų koncentracija kraujo serume (mmol/l)	1,31 ± 0,57	2,70 ± 3,34	0,0001
C-reaktyvus baltymas (mmol/l)	2,53 ± 8,68	3,60 ± 5,53	0,0001

Sutrupinimai ir paaiškinimai: MS + – turintys metabolinį sindromą; MS – – neturintys metabolinio sindromo, KMI - kūno masės indeksas, ŠSD – širdies susitraukimų dažnis, DTL – didelio tankio lipoproteinai, MTL – mažo tankio lipoproteinai. Duomenys pateikti – vidurkis ± SN; grupėms palyginti naudota dispersinė analizė (ANOVA).

Pasirodė, kad moterų grupės statistiškai patikimai skyrėsi pagal amžių ($p=0,031$), nors rastas vidurkinis skirtumas tarp grupių yra mažiau nei 1 metai. Statistinis skirtumas greičiausiai atsirado dėl didelio tirtųjų skaičiaus ir mažo jų išsibarstymo. Vertinant nustatytus širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnius, moterų grupės tarpusavyje skyrėsi metabolinį sindromą sudarančiais rizikos veiksniais: liemens apimtimi ($p=0,0001$), kūno masės indeksu ($p=0,0001$), sistoliniu ($p=0,0001$) ir diastoliniu ($p=0,0001$) kraujo spaudimu, trigliceridų koncentracija ($p=0,0001$), didelio tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracija ($p=0,002$), gliukozės koncentracija ($p=0,0001$) kraujo plazmoje. Bendrojo cholesterolio koncentracija

skirtingų grupių tiriamiesiems nesiskyrė ($p=0,377$). Uždegiminio žymens – C reaktyviojo baltymo koncentracija kraujo plazmoje tiriamiesiems su MS buvo didesnė ($p= 0,0001$), širdies susitraukimo dažnis jiems taip pat buvo didesnis ($p= 0,0001$) negu tiriamiesiems be MS. Kaip matyti iš 4.1.3 lentelės, širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksniai buvo daugiau išreikšti grupėje su MS, todėl dėsninga, kad esant metaboliniam sindromui širdies ir kraujagyslių ligų SCORE vidutinė balų suma buvo didesnė ($p= 0,0001$) šioje tiriamųjų grupėje, lyginant su tiriamaisiais be MS.

4.1.2 lentelė. Širdies ir kraujagyslių rizikos kokybinių veiksnių dažnio palyginimas tarp tiriamųjų grupių

Kintamieji		Tiriamųjų grupės		p reikšmė
		MS – (n=1060)	MS + (n=1998)	
Lytis	moterys	688 (64,9%)	1.258 (63,0%)	0,288
	vyrų	372 (35,1%)	740 (37,0%)	
Arterinė hipertenzija	neserga	263 (26,9%)	166 (8,3%)	0,0001
	serga	713 (73,1%)	1.832 (91,7%)	
Rūkymas	nerūko	770 (78,9%)	1.514 (75,8%)	0,059
	rūko	206 (21,1%)	484 (24,2%)	
Cukrinis diabetas	neserga	927 (96,0%)	1.611 (81,2%)	0,0001
	serga	39 (4,0%)	374 (18,8%)	

Sutrumpinimai ir paaiškinimai: turintis metabolinį sindromą (MS +), neturintis metabolinio sindromo (MS –). Grupėms lyginti buvo naudojamas Chi kvadrato (χ^2) kriterijus.

Nagrinėjant rizikos veiksnių reikšimosi dažnį nustatyta, kad moterys su metaboliniu sindromu dažniau turėjo padidėjusį kraujo spaudimą ($p=0,0001$), dažniau sirgo cukriniu diabetu ($p=0,0001$) ir rūkė ($p=0,007$), joms dažniau buvo didesnė (≥ 3 mmol/l) C reaktyviojo baltymo koncentracija ($p=0,0001$) ir didesnis nei 70 k/min širdies susitraukimų dažnis ($p=0,01$).

Palyginus tirtų vyrų grupių rizikos veiksnių ir laboratorinių rodiklių charakteristikas rasta, kad grupės tarpusavyje nesiskyrė pagal amžių ($p = 0,22$), bendrojo cholesterolio koncentraciją ($p=0,092$), didelio tankio lipoproteinų cholesterolio koncentraciją ($p = 0,869$), tačiau taip pat kaip ir moterys, skyrėsi

4.1.3 lentelė. Kiekybinių kintamųjų palyginimas moterų tarpe

Kintamieji	Tirtų moterų grupės		p reikšmė
	MS – (n = 688)	MS + (n = 1258)	
Amžius (metai)	56,87 ± 4,15	57,30 ± 4,16	0,031
KMI (kg/m ²)	27,24 ± 4,44	32,15 ± 5,19	0,0001
Liemens apimtis (cm)	92,24 ± 12,13	104,11 ± 10,66	0,0001
Sistolinis kraujo spaudimas (mmHg)	146,23 ± 19,81	159,01 ± 20,95	0,0001
Diastolinis kraujo spaudimas (mmHg)	89,85 ± 10,27	96,22 ± 10,88	0,0001
Aortinis pulsinis spaudimas	49,61 ± 10,04	51,96 ± 11,17	0,06
Vidutinis arterinis kraujo spaudimas (mmHg)	97,69 ± 10,45	100,16 ± 10,14	0,05
ŠSD (k/min)	65,66 ± 10,77	67,95 ± 11,77	0,0001
Bendrojo cholesterolio koncentracija (mmol/l)	7,18 ± 1,25	7,10 ± 1,90	0,377
DTL cholesterolio koncentracija (mmol/l)	1,70 ± 0,37	1,44 ± 2,84	0,02
MTL cholesterolio koncentracija (mmol/l)	4,91 ± 1,20	4,70 ± 1,25	0,0001
Trigliceridų koncentracija kraujo serume (mmol/l)	1,22 ± 0,38	2,27 ± 2,91	0,0001
C-reaktyvusis baltymas (mmol/l)	2,39 ± 9,79	3,48 ± 4,93	0,0001
Gliukozės koncentracija kraujo plazmoje (mmol/l)	5,26 ± 0,43	6,20 ± 1,92	0,0001
Kardiovaskulinė rizika pagal SCORE	2,07 ± 2,46	2,45 ± 1,70	0,0001

Sutrumpinimai ir paaiškinimai: pateikiami vidurkiai ir standartiniai nuokrypiai (Vid.±SN), turintys metabolinį sindromą (MS +), neturintys metabolinio sindromo (MS –), KMI – kūno masės indeksas, ŠSD – širdies susitraukimo dažnis, MTL – mažo tankio lipoproteinai, DTL – didelio tankio lipoproteinai.

metabolinį sindromą sudarančiais rizikos veiksniais: liemens apimtimi (p=0,0001), kūno masės indeksu (p=0,0001), sistoliniu (p=0,0001) ir diastoliniu (p=0,0001) kraujo spaudimu, trigliceridų koncentracija (p= 0,0001), gliukozės koncentracija (p= 0,0001) kraujo plazmoje. Metabolinio sindromo grupėje nustatyta ir didesnis širdies susitraukimo dažnis (p= 0,01), C- reaktyvaus baltymo koncentracija (p= 0,0001), širdies ir kraujagyslių ligų SCORE vidutinė balų suma (p= 0,0001).

Nagrinėdami kintamųjų dažnio pasiskirstymą nustatėme, kad metabolinio sindromo grupėje tiriamieji dažniau sirgo cukriniu diabetu (p=0,0001), jiems nustatyta didesnė (>3 mmol/l) C-reaktyviojo baltymo koncentracija (p=0,0001), didesnis (>70 k/min) ŠSD (p=0,0001) nei neturinčių metabolinio sindromo grupėje (4.1.6 lentelė).

4.1.4 lentelė. Kokybinių kintamųjų dažnio palyginimas moterų tarpe.

Kintamieji		Tirtųjų moterų grupės		p reikšmė
		MS – (n = 688)	MS + (n = 1258)	
Arterinė hipertenzija	neserga	176 (26,9%)	98 (7,8%)	0,0001
	serga	479 (73,1%)	1.160 (92,2%)	
Rūkymas	nerūko	589 (89,9%)	1.076 (85,5%)	0,007
	rūko	66 (10,1%)	182 (14,5%)	
Cukrinis diabetas	neserga	631 (97,2%)	1.010 (80,9%)	0,0001
	serga	18 (2,8%)	239 (19,1%)	
CRB (mmol/l)	≤3	549 (85,4%)	815 (65,9%)	0,0001
	>3	94 (14,6%)	422 (34,1%)	
ŠSD (k/min)	≤70,00	458(70,5%)	817(65,2%)	0,01
	>71,00	192(29,5%)	436(34,8%)	

Sutrumpinimai ir paaiškinimai: turintys metabolinį sindromą (MS+), neturintys metabolinio sindromo (MS–). Grupėms palyginti buvo naudojama Chi kvadrato (χ^2) kriterijus. CRB – C reaktyvus baltymas; ŠSD – širdies susitraukimų dažnis.

4.1.5 lentelė. Kiekybinių kintamųjų palyginimas vyrų tarpe

Kintamieji	Tirtų vyrų grupės		p reikšmė
	MS- (n = 372)	MS+ (n = 740)	
Amžius (metai)	48,74 ± 5,48	47,99 ± 4,24	0,22
KMI (kg/m ²)	27,14 ± 3,46	31,95 ± 4,43	0,0001
Liemens apimtis (cm)	97,53 ± 8,96	110,69 ± 10,31	0,0001
Sistolinis kraujo spaudimas (mmHg)	145,60 ± 15,63	158,23 ± 19,40	0,0001
Diastolinis kraujo spaudimas (mmHg)	93,10 ± 10,59	99,54 ± 11,73	0,0001
ŠSD (k/min)	64,81 ± 12,25	67,86 ± 12,14	0,0001
Kardiovaskulinė rizika pagal SCORE	2,55 ± 2,36	2,94 ± 2,71	0,024
Gliukozės koncentracija kraujo plazmoje (mmol/l)	5,54 ± 0,74	6,45 ± 1,41	0,0001
Bendrojo cholesterolio koncentracija (mmol/l)	6,61 ± 1,27	6,83 ± 2,89	0,092
DTL cholesterolio koncentracija (mmol/l)	1,37 ± 0,31	1,34 ± 4,48	0,869
MTL cholesterolio koncentracija (mmol/l)	4,57 ± 1,14	4,14 ± 1,24	0,0001
Trigliceridų koncentracija kraujo serume (mmol/l)	1,48 ± 0,80	3,43 ± 3,88	0,0001
C-reaktyvusis baltymas (mmol/l)	2,81 ± 5,78	3,81 ± 6,43	0,017

Sutrumpinimai ir paaiškinimai: turintys metabolinį sindromą (MS +), neturintys metabolinio sindromo (MS –), KMI – kūno masės indeksas, ŠSD – širdies susitraukimo dažnis, MTL – mažo tankio lipoproteinai, DTL – didelio tankio lipoproteinai. Pateikiami vidurkiai ir standartiniai nuokrypiai (Vid.±SN);

4.1.6 lentelė. Kokybinių kintamųjų dažnio palyginimas vyrų tarpe.

Kintamieji		Tirtų vyrų grupės		p reikšmė
		MS – (n = 372)	MS + (n = 740)	
Arterinė hipertenzija	neserga	87 (27,1%)	68 (9,2%)	0,0001
	serga	234 (72,9%)	672 (90,8%)	
Rūkymas	nerūko	181 (56,4%)	438 (59,2%)	0,395
	rūko	140 (43,6%)	302 (40,8%)	
Cukrinis diabetas	neserga	296 (93,4%)	601 (81,7%)	0,0001
	serga	21 (6,6%)	135 (18,3%)	
CRB(≥ 3 mmol/l)	≤ 3	244 (77,2%)	472 (64,5%)	0,0001
	> 3	72 (22,8%)	260 (35,5%)	
ŠSD(≥ 70 k/min)	< 70	234 (73,8%)	463 (62,8%)	0,001
	≥ 70	83 (26,2%)	274 (37,2%)	

Sutrumpinimai ir paaiškinimai: turintis metabolinį sindromą (MS +), neturintis metabolinio sindromo (MS –), CRB – C-reaktyvusis baltymas, ŠSD – širdies susitraukimų dažnis. Grupėms palyginti buvo naudojamas Chi kvadrato (χ^2) kriterijus.

Apibendrinę abiejų lyčių asmenų gautus rezultatus pamatėme, kad ne visuomet įmanoma kontroliuoti grupių šalutinius kintamuosius. Todėl vėlesniuose skaičiavimuose į tai atkreipėme dėmesį ir pritaikėme statistines šalutinių kintamųjų kontrolės priemones (pvz., ne tik grupių palyginimą pagal Studento t testo ar Mann Whitney kriterijus, bet ir kovariacinę analizę).

4.2. Arterijų funkcijos ir struktūros bei kairiojo skilvelio miokardo masės pakitimų skirtumai sergantiesiems ir nesergantiems metaboliniu sindromu

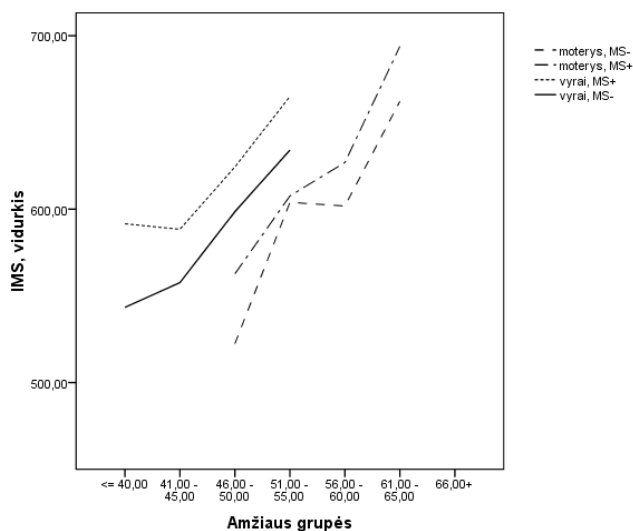
Vienas svarbiausių šio tyrimo uždavinių buvo įvertinti metabolinio sindromo reikšmę skirtingo amžiaus ir lyties asmenų arterijų funkcijos ir struktūros kitimams, kairiojo skilvelio miokardo masės didėjimui. Šį uždavinį sprendėme dviem etapais:

1. apskaičiavome amžiaus ir arterijų struktūros bei funkcijos, taip pat kairiojo skilvelio miokardo masės indekso rodiklių koreliaciją;
2. lyginome kontrolinę ir atvejo grupes diferencijuodami pagal lytį bei amžių.

Siekdami detaliau išanalizuoti abiejų grupių asmenų arterijų struktūros ir funkcijos bei kairiojo skilvelio miokardo masės indekso kitimus suskirstėme juos į amžiaus grupes kas 5 metai.

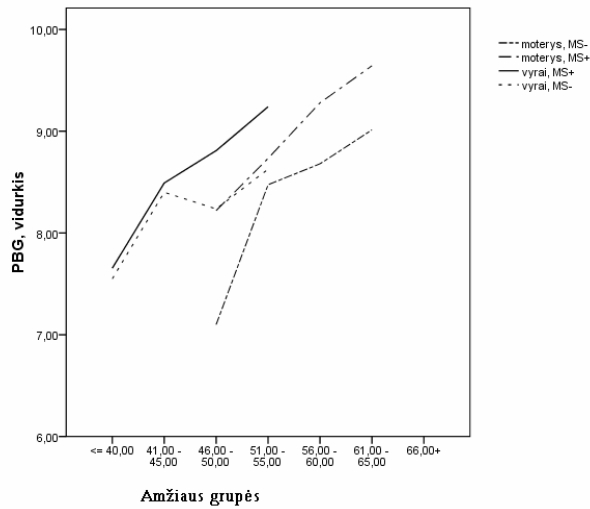
Gauti rezultatai, įvertinantys metaboliniu sindromo reikšmę skirtingo amžiaus ir lyties asmenų arterijų funkcijos ir struktūros kitimams bei kairiojo skilvelio miokardo masės didėjimui, pateikti 4.2.1–4.2.6 paveiksluose. Pritaikius Pearsono koreliaciją struktūriniai kraujagyslių sienelės pakitimai statistiškai patikimai koreliavo su amžiumi: IMS $r=0,176$, $p=0,0001$; šlaunies miego arterijų PBG $r=0,225$, $p=0,0001$; CAVI $r=0,126$, $p=0,0001$, KSMMI $r=0,136$, $p=0,0001$, kaip ir augmentacijos indeksas $r=0,193$, $p=0,004$. Tuo tarpu žasto-miego arterijos PBG didėjant amžiui mažai kito: $r=0,054$, $p=0,433$.

4.2.1 paveikslas. Miego arterijos intimos medijos storio priklausomybė nuo amžiaus, lyties ir metabolinio sindromo.



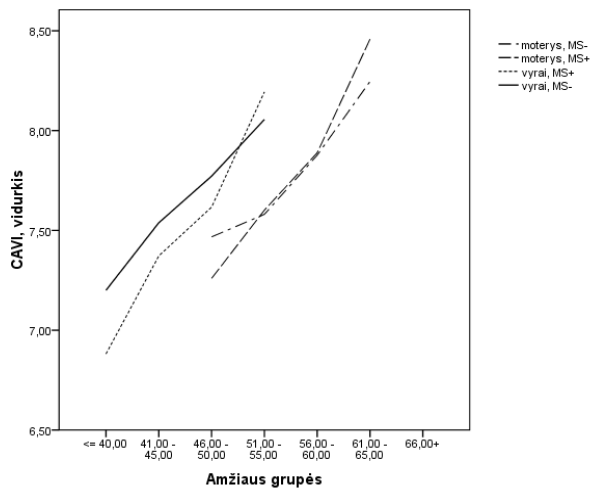
Sutrumpinimai ir paaiškinimai: IMS – intinos medijos storis, turintys metabolinį sindromą (MS+), neturintys metaboliniu sindromo (MS-).

4.2.2 paveikslas. Miego šlaunies arterijos pulsinio greičio priklausomybė nuo amžiaus, lyties ir metabolinio sindromo.



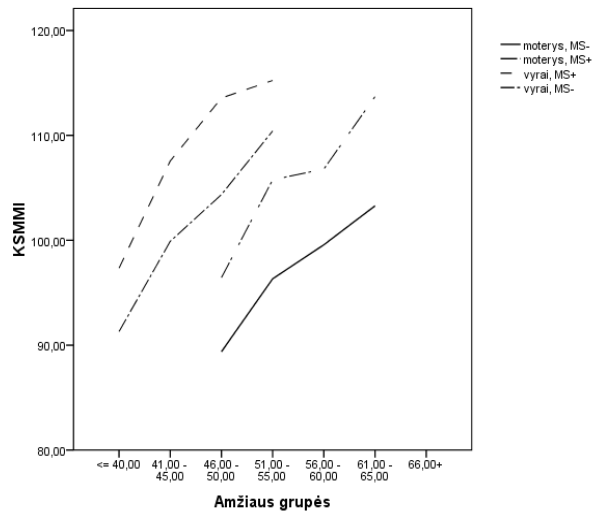
Sutrumpinimai ir paaiškinimai: IMS – intinos medijos storis, turintys metabolinį sindromą (MS+), neturintys metaboliniu sindromo (MS-).

4.2.3 paveikslas. Širdies kulkšnies indekso (CAVI) priklausomybė nuo amžiaus, lyties ir metabolinio sindromo.



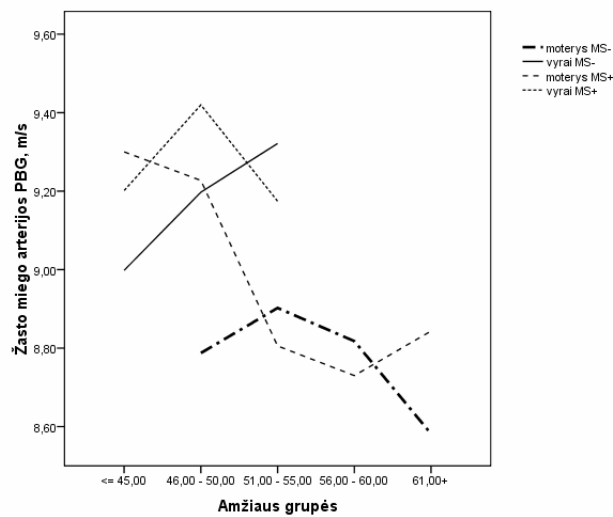
Sutrumpinimai ir paaiškinimai: CAVI – širdies kulkšnies indeksas, turintys metabolinį sindromą (MS+), neturintys metaboliniu sindromo (MS-).

4.2.4 paveikslas. Kairiojo skilvelio miokardo masės indekso priklausomybė nuo amžiaus, lyties ir metabolinio sindromo.



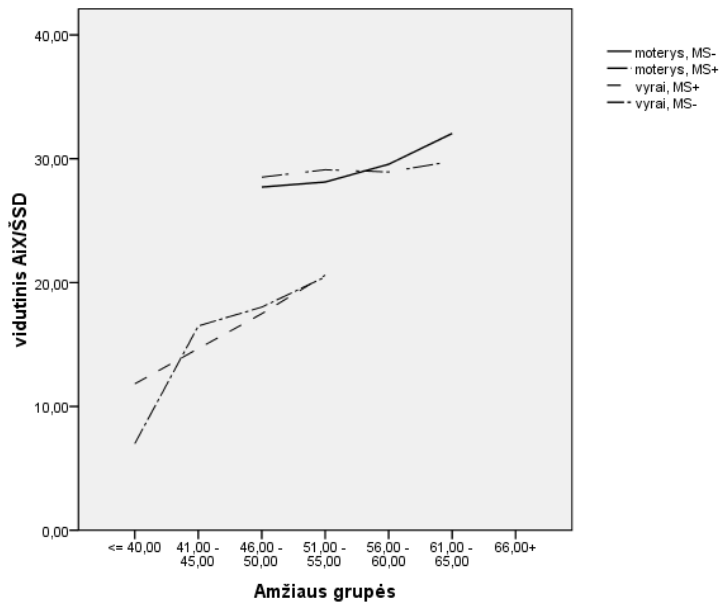
Sutrumpinimai ir paaiškinimai: KSMMI – kairio skilvelio miokardo masės indeksas, turintys metabolinį sindromą (MS+), neturintys metaboliniu sindromo (MS-).

4.2.5 paveikslas. Žasto-miego arterijos pulsinio greičio priklausomybė nuo amžiaus, lyties ir metabolinio sindromo



Sutrumpinimai ir paaiškinimai: PBG – pulsinės bangos greitis, turintys metabolinį sindromą (MS+), neturintys metaboliniu sindromo (MS-).

4.2.6 paveikslas. Augmentacijos indekso priklausomybė nuo amžiaus, lyties ir metabolinio sindromo



Sutrumpinimai ir paaiškinimai: Aix/ŠSD – augmentacijos indeksas, koreguotas pagal širdies susitraukimų dažnį, turintys metabolinį sindromą (MS+), neturintys metabolinio sindromo (MS-).

Analizuodami vyrų ir moterų su MS ir be MS skirtumus pagal amžiaus grupes pritaikėme dvifaktoriinę dispersinę analizę.

Nustatėme, kad visose amžiaus grupėse miego arterijos intimos medijos storis ($p=0,0001$), šlaunies miego arterijų pulsinės bangos greitis ($p=0,0001$), širdies kulkšnies indeksas (CAVI) ($p=0,0001$), kairiojo skilvelio miokardo masės indeksas ($p=0,0001$) ir augmentacijos indeksas ($p=0,003$) didėjo priklausomai nuo amžiaus (4.2.1–4.2.4, 4.2.6 pav.). Žasto-miego arterijos PBG amžius neturėjo įtakos ($p=0,054$) (4.2.5 pav.). Dėl metabolinio sindromo buvo spartesnis miego arterijos intimos medijos storio ($p=0,0001$), šlaunies miego arterijų pulsinės bangos greičio ($p=0,0001$), kairiojo skilvelio miokardo masės indekso didėjimas ($p=0,0001$) Tuo tarpu augmentacijos indekso ($p=0,513$), širdies-kulkšnies indekso (CAVI) ($p=0,491$) ir žasto-miego arterijos PBG didėjimas nepriklausė ($p=0,221$) nuo metabolinio sindromo. Moterims visose amžiaus grupėse nustatytas mažesnis žasto-miego arterijos PBG ($p=0,0001$) ir šlaunies–miego arterijos PBG ($p=0,0001$), širdies kulkšnies indeksas (CAVI) ($p=0,0001$), kairiojo skilvelio

miokardo masės indeksas ($p=0,0001$), intimos medijos storis ($p= 0,001$) ir didesnis augmentacijos indeksas ($p= 0,0001$) nei vyrams.

4.2 lentelėje pateikti tyrimo rezultatai rodo, kad didėjant asmenų amžiui statistiškai patikimai ($r= 0,269$; $p=0,0001$) didėja aterosklerozinių plokštelių skaičius miego arterijose ir mažėja asmenų be aterosklerozinių plokštelių.

4.2. lentelė. Aterosklerozinių plokštelių miego arterijoje radimo priklausomybė nuo amžiaus

Amžiaus grupės (metai)	≤ 45 m.	46–50 m.	51–55 m.	56–60 m.	≥ 60 m.	p reikšmė
Neturėjo plokštelių	78,2%	71,5%	64,8%	68,9%	59,8%	0,0001
Viena plokštelė	17,7%	19,3%	27,1%	19,7%	23,2%	
Dvi plokštelės	4,0%	9,2%	8,1%	11,4%	16,9%	

Kokybiniai kintamieji pateikiami procentais.

4.3. Širdies ir kraujagyslių pažeidimų rizika sergant metaboliniu sindromu

Gauti tyrimų rezultatai paskatino įvertinti vyrų ir moterų, sergančių metaboliniu sindromu, širdies ir kraujagyslių pažeidimų dažnį, o vėliau nustatyti ir šių pažeidimų rizikos laipsnį. Padarėme prielaidą, kad didesnis arterijų pažeidimas galimai susijęs su labiau išreikštu ateroskleroziniu procesu ir su didesne širdies ir kraujagyslių ligų rizika. Pažeidimo riba laikėme $IMS >900 \mu m$, šlaunies-miego arterijos $PBG >12 m/s$, $KSMMI$ moterims $>95 g/m^2$, vyrams $> 115g/m^2$. Pažeidimo ribų, kai didėja širdies ir kraujagyslių ligų rizika, dažnio analizė pateikta 4.3.1–4.3.3 lentelėse. Apibendrinę 4.3.1 lentelės duomenis matome, kad daugumai moterų nustatytas kairiojo skilvelio miokardo masės padidėjimas, tuo tarpu šlaunies-miego arterijos pulsinės bangos greičio ir intimos medijos storio padidėjimas buvo gana retas. Palyginus moterų grupes tarpusavyje statistiškai patikimai reikšmingų skirtumų rasta tik vertinant $KSMMI$ slenkstinės vertės dažnį.

Tuo tarpu intimos medijos storio vidurkis ir šlaunies miego arterijos pulsinės bangos greitis tarp moterų grupių nesiskyrė.

4.3.1 lentelė. Arterijos sienelių ir kairiojo skilvelio miokardo masės pažeidimo dažnio palyginimas moterų grupėse.

Kintamieji		Tirtųjų moterų grupės		p reikšmė
		MS – (n=688)	MS + (n=1258)	
IMS	< 900 (μ m)	441 (96 %)	794 (95 %)	0,47
	>900 (μ m)	18 (3,9 %)	40 (5 %)	
PBG (šlaunies-miego arterijų)	<12 (m/s)	194 (97 %)	874 (94 %)	0,123
	>12 (m/s)	6 (3 %)	52 (5,6 %)	
KSMMI	<95 (g/m ²)	386 (56,3 %)	510 (40,6 %)	0,0001
	>95 (g/m ²)	301 (43,7 %)	845 (59,4 %)	

Sutrumpinimai ir paaiškinimai: IMS – intimos–medijos storis, PBG – pulsinės bangos greitis, KSMMI- kairio skilvelio miokardo masės indeksas.

Aterosklerozinių plokštelių skaičiaus miego arterijose palyginimo duomenys pateikti 4.3.2 lentelėje. Nustatyta, kad aterosklerozinių plokštelių miego arterijose rasta dažniau moterims su metaboliniu sindromu nei be metabolinio sindromo.

4.3.2 lentelė. Plokštelių dažnio palyginimas moterų grupėse.

Kintamieji		Tirtųjų moterų grupės		p reikšmė
		MS – (n=688)	MS + (n=1258)	
Plokštelių skaičius	0	331 (72,1 %)	542 (64, 8 %)	0,001
	1	86 (18,7 %)	190 (22,7 %)	
	2	42 (9,2 %)	105(12,5 %)	

Sutrumpinimai ir paaiškinimai: turinčios metabolinį sindromą (MS +), neturinčios metabolinio sindromo(MS –). Grupėms palyginti buvo naudojamas Chi kvadrato (χ^2) kriterijus.

Pagal 4.3.3 lentelę matome, kad visų vertintų rodiklių (intimos medijos storio, pulsinės bangos greičio ir kairiojo skilvelio miokardo masės indekso) pažeidimų dažnis tarp vyrų grupių statistiškai reikšmingi skiriasi. Dažniausiai sutinkamas pažeidimas – kairio skilvelio miokardo masės indekso padidėjimas t.y. kairiojo skilvelio hipertrofija.

4.3.3 lentelė. Arterijos sienelių ir kairiojo skilvelio miokardo masės pažeidimo dažnio palyginimas vyrų grupėse.

Kintamieji		Tirtų vyrų grupės		p reikšmė
		MS – (n=372)	MS + (n=740)	
IMS	<900 (µm)	230 (99,1 %)	492 (95,6 %)	0,018
	>900 (µm)	2 (0,9 %)	21 (4,5 %)	
PBG (šlaunies-miego arterijų)	<12,00 (m/s)	130 (100 %)	536 (95,9 %)	0,019
	>12,00 (m/s)	0	23 (4,1 %)	
KSMMI	<115 (g/m ²)	295 (79,7 %)	479 (64,7 %)	0,0001
	>115 (g/m ²)	75 (20,3 %)	261 (35,3 %)	

Sutrumpinimai ir paaiškinimai: IMS – intimos medijos storis, PBG – pulsinės bangos greitis, KSMMI – kairiojo skilvelio miokardo masės indeksas.

Palyginus vyrų abiejų grupių aterosklerozinių plokštelių dažnį miego arterijose skirtumo negauta. Duomenys pateikti 4.3.4 lentelėje

4.3.4 lentelė. Plokštelių dažnio palyginimas vyrų grupėse.

Kintamieji		Tirtų vyrų grupės		p reikšmė
		MS- (n=372)	MS+ (n=740)	
Plokštelių skaičius	0	150 (64,9 %)	338 (65,8 %)	0,865
	1	55 (23,8 %)	114 (22,2 %)	
	2	26 (11,3 %)	62 (12,1 %)	

Sutrumpinimai ir paaiškinimai: turintis metabolinį sindromą (MS +), neturintis metabolinio sindromo (MS –); Grupėms lyginti buvo naudojamas Chi kvadrato (χ^2) kriterijus.

4.3.5 lentelė. Moterų su metaboliniu sindromu intimos medijos storio, šlaunies-miego arterijos pulsinės bangos greičio, kairiojo skilvelio miokardo masės indekso pažeidimų rizikos laipsnis.

Kintamasis	Galimybių santykis (MS + palyginta su MS –)*	Jautrumas	Specifiškumas	p ** reikšmė
IMS ($\geq 900 \mu\text{m}$)	1,234 (0,699 ; 2,179)	4,7 %	96,1 %	0,468
PBG ($\geq 12 \text{ m/s}$)	1,924 (0,815 ; 4,545)	5,6 %	97 %	0,136
KSMMI ($\geq 95 \text{ g/m}^2$)	1,873 (1,552 ; 2,261)	59,4 %	56,2 %	<0,001
Aterosklerozinės plokštelės	1,401 (1,097 ; 1,796)	35,1 %	72,2 %	0,008

Sutrumpinimai ir paaiškinimai: *skliausteliuose – 95 % pasiklovimo intervalas; ** p reikšmė skirta tikrinti hipotezei, kad galimybių santykis statistiškai reikšmingai skiriasi nuo 1; turintys metabolinį sindromą (MS +), neturintys metabolinio sindromo (MS –), PBG – pulsinės bangos greitis, IMS – intimos medijos storis, KSMMI – kairiojo skilvelio miokardo masės indeksas.

Mokslinio darbo uždavinys buvo ne tik nustatyti arterijų sienelių ir kairiojo skilvelio pažeidimų dažnį, bet įvertinti pažeidimų rizikos laipsnį. Šiuo tikslu buvo sudaryti logistinės regresijos modeliai ir vertintas galimybių santykis. Grupių palyginimo rezultatai pateikiami 4.3.5–4.3.6 lentelėse. Iš 4.3.5 lentelės matome, kad moterims su metaboliniu sindromu intimos medijos storio ir pulsinės bangos greičio pažeidimų rizika nebuvo statistiškai patikimai didesnė nei moterims be metabolinio sindromo. Statistiškai reikšmingas skirtumas buvo gautas tik prognozuojant kairiojo skilvelio hipertrofiją. Kairiojo skilvelio miokardo masės indekso pažeidimo galimybių santykis buvo statistiškai reikšmingas ir lygus 1,873, t.y. moterims su metaboliniu sindromu galimybė atsirasti kairiojo skilvelio hipertrofijai yra apie 1,873 karto didesnė nei moterims be metabolinio sindromo. Kadangi moterims metabolinis sindromas yra susijęs ir su dažnesniu aterosklerozinių plokštelių atsiradimu miego arterijose, turinčiosioms MS apskaičiavome galimybių santykį turėti bent vieną aterosklerozinę plokštelę miego arterijoje. Apskaičiuotas galimybių santykis buvo lygus 1,401 t.y. moterims su metaboliniu sindromu galimybė turėti bent vieną aterosklerozinę plokštelę yra apie 1,4 kartus didesnė nei moterims be metabolinio sindromo.

Vyrų grupės tyrimų rezultatai (4.3.6 lentelė) rodo, kad vyrams su metaboliniu sindromu galimybių santykis turėti intimos medijos storį $\geq 900 \mu\text{m}$ yra 4,909 karto didesnis, kairiojo skilvelio miokardo masės indeksą $\geq 115 \text{ g/m}^2$ – 2,143 karto didesnis nei vyrams be metabolinio sindromo. Aterosklerozinių plokštelių rizika nenagrinėta, nes pradinėje analizėje negauta statistiškai reikšmingo aterosklerozinių plokštelių atsiradimo skirtumo tarp vyrų grupių.

4.3.6 lentelė. Vyrų su metaboliniu sindromu intimos medijos storio, šlaunies–miego arterijos pulsinės bangos greičio, kairiojo skilvelio miokardo masės indekso pažeidimų rizikos laipsnis.

Kintamasis	Galimybių santykis (MS + palyginta su MS –)*	Jautrumas	Specifiškumas	p** reikšmė
IMS ($\geq 900 \mu\text{m}$)	4,909 (1,141 ; 21,111)	4,1 %	99,1 %	0,033
PBG ($\geq 12 \text{ m/s}$)	-	-	-	-
KSMMI ($\geq 115 \text{ g/m}^2$)	2,143 (1,596 ; 2,878)	35,3 %	79,7 %	<0,001

Sutrumpinimai ir paaiškinimai: *skliausteliuose – 95 % pasikliautinis intervalas; ** p reikšmė skirta tikrinti hipotezei, kad galimybių santykis statistiškai reikšmingai skiriasi nuo 1; turintys metabolinį sindromą (MS +), neturintys metabolinio sindromo (MS –), PBG – pulsinės bangos greitis, IMS – intimos medijos storis, KSMMI – kairiojo skilvelio miokardo masės indeksas.

4.4. Metabolinio sindromo ir atskirų širdies bei kraujagyslių ligų rizikos veiksnių nepriklausoma įtaka arterijų standumui, sienelės storėjimui, aterosklerozinių plokštelių atsiradimui ir kairiojo skilvelio hipertrofijai

Tyrimu siekėme įvertinti konkrečių širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnių įtaką arterijos sienelės parametrų ir kairiojo skilvelio miokardo masės indeksui sergantiesiems metaboliniu sindromu. Tuo tikslu kiekybiniais kintamiesiems pritaikėme pažingsninės (angl. *forward*) tiesinės regresijos metodą, o kokybiniais kintamiesiems – logistinę regresiją. Kiekvienam arterijos sienelių ir kairiojo skilvelio miokardo masės rodikliui sukūrėme atskirą modelį, kuriame jis buvo priklausomas kintamasis, o nepriklausomi kintamieji buvo šie rizikos veiksniai: amžius, vidutinis arterinis kraujospūdis, juosmens apimtis, bendrojo cholesterolio koncentracija, didelio tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracija,

mažo tankio lipidų cholesterolio, trigliceridų, C reaktyviojo baltymo, gliukozės koncentracija plazmoje, širdies susitraukimų dažnis. Sudarant logistinės regresijos modelį priklausomas kintamasis buvo aterosklerozinė plokštelė, nepriklausomi – amžius, vidutinis arterinis kraujospūdis, juosmens apimtis, bendrojo cholesterolio koncentracija, didelio tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracija, mažo tankio lipidų cholesterolio, trigliceridų, C reaktyviojo baltymo, gliukozės koncentracija plazmoje, širdies susitraukimų dažnis. Analizę atlikome atskirai vyrams ir moterims, duomenys pateikti 4.4.1–4.4.4 lentelėse.

4.4.1 lentelė. Tiesinės pažingsninės regresijos modeliai, nustatantys nepriklausomą širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnių įtaką moterų pulsinės bangos greičiui, intimos medijos storiui, kairiojo skilvelio miokardo masės indeksui.

Priklausomas kintamasis*	Nepriklausomi kintamieji	Regresijos koeficientas	β	p reikšmė
PBG * (Šlaunies -miego arterijų) ($R^2=0,259$, koreguotas $R^2=0,255$, $p<0,0001$)	Vidutinis AKS	0,054	0,351	0,0001
	Amžius	0,081	0,214	0,0001
	Liemens apimtis	0,023	0,149	0,0001
	ŠSD	0,016	0,112	0,0001
IMS * ($R^2=0,072$, koreguotas $R^2=0,068$ $p<0,0001$)	Amžius	2,377	0,211	0,0001
	Liemens apimtis	4,296	0,169	0,0001
KSMMI* ($R^2=0,224$, koreguotas $R^2=0,05$ $p<0,0001$)	Vidutinis AKS	0,582	0,198	0,0001
	ŠSD	-0,202	0,075	0,025
	Liemens apimtis	0,214	0,071	0,035

Sutrumpinimai ir paaiškinimai: * – šalia priklausomojo kintamojo pateikiamas determinacijos koeficientas R^2 , koreguotas determinacijos koeficientas R^2 , ir p reikšmė; β – tiesinės regresijos koeficientas standartizuotiems duomenims. PBG – pulsinės bangos greitis, IMS – intimos medijos storis, KSMMI – kairiojo skilvelio miokardo masės indeksas, ŠSD – širdies susitraukimų dažnis, AKS – arterinis kraujo spaudimas.

4.4.1 lentelėje pateikti duomenys rodo, kad moterų su metaboliniu sindromu širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksniai daugiausia įtakos turi pulsinės bangos greičiui – 26 %, kairiojo skilvelio miokardo masės indeksui – 22 %, ir intimos medijos storiui – 7 % (rizikos veiksnių poveikis intimos medijos storiui mažiausias).

Šlaunies miego arterijos pulsinės bangos greitį statistiškai patikimai didina amžius, vidutinis kraujo spaudimas, liemens apimtis ir širdies susitraukimų dažnis. Kairiojo skilvelio miokardo masės indeksą statistiškai patikimai didina vidutinis AKS, liemens apimtis, mažina – širdies susitraukimo dažnis. Intimos medijos storis didėja didėjant amžiui ir liemens apimčiai.

Vertinant rizikos veiksnių poveikį aterosklerozinėms plokštelėms logistinės regresijos modelis parodė, kad moterims su metaboliniu sindromu aterosklerozinių plokštelių atsiradimas susijęs su amžiumi, MTL cholesteroliu (MTL-ch) ir rūkymu.

4.4.2 lentelė. Moterų širdies ir kraujagyslių rizikos veiksnių sąsajos su aterosklerozinėmis plokštelėmis miego arterijoje. Logistinės regresijos rezultatai.

Nepriklausomi kintamieji	Regresijos koeficientas	Galimybių santykis (95 % PI)	p reikšmė
Amžius	0,078	1,081 (1,032-1,132)	<0,001
MTL-ch	0,12	1,128 (1,002-1,27)	0,047
Rūkymas	0,55	1,733 (1,15 – 2,6)	0,008

Sutrumpinimai ir paaiškinimai: PI – 95 % pasiklovimo intervalas. MTL-ch – mažo tankio lipoproteinų cholesterolis

Analogiška analizė atlikta ir lyginant vyrų grupes (4.4.3 lentelė). Kaip ir moterų grupėje, širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksniai daugiausia veikia vyrų pulsinės bangos greitį – 26 %, kairiojo skilvelio miokardo masės indeksą – 12 % ir intimos medijos storį – 8 % (rizikos veiksnių poveikis intimos medijos storiui mažiausias). Vyrams su metaboliniu sindromu kairiojo skilvelio miokardo masės indeksas statistiškai patikimai buvo didesnis tų asmenų, kurių didesnis buvo vidutinis AKS, liemens apimtis, trigliceridų kiekis kraujyje, o mažesnis – tų, kurių

širdies susitraukimų dažnis ir bendrojo cholesterolio kiekis kraujyje buvo mažesnis. Intimos medijos storis didėja didėjant amžiui, vidutiniam kraujo spaudimui, C reaktyviajam baltymui. Panašūs rezultatai, kaip ir moterų su metaboliniu sindromu grupėje, nustatyti vertinant vyrų pulsinės bangos greičio sąsajas su širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksniais. Vyrų su metaboliniu sindromu grupėje šlaunies miego arterijos pulsinės bangos greitį didina amžius, vidutinis kraujo spaudimas, liemens apimtis ir širdies susitraukimų dažnis.

4.4.3 lentelė. Tiesinės pažingsninės regresijos modeliai vyrų grupėje, nustatantys nepriklausomą širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnių įtaką pulsinės bangos greičiui, intimos medijos storiui, kairiojo skilvelio miokardo masės indeksui

Priklausomas kintamasis*	Nepriklausomi kintamieji	Regresijos koeficientas	β	p reikšmė
PBG ($R^2=0,272$, koreguotas $R^2=0,266$; $p<0,0001$)	Vidutinis AKS	0,056	0,369	0,0001
	Amžius**	0,086	0,231	0,0001
	Liemens apimtis	0,016	0,110	0,003
	ŠSD	0,014	0,106	0,004
IMS ($R^2=0,088$, koreguotas $R^2=0,078$; $p<0,0001$)	Amžius**	5,323	0,185	0,0001
	Vidutinis AKS	1,85	0,165	0,001
	C reaktyvusis baltymas	2,387	0,115	0,024
KSMMI ($R^2=0,139$, koreguotas $R^2=0,128$ $p<0,0001$)	Vidutinis AKS	0,411	1,86	0,0001
	Amžius**	0,92	0,175	0,0001
	Trigliceridų kiekis kraujyje	1,186	0,165	0,0001
	Bendras cholesterolio kiekis kraujyje	-0,864	-0,12	0,003
	Liemens apimtis	0,27	0,126	0,003
	ŠSD	-0,19	-0,10	0,014

Sutrumpinimai ir paaiškinimai: * – šalia priklausomo kintamojo pateikiamas determinacijos koeficientas R^2 , koreguotas determinacijos koeficientas R^2 , ir p reikšmė; β – tiesinės regresijos koeficientas standartizuotiems duomenims. PBG – pulsinės bangos greitis šlaunies miego arterijoje, IMS – intimos medijos storis, KSMMI – kairiojo skilvelio miokardo masės indeksas, ŠSD – širdies susitraukimų dažnis, AKS – arterinis kraujo spaudimas.

Vertinant rizikos veiksnių poveikį aterosklerozinėms plokštelėms vyrų su metaboliniu sindromu grupėje modelis (4.4.4 lentelė) parodė, kad aterosklerozinių plokštelių atsiradimas susijęs su amžiumi, MTL cholesteroliu ir arterine hipertenzija.

4.4.4 lentelė. Vyrų širdies ir kraujagyslių rizikos veiksnių sąsajos su aterosklerozinėmis plokštelėmis miego arterijoje. Logistinės regresijos rezultatai.

Nepriklausomi kintamieji	Regresijos koeficientas	Galimybių santykis (95 % PI)	p reikšmė
Amžius	0,058	1,06 (1,01-1,111)	0,015
MTL-ch	0,275	1,37 (1,114-1,557)	0,001
TG koncentracija	0,110	1,116 (1,039-1,2)	0,003
Arterinė hipertenzija	0,992	2,698 (1,157-6,29)	0,022

Sutrumpinimai ir paaiškinimai: PI – 95 % pasiklovimo intervalas, MTL-ch – mažo tankio lipoproteinų cholesterolis, TG – trigliceridai.

4.4.1. Metabolinio sindromo įtaka arterijos sienelės parametrų ir širdies kairiojo skilvelio miokardo masės indekso kitimams

Matydami, kad širdies ir kraujagyslių rizikos veiksniai arterijų sienelės parametrams ir kairiojo skilvelio miokardo masės indeksui turi įtakos tik 7–26 %, darėme prielaidą, kad metabolinis sindromas gali pats savaime daryti įtaką arterijos sienelės parametrų ir kairiojo skilvelio masės indekso didėjimui, tuo pačiu didindamas širdies ir kraujagyslių ligų atsiradimo riziką. Tačiau mes negalėjome neatmesti ir tikimybės, kad skirtingų grupių žmonėms su MS esami rizikos veiksnių skirtumai nulėmė didesnę centrinių arterijų standumą, storesnę IMS, didesnę KS miokardo masės indeksą. Siekdami įsitikinti, ar šie šalutiniai kintamieji neturi įtakos gautiems rezultatams ir patvirtina, kad metabolinis sindromas keičia intimos medijos storį, pulsinės bangos greitį ir kairiojo skilvelio miokardo masės indeksą, atlikome kovariacinę analizę. Į analizę įtraukti tie veiksniai, kurie specifiskai veikė intimos medijos storį, pulsinės bangos greitį ir kairiojo skilvelio miokardo masės indeksą – amžius, liemens apimtis, vidutinis arterinis

kraujospūdis, širdies susitraukimų dažnis, C reaktyvusis baltymas. Atliktos analizės duomenys pateikti 4.4.5–4.4.10 lentelėse. Iš moterų tyrimų rezultatų, pateiktų 4.4.5–4.4.7 lentelėse, matome, kad visais atvejais abi grupės tarpusavyje statistiškai reikšmingai nesiskyrė ir bendras vidurkių skirtumas buvo nulemtas rizikos veiksnių skirtumų. Tai rodo, kad šie kintamieji daugiau sietini su širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnių visuma.

4.4.5 lentelė. Moterų pulsinės bangos greičio vidurkiai be rizikos veiksnių įvertinimo.

	Vidurkis ± SN	95 % PI		p reikšmė
		Žemiausia riba	Aukščiausia riba	
MS–	8,80 ± 1,05	8,595	9,006	0,0752
MS+	9,007 ± 0,048	8,913	9,101	

Sutrumpinimai ir paaiškinimai: SN – standartinis nuokrypis, PI – 95 % pasiklovimo intervalas, turintis metabolinį sindromą (MS +), neturintis metabolinio sindromo (MS –).

4.4.6 lentelė. Moterų intimos medijos storio vidurkiai be rizikos veiksnių įvertinimo.

	Vidurkis ± SN	95 % PI		p reikšmė
		Žemiausia riba	Aukščiausia riba	
MS–	613,057 ± 10,701	592,035	634,079	0,62
MS+	618,929 ± 4,979	609,149	628,709	

Sutrumpinimai ir paaiškinimai: SN – standartinis nuokrypis, PI – 95 % pasiklovimo intervalas, turintis metabolinį sindromą (MS +), neturintis metabolinio sindromo (MS –).

4.4.7 lentelė. Moterų kairiojo skilvelio miokardo masės indekso vidurkiai be rizikos veiksnių įvertinimo.

	Vidurkis ± SN	95 % PI		p reikšmė
		Žemiausia riba	Aukščiausia riba	
MS–	105,498 ± 2,458	100,674	110,322	0,607
MS+	104,085 ± 1,089	101,947	106,223	

Sutrumpinimai ir paaiškinimai: SN – standartinis nuokrypis, PI – 95 % pasiklovimo intervalas, turintis metabolinį sindromą (MS +), neturintis metabolinio sindromo (MS –).

Vyrų, kaip ir moterų, grupių analizė parodė, kad metabolinis sindromas neturėjo statistiškai patikimos reikšmės arterijų sienelės parametrams (4.4.8, 4.4.9 lentelės) ir kairiojo skilvelio miokardo masės didėjimui (4.4.10 lentelė). Šie rezultatai dar kartą įrodo, kad arterijos sienelės parametrai ir kairiojo skilvelio miokardo masės indekso kitimai tiesiogiai sietini tik su širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksniais visuma.

4.4.8 lentelė. Vyrų pulsinės bangos greičio vidurkiai be rizikos veiksnių įvertinimo.

	Vidurkis ± SN	95 % PI		p reikšmė
		Žemiausia riba	Aukščiausia riba	
MS–	8,8±0,105	8,566	9,101	0,075
MS+	9,007±0,048	8,616	8,857	

Sutrumpinimai ir paaiškinimai: SN – standartinis nuokrypis, PI – 95 % pasiklovimo intervalas, turintys metabolinį sindromą (MS +), neturintys metabolinio sindromo (MS –).

4.4.9 lentelė. Vyrų kairiojo skilvelio miokardo masės indeksas be rizikos veiksnių įvertinimo.

	Vidurkis ± SN	95 % PI		p reikšmė
		Žemiausia riba	Aukščiausia riba	
MS–	107,568±0,136	103,285	111,852	0,644
MS+	108,700±0,980	106,775	110,626	

Sutrumpinimai ir paaiškinimai: SN – standartinis nuokrypis, PI – 95 % pasiklovimo intervalas, turintys metabolinį sindromą (MS +), neturintys metabolinio sindromo (MS –).

4.4.10 lentelė. Vyrų intimos medijos storio vidurkiai be rizikos veiksnių įvertinimo.

	Vidurkis ± SD	95 % PI		p reikšmė
		Žemiausia riba	Aukščiausia riba	
MS–	596,889 ± 13,91	569,545	624,233	0,442
MS+	608,6985 ± 6,380	596,154	621,243	

Sutrumpinimai ir paaiškinimai: SN – standartinis nuokrypis, PI – 95 % pasiklovimo intervalas, turintys metabolinį sindromą (MS +), neturintys metabolinio sindromo (MS –).

4.5. Metaboliniam sindromui priklausančių ŠKL rizikos veiksnių skaičiaus įtaka arterijos sienelės parametrams ir kairiojo skilvelio miokardo masės indekso kitimams

Kita mūsų užduotis buvo įvertinti metabolinio sindromo ir jį sudarančių ŠKL rizikos veiksnių kiekybinę įtaką širdies ir kraujagyslių funkciniam bei struktūriniam pakitimams. Mėginome nustatyti, koks MS sudarančių atskirų komponentų skaičius gali turėti daugiausia įtakos arterijų funkciniam ir struktūriniam kitimams bei kairiojo skilvelio miokardo masės didėjimui. Atsižvelgdami į tai, kad grupės statistiškai reikšmingai skyrėsi tik vienu arterijų standumą atspindinčiu rodikliu, kiekybinę rizikos veiksnių įtaką nagrinėjome tik šlaunies-miego arterijų pulsinės bangos greičiui, kartu tyrėme intimos medijos storio, kairiojo skilvelio miokardo masės indekso ir aterosklerozinių plokštelių kitimus. Analizę atlikome atskirai abiem lytims. Rezultatai pateikiami 4.5.1–4.5.2 lentelėse bei 4.5 paveiksle.

Vertindami metabolinį sindromą sudarančių rizikos veiksnių kiekybinę įtaką moterų širdies ir kraujagyslių sistemai nustatėme, kad didėjant metabolinį sindromą sudarančių rizikos veiksnių skaičiui nuo 3 iki 5, statistiškai patikimai didėja pulsinės bangos greitis ir intimos medijos storis. Tuo tarpu kairiojo skilvelio miokardo masės indeksas didėjo kintant MS sudarančių rizikos veiksnių skaičiui nuo 3 iki 4; esant daugiau nei 4 rizikos veiksniams KSMMI daugiau nekito ($p=0,398$).

Aptikti skirtumai leidžia teigti, kad metabolinio sindromo komponentai moterų širdies ir kraujagyslių sistemą veikia sinergistiškai ir didėjant jų skaičiui reikšmingai didėja arterijų standumas, intimos medijos storis ir kairiojo skilvelio miokardo masės indeksas.

4.5.1 lentelė. Metabolinį sindromą sudarančių rizikos veiksnių kiekybinė įtaka arterijos sienelės parametrams ir kairiojo skilvelio miokardo masės indeksui moterų grupėje.

MS	0	1	2	3	4	5	P
komponentų skaičius							
Šlaunies-mie go a. PBG (m/s)	8,40 ± 00	7,55 ± 1,16	8,74 ± 1,58	8,80 ± 1,58	9,17 ± 1,52	9,86 ± 5,62	0,0 00 1
IMS (µm)	592,5 ± 111,8 1	583,5 1 ±	627,36 ±	626,02 ±	630,53 ±	658,01 ±	0,0 00 1
KSMMI (g/m ²)	88,10 ± 18,95	93,04 ± 20,29	102,27 ± 22,67	103,56 ± 24,40	111,49 ± 40,05	110,29 ± 25,71	0,0 00 1

Sutrumpinimai ir paaiškinimai: pateikiami vidurkiai ir standartiniai nuokrypiai (Vid.±SN), IMS – intimos medijos storis, PBG – pulsinės bangos greitis, KSMMI – kairiojo skilvelio miokardo masės indeksas.

Vertinant metabolinio sindromo rizikos veiksnių skaičiaus įtaką vyrų arterijų sienelės parametrams ir kairiojo skilvelio miokardo masės indeksui statistiškai reikšmingas skirtumas gautas ne tarp visų kintamųjų. Tik šlaunies-miego arterijų pulsinės bangos greitis statistiškai reikšmingai didėjo daugėjant metabolinį sindromą sudarančių komponentų. Didėjo ir intimos medijos storis, tačiau negauta statistiškai reikšmingo skirtumo (4.5.2 lentelė). Kairiojo skilvelio miokardo masės indeksas didėjo daugėjant rizikos veiksnių nuo 3 iki 4; esant daugiau nei 4 rizikos veiksniams KSMMI nebekito ($p=0,579$).

MS rizikos veiksnių skaičiaus įtakos aterosklerozinėms plokštelėms tyrimą atlikome tik moterų grupėje. Vyrų grupėje tyrimas neatliktas, nes pradinėje analizėje nebuvo gauta statistiškai reikšmingo skirtumo tarp turinčių ir neturinčių MS aterosklerozinių plokštelių aptikimo dažnio. Moterų analizės duomenys pateikti 4.5 paveiksle.

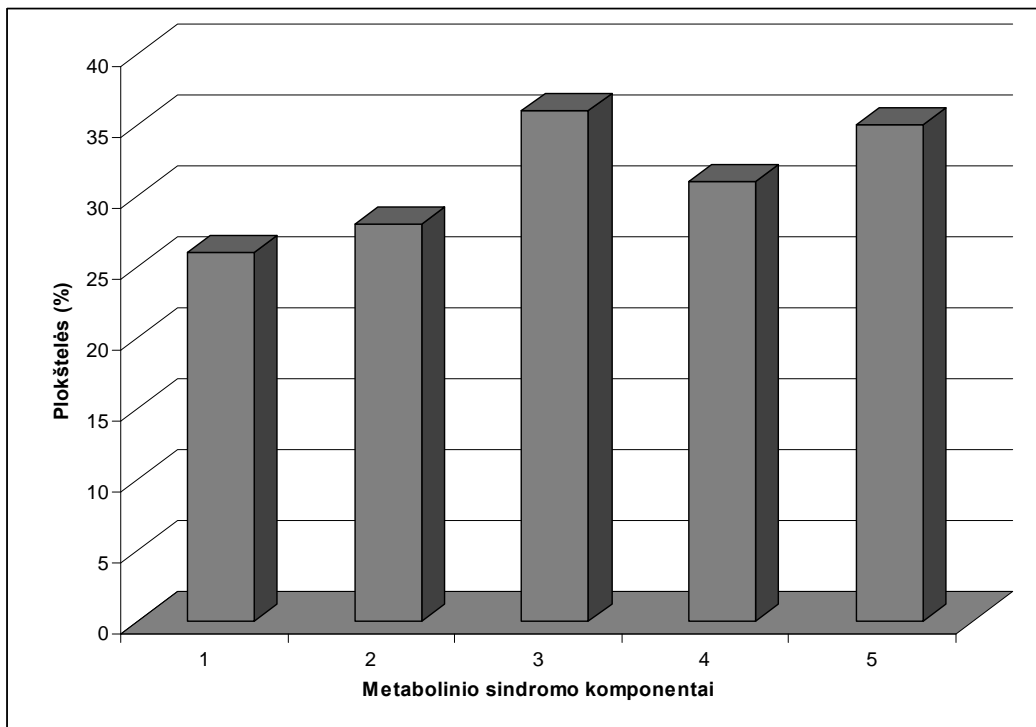
4.5.1 lentelė. Metabolinį sindromą sudarančių rizikos veiksnių kiekybinė įtaka arterijos sienelės parametrams ir kairiojo skilvelio miokardo masės indeksui vyrų grupėje.

MS komponentų skaičius	0	1	2	3	4	5	p reikšmė
Šlaunies-miego a. PBG (m/s)	7,50±1,12	8,24±1,11	8,48±1,35	8,67±1,63	8,97±1,59	8,79±1,57	0,04
IMS (µm)	593,85±75,19	594,96 ±111,48	601,63 ±107,47	623,09 ±136,19	633,94 ±148,01	630,10 ±110,75	0,089
KSMMI (g/m ²)	106,40±19,66	102,40 ±20,6	106,42 ±22,2	109,43 ±25,3	113,50 ±25,4	113,94 ±24,7	0,000
		2	0	0	9	1	

Sutrumpinimai ir paaiškinimai: pateikiami vidurkiai ir standartiniai nuokrypiai (Vid.±SN), IMS – intimos–medijos storis, PBG – pulsinės bangos greitis, KSMMI – kairiojo skilvelio miokardo masės indeksas.

Įvertinę šiuos rezultatus padarėme išvadą, kad moterims aterosklerozinių plokštelių skaičius didėja atsiradus metaboliniam sindromui, bet jo komponentų skaičius tolesniam kitimui neturi įtakos (p=0,078).

4.5 pav. Moterų metabolinio sindromo komponentų skaičiaus ir aterosklerozinių plokštelių tarpusavio ryšys.



4.6. Periferinių ir centrinių arterijų rodiklių specifiškumo kitimai sergantiesiems metaboliniu sindromu

Atsižvelgdami į tai, kad tiek moterims, tiek vyrams, sergantiems metaboliniu sindromu, rasti didesni tik šlaunies miego arterijos PBG vidurkiai, darėme prielaidą, kad metabolinis sindromas pažeidžia tik centrinės, bet ne periferines arterijas. Hipotezę patikrinome pritaikę logistinės regresijos modelį. Žinodami, kad tiriamosios grupės tarpusavyje skyrėsi, konstruodami modelį pritaikėme statistines šalutinių kintamųjų kontrolės priemones: modelyje atmetėme amžiaus, lyties ir kraujo spaudimo poveikį. Nustatėme, kad esant MS statistiškai patikimai ($p=0,0001$) padidėjo tik šlaunies miego arterijos PBG ($\beta=0,22$) ir nepakito kiti periferinių arterijų standumo rodikliai (4.6 lentelė).

4.6 lentelė. Metabolinio sindromo įtaka arterijų standumo indeksams.

Priklausomas kintamasis*	Nepriklausomi kintamieji	Regresijos koeficientas	β	p reikšmė
Metaboliniu sindromas ($R^2=0,016$, koreguotas $R^2=0,0255$; $p<0,0001$)	Šlaunies a. PBG	0,22	1,247	0,0001
	Žąto a.PBG	-0,088	0,916	0,11
	AIx/ŠSD	-0,013	0,987	0,091
	CAVI	-0,036	0,965	0,454

Pateiktas logistinės regresijos modelis atmetus amžiaus, lyties ir arterinio kraujo spaudimo įtaką. Sutrumpinimai ir paaiškinimai: AIx/ŠSD – augmentacijos indeksas, koreguotas pagal širdies susitraukimų dažnį, PBG – pulsinės bangos greitis, CAVI – širdies kulkšnies kraujagyslių indeksas.

4.7. Žmonių su metaboliniu sindromu šlaunies-miego arterijų pulsinės bangos norminės ribos

Matydami, kad rekomenduojamos pulsinės bangos greičio norminės ribos mūsų imtyje yra retai aptinkamos, siekėme nustatyti sergančiųjų metaboliniu sindromu šlaunies-miego arterijų pulsinės bangos greičio normines ribas ir sudaryti pulsinės bangos apskaičiavimo algoritmą, kurio pagalba būtų galima vertinti mūsų populiacijos kraujagyslių standumo rodiklius. Tyrimą atlikome keliais etapais. Pirmiausia pulsinės bangos normines ribas apskaičiavome vyrams ir moterims pagal jų amžiaus grupes pulsinės bangos greičio 75 ir 95 centilius. Šios ribos nurodo pažeidimą. Rezultatai pateikti 4.7.1 ir 4.7.2 lentelėse.

Vertindami ir žinodami kaip šlaunies-miego arterijų pulsinės bangos greitį veikia amžius, vidutinis kraujo spaudimas, liemens apimtis ir ŠSD, mes sudarėme regresines lygtis, leidžiančias be specialios įrangos apskaičiuoti pulsinės bangos greitį moterims ir vyrams.

Regresinė lygtis moterų šlaunies-miego arterijų pulsinės bangos greičiui apskaičiuoti:

$$\text{PBG} = 0.054 \times \text{vidutinis AKS} + 0.081 \times \text{amžius} + 0.023 \times \text{liemens apimtis} + 0.016 \times \text{ŠSD} - 4.44$$

Regresinė lygtis vyrų šlaunies-miego arterijų pulsinės bangos greičiui apskaičiuoti:

$$\text{PBG} = 0.056 \times \text{vidutinis AKS} + 0.086 \times \text{amžius} + 0.016 \times \text{liemens apimtis} + 0.014 \times \text{ŠSD} - 3.804$$

Paskutiniajame etape sudarėme pulsinės bangos greičio normines lenteles. Siekdami šias lenteles padaryti patogesnes praktiniam naudojimui, pulsinės bangos greitį nuspalvinome skirtingomis spalvomis, kurios atspindi pulsinės bangos norminę vertę, apskaičiuotą pagal 75 ir 95 centilių ribas atskiroms amžiaus grupėms. Duomenys pateikti 4.7.3 ir 4.7.4 lentelėse.

4.7.1 lentelė. Moterų su metaboliniu sindromu pulsinės bangos greičio pažeidimo ribos.

Amžiaus grupės, metai	Pulsinės bangos greitis, m/s	
	Centilis 75	Centilis 95
46 – 50	9,00	9,90
51 – 55	9,60	11,30
56 – 60	10,10	12,10
61 – 65	10,60	12,70

4.7.2 lentelė. Vyrų su metaboliniu sindromu pulsinės bangos greičio pažeidimo ribos.

Amžiaus grupės, metai	Pulsinės bangos greitis, m/s	
	Centilis 75	Centilis 95
<= 40	8,20	9,30
41 – 45	9,40	11,30
46 – 50	9,65	11,60
51 – 55	10,00	12,60

4.7.3 lentelė. Moterų su metaboliniu sindromu pulsinės bangos greičio norminė lentelė

Amžius (m)	ŠSD 65 k/min				
	88	93	98	102	
65	125	10,639	10,754	10,869	11,597
	120	10,369	10,484	10,599	11,327
	115	10,099	10,214	10,329	11,057
	110	9,829	9,944	10,059	10,787
	105	9,559	9,674	9,789	10,517
	100	9,289	9,404	9,519	10,247
	95	9,019	9,134	9,249	9,977
	90	8,749	8,864	8,979	9,707
	85	8,479	8,594	8,709	9,437
60	125	10,234	10,349	10,464	11,192
	120	9,964	10,079	10,194	10,922
	115	9,694	9,809	9,924	10,652
	110	9,424	9,539	9,654	10,382
	105	9,154	9,269	9,384	10,112
	100	8,884	8,999	9,114	9,842
	95	8,614	8,729	8,844	9,572
	90	8,344	8,459	8,574	9,302
	85	8,074	8,189	8,304	9,032
55	125	9,829	9,944	10,059	10,787
	120	9,559	9,674	9,789	10,517
	115	9,289	9,404	9,519	10,247
	110	9,019	9,134	9,249	9,977
	105	8,749	8,864	8,979	9,707
	100	8,479	8,594	8,709	9,437
	95	8,209	8,324	8,439	9,167
	90	7,939	8,054	8,169	8,897
	85	7,669	7,784	7,899	8,627
50	125	9,424	9,539	9,654	10,382
	120	9,154	9,269	9,384	10,112
	115	8,884	8,999	9,114	9,842
	110	8,614	8,729	8,844	9,572
	105	8,344	8,459	8,574	9,302
	100	8,074	8,189	8,304	9,032
	95	7,804	7,919	8,034	8,762
	90	7,534	7,649	7,764	8,492
	85	7,264	7,379	7,494	8,222

4.7.4 lentelė. Moterų su metaboliniu sindromu pulsinės bangos greičio norminė lentelė

Amžius (m)	ŠSD 70 k/min				
	88	93	98	102	
65	125	10,719	10,834	10,949	11,041
	120	10,449	10,564	10,679	10,771
	115	10,179	10,294	10,409	10,501
	110	9,909	10,024	10,139	10,231
	105	9,639	9,754	9,869	9,961
	100	9,369	9,484	9,599	9,691
	95	9,099	9,214	9,329	9,421
	90	8,829	8,944	9,059	9,151
	85	8,559	8,674	8,789	8,881
60	125	10,314	10,429	10,544	10,636
	120	10,044	10,159	10,274	10,366
	115	9,774	9,889	10,004	10,096
	110	9,504	9,619	9,734	9,826
	105	9,234	9,349	9,464	9,556
	100	8,964	9,079	9,194	9,286
	95	8,694	8,809	8,924	9,016
	90	8,424	8,539	8,654	8,746
	85	8,154	8,269	8,384	8,476
55	125	9,909	10,024	10,139	10,231
	120	9,639	9,754	9,869	9,961
	115	9,369	9,484	9,599	9,691
	110	9,099	9,214	9,329	9,421
	105	8,829	8,944	9,059	9,151
	100	8,559	8,674	8,789	8,881
	95	8,289	8,404	8,519	8,611
	90	8,019	8,134	8,249	8,341
	85	7,749	7,864	7,979	8,071
50	125	9,504	9,619	9,734	9,826
	120	9,234	9,349	9,464	9,556
	115	8,964	9,079	9,194	9,286
	110	8,694	8,809	8,924	9,016
	105	8,424	8,539	8,654	8,746
	100	8,154	8,269	8,384	8,476
	95	7,884	7,999	8,114	8,206
	90	7,614	7,729	7,844	7,936
	85	7,344	7,459	7,574	7,666

44.7.6 lentelė. Vyrų su metaboliniu sindromu pulsinės bangos greičio norminė lentelė

Amžius (m)	ŠSD 65 k/min				
	112	117	122	127	
55	125	10,628	10,708	10,788	10,868
	120	10,348	10,428	10,508	10,588
	115	10,068	10,148	10,228	10,308
	110	9,788	9,868	9,948	10,028
	105	9,508	9,588	9,668	9,748
	100	9,228	9,308	9,388	9,468
	95	8,948	9,028	9,108	9,188
	90	8,668	8,748	8,828	8,908
	85	8,388	8,468	8,548	8,628
50	125	10,198	10,278	10,358	10,438
	120	9,918	9,998	10,078	10,158
	115	9,638	9,718	9,798	9,878
	110	9,358	9,438	9,518	9,598
	105	9,078	9,158	9,238	9,318
	100	8,798	8,878	8,958	9,038
	95	8,518	8,598	8,678	8,758
	90	8,238	8,318	8,398	8,478
	85	7,958	8,038	8,118	8,198
45	125	9,768	9,848	9,928	10,008
	120	9,488	9,568	9,648	9,728
	115	9,208	9,288	9,368	9,448
	110	8,928	9,008	9,088	9,168
	105	8,648	8,728	8,808	8,888
	100	8,368	8,448	8,528	8,608
	95	8,088	8,168	8,248	8,328
	90	7,808	7,888	7,968	8,048
	85	7,528	7,608	7,688	7,768
40	125	9,338	9,418	9,498	9,578
	120	9,058	9,138	9,218	9,298
	115	8,778	8,858	8,938	9,018
	110	8,498	8,578	8,658	8,738
	105	8,218	8,298	8,378	8,458
	100	7,938	8,018	8,098	8,178
	95	7,658	7,738	7,818	7,898
	90	7,378	7,458	7,538	7,618
	85	7,098	7,178	7,258	7,338

54.7.6 lentelė. Vyrų su metaboliniu sindromu pulsinės bangos greičio norminė lentelė

Amžius (m)	ŠSD 70 K/min				
	112	117	122	127	
55	125	10,698	10,778	10,858	10,938
	120	10,418	10,498	10,578	10,658
	115	10,138	10,218	10,298	10,378
	110	9,858	9,938	10,018	10,098
	105	9,578	9,658	9,738	9,818
	100	9,298	9,378	9,458	9,538
	95	9,018	9,098	9,178	9,258
	90	8,738	8,818	8,898	8,978
	85	8,458	8,538	8,618	8,698
50	125	10,268	10,348	10,428	10,508
	120	9,988	10,068	10,148	10,228
	115	9,708	9,788	9,868	9,948
	110	9,428	9,508	9,588	9,668
	105	9,148	9,228	9,308	9,388
	100	8,868	8,948	9,028	9,108
	95	8,588	8,668	8,748	8,828
	90	8,308	8,388	8,468	8,548
	85	8,028	8,108	8,188	8,268
45	125	9,838	9,918	9,998	10,078
	120	9,558	9,638	9,718	9,798
	115	9,278	9,358	9,438	9,518
	110	8,998	9,078	9,158	9,238
	105	8,718	8,798	8,878	8,958
	100	8,438	8,518	8,598	8,678
	95	8,158	8,238	8,318	8,398
	90	7,878	7,958	8,038	8,118
	85	7,598	7,678	7,758	7,838
40	125	9,408	9,488	9,568	9,648
	120	9,128	9,208	9,288	9,368
	115	8,848	8,928	9,008	9,088
	110	8,568	8,648	8,728	8,808
	105	8,288	8,368	8,448	8,528
	100	8,008	8,088	8,168	8,248
	95	7,728	7,808	7,888	7,968
	90	7,448	7,528	7,608	7,688
	85	7,168	7,248	7,328	7,408

5. REZULTATŲ APTARIMAS

XX amžiaus pabaigoje ir XXI amžiaus pradžioje visame pasaulyje, taip pat ir Lietuvoje, daugėja nutukusių žmonių [5, 35]. Tai lemia didėjančią sergamumą metaboliniu sindromu, medžiagų apykaitos sutrikimais bei širdies ir kraujagyslių ligomis. Siekiant laiku ir sėkmingai pritaikyti šių ligų profilaktikos priemones, reikia žinoti, kurie MS rizikos veiksniai ar jų grupės lemia širdies ir kraujagyslių ligų riziką. Literatūroje plačiai, tačiau nevienareikšmiai aptarta MS svarba širdies kraujagyslių ligos atsiradimui. 2010 metais Amerikos diabeto asociacija ir Europos diabeto tyrimų asociacija bendrai priimtame pareiškime paskelbė, kad MS skatina širdies ir kraujagyslių ligų progresavimą, nors atskiri MS sudarantys komponentai neduoda daugiau papildomos informacijos ir tiksliau nenumato KVL įvykių negu ŠKL rizikos veiksnių suma [27]. Tačiau gausėja įrodymų su visiškai priešinga nuomone, kuri teigia, kad MS pagreitina arterijų senėjimą ir geriau prognozuoja KVL įvykius nei atskiri jo rizikos veiksniai [3, 6].

Šį darbą atlikome siekdami išsiaiškinti vyrų ir moterų metabolinio sindromo ir jį sudarančių atskirų širdies ir kraujagyslių rizikos veiksnių reikšmę centrinių ir periferinių arterijų morfologiniams bei funkciniais kitimams ir kairiojo skilvelio miokardo hipertrofijai. Tyrimo metu kompleksiskai įvertinome širdies ir kraujagyslių ligų didelės rizikos grupės asmenis, sergančius ir nesergančius MS, atsižvelgdami į jų lytį ir amžių. Šiuo tyrimu pirmiausia siekėme įrodyti, kad MS visų amžiaus grupių žmonėms stipriau veikia centrinių negu periferinių kraujagyslių funkciją ir struktūrą, taip pat kairiojo skilvelio miokardo masės didėjimą. Darėme prielaidą, kad MS vyrams ir moterims skirtingai skatina širdies ir kraujagyslių struktūros ir funkcijos pažeidimus.

5.1 Metabolinio sindromo, lyties ir amžiaus ryšys su arterijų struktūra ir funkcija

Įrodyta, kad lokalūs arterijų pažeidimai skirtingame amžiuje būna skirtingi ir dažniausiai progresuoja [24]. Jauname amžiuje neretai randama pavienių ir pradinių aterosklerozės požymių, iš kurių vėliau atsiranda aterosklerozinės plokštelės. Didėjant amžiui jų pamažu daugėja, atsiranda pirmieji plokštelių kalkėjimo požymiai, vyresniame amžiuje jau gali būti didesnio ar mažesnio laipsnio stenozė [29]. Savo tyrime siekėme įvertinti metabolinio sindromo reikšmę

arterijų funkcijos ir struktūros kitimams, KSMMI didėjimui skirtingo amžiaus ir lyties asmenims. Palyginę metaboliniu sindromu sergančiuosius su kitais didelės kardiovaskulinės rizikos ligoniais, radome skirtumų. Pasirodė, kad visiems tirtiems asmenims didėjant amžiui, didėjo arterijų standumas (išmatuotas kaip šlaunies-miego arterijų pulsinės bangos greitis, CAVI indeksas), storėjo miego arterijos intimos medijos storis ir didėjo aterosklerozinių plokštelių skaičius. Struktūriniai kraujagyslių sienelės pakitimai su amžiumi koreliavo statistiškai patikimai (atitinkamai IMS $r=0,176$, $p=0,0001$; šlaunies-miego arterijų PBG $r=0,225$, $p=0,0001$; CAVI $r=0,126$, $p=0,0001$, aterosklerozinių plokštelių skaičius $r=0,269$; $p=0,0001$), tačiau žmonėms su metaboliniu sindromu aptikome greitesnę intimos medijos storėjimą, didesnę ne tik šlaunies-miego arterijų pulsinės bangos greitį, bet ir kairiojo skilvelio miokardo masės indeksą (KSMMI $r=0,136$, $p=0,0001$). Panašią ankstyvos aterosklerozės žymenų atsiradimo ir kitimo tendenciją yra aprašę nemažai tyrėjų [21-25, 29, 268, 269]. Ankstesnių epidemiologinių tyrimų rezultatai parodė, kad MS yra susijęs su pradine ateroskleroze ir yra nepriklausomas miego arterijos aterosklerozės rizikos veiksnys [303, 304]. Taip pat įrodyta, kad miego arterijos IMS būna didesnis sergant MS [305]. Metabolinio sindromo sąsajas su arterijų standumu tyrusių mokslininkų duomenimis, šiuo sindromu sergančių ligonių arterijų standumas yra padidėjęs, be to, toliau didėja, daugėjant metabolinį sindromą sudarantiems rizikos veiksniams [307]. Įrodyta, kad šių žalingų pokyčių arterijose gali atsirasti nutukusiems kitų ligų neturintiems paaugliams [23] ar metaboliniu sindromu sergantiems jauniems suaugusiesiems [24]. Taigi, tikėtina, kad atsiradus metaboliniam sindromui arterijų pakitimus lemia subtilūs metabolizmo sutrikimai dar iki susergant cukriniu diabetu. Svarbu ir tai, kad ligonių, kurių metabolinio sindromo požymiai regresavo, arterijos standėjo lėčiau [26]. Visi šie duomenys patvirtina, kad metaboliniam sindromui yra būdingas arterijų standumo padidėjimas ir ankstyvi ateroskleroziniai pakitimai. Tai iš dalies paaiškina padidėjusią širdies ir kraujagyslių ligų riziką šiems pacientams ir įrodo pirminės šių ligų prevencijos reikalingumą bei svarbą.

Atlikdami tyrimo duomenų analizę atsižvelgėme ir į lytį. Pasaulyje tokio pobūdžio tyrimų atlikta nedaug, be to, įvairūs mokslininkai dažniausiai analizuoja atskirus parametrus ir retai nagrinėja lyties įtaką, gauti duomenys dažnai

prieštaringi [266, 282-285]. Savo tyrime įvertinę metabolinio sindromo įtaką skirtingo amžiaus vyrams ir moterims pastebėjome, kad MS abiejų lyčių ir visų amžiaus grupių asmenims didina aortos standumą (vertinamą kaip šlaunies-miego arterijų pulsinės bangos greitis), taip pat – intimos medijos storį. Tuo tarpu aterosklerozinių plokštelių atsiradimas buvo nevienodas abiejų lyčių tiriamiesiems. Tik moterims su metaboliniu sindromu aterosklerozinių plokštelių rasta daugiau: jų galimybė turėti bent vieną aterosklerozinę plokštelę buvo apie 1,4 kartus didesnė nei moterų be MS (95 % pasiklovimo intervalas 1,097; 1,796 ir statistiškai reikšmingas skirtumas $p = 0,008$).

Literatūros duomenys apie MS įtaką skirtingoms lytims yra gana prieštaringi. Viename paskutiniųjų SardiNIA tyrimų [29], apėmusiame 6148 tiriamuosius nuo 35 iki 65 metų, nustatyta, kad MS vienodai veikia vyrų ir moterų arterijų funkciją. Tuo tarpu kiti autoriai įrodinėja, kad MS turi didesnę įtaką moterų arterijų kitimams [285-288]. Taivano bendros populiacijos tyrimo [331] rezultatai parodė, kad moterims, sergančioms MS, dažniau nei vyrams su MS randamas didesnis miego arterijos intimos medijos storis. B. Igleseeder ir bendraautoriai [314] ištyrę 1001 vyrą ir 587 moteris pastebėjo, kad MS buvo labiau susijęs su ankstyva moterų nei vyrų. R. Kawamoto ir bendraautoriai [313] ištyrę 388 vyrus ir 480 moterų nustatė, kad MS ankstyvą aterosklerozę sukelia tik moterims. Atlikti epidemiologiniai tyrimai parodė, kad aterosklerozinių plokštelių dažniau turi vyrai nei moterys [32, 33]. J.P. Empana ir bendraautoriai [317] ištyrę vyresnio amžiaus 2124 vyrus ir 3461 moterį nustatė nepriklausomą ryšį tarp MS ir miego arterijų aterosklerozinių plokštelių, tačiau nerado skirtumo tarp lyčių (RR 1,34, 95 % PI 1.01–1.78 vyrams; RR 1,32, 95 % PI 1.06–1.66 moterims) [317]. Mūsų darbo rezultatai prieštarauja minėtiems tyrimams. Išanalizavę gautus rezultatus nustatėme, kad metaboliniu sindromu sergančios moterys aterosklerozinių plokštelių turėjo daugiau, nes buvo dešimtmečiu vyresnės nei vyrai, nors pradiniai ateroskleroziniai pakitimai nesiskyrė. Šiuos prieštaringus rezultatus iš dalies galima paaiškinti tuo, kad intimos medijos sluoksnio storėjimas ir aterosklerozinės plokštelės atspindi skirtingas aterosklerozės progresavimo stadijas ir yra skirtingos histologinės struktūros. Miego arterijų intimos medijos sluoksnio storis ir miego arterijų aterosklerozinės plokštelės yra susiję su besimptomė aterosklerozė, smegenų išemija ir išemine širdies liga, tačiau patofiziologinės savybės, natūrali

kraujagyslinių įvykių prognozavimas šioms būsenoms skiriasi [318-322]. Intimos medijos sluoksnio pastorėjimas – tai ankstyva aterosklerozės stadija, kurią labiausiai lemia lipidų kaupimasis ir arterinis kraujo spaudimas [323, 324], o aterosklerozinių plokštelių atsiradimas yra susijęs su uždegimu, oksidacija ir endotelio disfunkcija, ir yra jau vėlyvesnis aterosklerozės vystymosi tarpsnis [325, 326].

5.1.1 Širdies bei kraujagyslių rizikos veiksnių, metabolinio sindromo ryšys su kairio skilvelio miokardo masės indeksu

Kairiojo skilvelio hipertrofija siejama su padidėjusia miokardo infarkto, insulto ir didesne mirties rizika. Dauguma tyrėjų savo darbuose įrodė, kad MS padidina kairiojo skilvelio miokardo masę [332]. A. M Grandi ir bendraautoriai [333] nustatė, kad KS masė ir santykinis sienelės storis buvo reikšmingai padidėję sergančiųjų MS grupėje, lyginant su kontroline grupe, nors KS matmenys abiejose grupėse buvo panašūs. Vėliau tai patvirtino G. Mule ir bendraautoriai [334], kurie įrodė, kad sergant hipertenzija MS didina organų taikinių pažeidimą. Jie taip pat pastebėjo, kad sergančiųjų MS ir hipertenzija KS masė yra didesnė, sienelės storesnės, nei sergančiųjų tik hipertenzija be MS [334]. J. Sundstrom ir bendraautoriai [335] populiaciniame tyrime aptiko statistiškai patikimą ir nuo arterinės hipertenzijos nepriklausomą koreliaciją tarp MS ir kairiojo skilvelio masės bei santykinio sienelės storio. Tik keliuose ankstesniuose tyrimuose, nagrinėjusiuose MS poveikį KS masei, analizė atlikta atsižvelgiant į lytį, t.y. atskirai vyrams ir moterims. Šių tyrimų rezultatai gana prieštaringi. G. Schillaci ir bendraautoriai [336] nustatė, kad MS darė didesnę poveikį moterų KS hipertrofijai ir funkcijai. Mūsų rezultatai patvirtina kitą hipotezę, kad MS yra susijęs su KS hipertrofija tiek moterims, tiek vyrams. Atlikta analizė parodė, kad sergantieji MS nepriklausomai nuo lyties turėjo didesnę kairiojo skilvelio miokardo masės indeksą nei nesergantieji MS. Didėjant MS rizikos veiksnių skaičiui abiejų lyčių tiriamiesiems didėjo ir KS miokardo masės indeksas.

LIFE (angl. *Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension*) tyrime [332] buvo tirti hipertenzija sergantys pacientai, kurių EKG rodė KS hipertrofiją. Nustatyta, kad metabolinis sindromas gerai prognozuoja širdies ir kraujagyslių sutrikimus. LIFE tyrimo dalyviai buvo priskirti didelei ŠKL rizikos

turėjo vidutinio sunkumo hipertenziją ir organų taikinių pažeidimą (KS hipertrofija). Be to, LIFE tyrime [332] metabolinis sindromas buvo nustatytas remiantis modifikuotais ATP III kriterijais, taip, kaip ir mūsų tyrime. 2004–2009 metais vykdytas Stiprios širdies tyrimas (angl. *Strong Heart Study*) [337] tyrimas patvirtino LIFE tyrimo duomenis ir dar kartą įrodė, kad metabolinis sindromas yra susijęs su organų taikinių pažeidimais, tarp jų – kairio skilvelio hipertrofija ir arterijų pažeidimu. Šis tyrimas papildomai nustatė, kad skirtingų etninių grupių asmenys turi skirtingai pasireiškiančius ŠKL rizikos veiksnius [337]. C. L. Davis ir bendraautorai [338] pastebėjo, kad KS hipertrofijos ir metabolinio sindromo ryšys atsiranda dar jaunystėje. Šio tyrimo autoriai išklė hipotezę, kad padidėjusi KS masė yra svarbi atsparumo insulinui sindromo atsiradimui, kuris kartu su metaboliniu sindromu ir subklinicine ŠKL gali lemti daug didesnę KVL įvykių dažnį. Šią hipotezę patvirtino daugelis klinikinių ir epidemiologinių tyrimų [339, 340]. Mokslininkai mano, kad kairiojo skilvelio hipertrofija yra susijusi ne tik su atsparumu insulinui, bet ir su su endotelio disfunkcija, uždegiminių citokinų ir hemodinamai svarbių uždegimo žymenų koncentracijos padidėjimu [341].

5.2. Širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnių ir metabolinio sindromo įtaka arterijų standumui, sienelės storėjimui, aterosklerozinių plokštelių atsiradimui

Keliuose ankstesniuose tyrimuose nustatyta nepriklausoma sąsaja tarp aortos standumo ir MS sergantiems hipertenzija, tačiau negydytiems pacientams [339]. Tuo tarpu arterine hipertenzija sergančių ligonių tarpe tik moterys su MS turėjo nepriklausomą ryšį su aortos PBG [286]. Panašūs lyčių skirtumai pastebėti ir ištyrus jauno amžiaus suaugusiuosius su MS [288]. Ar MS pats savaime veikia arterijų standumą, ar per jį sudarančius rizikos veiksnius, taip pat nėra iki galo aišku. Mūsų tyrime moterims ir vyrams metabolinis sindromas nedarė tiesioginės įtakos pulsinei bangos greičiui, intimos medijos storiui ir kairiojo skilvelio hipertrofijai. Tiek vyrams, tiek ir moterims šių parametų kitimus daugiausia lėmė amžius, vidutinis arterinis kraujo spaudimas ir liemens apimtis. Kraujo spaudimas yra labai stiprus rizikos veiksnys, lemiantis arterijų pažeidimus ir KS hipertrofiją. Mūsų tyrime ligoniai su MS turėjo didesnę tiek sistolinę, tiek diastolinę kraujo spaudimą, lyginant su tiriamaisiais be MS, ir tuo mes iš dalies galime paaiškinti

sergančiųjų MS arterijų standumo padidėjimą. Apžvelgę literatūros duomenis, kuriuose nagrinėjamas ryšys tarp arterijų standumo, MS ir arterinio kraujo spaudimo, matome, kad vieningos nuomonės nėra. Spauldoje paskelbtų autorių rezultatai yra gana prieštaringi: Vieni autoriai teigia, kad MS veikia arterijų standumą per kraujo spaudimo padidėjimą [289], kiti – kad MS įtaka yra nepriklausoma [15, 18]. Tačiau, tiek mūsų, tiek kitų mokslininkų duomenimis, be kraujo spaudimo, arterijas pažeidžia ir nutukimas [287]. Arterijų standumą lemia du pagrindiniai komponentai: pasyvusis, priklausantis nuo sienelės kolageninių ir elastinių skaidulų kiekio, ir aktyvusis komponentas, priklausantis nuo lygiųjų raumenų tonuso [290]. Manoma, kad nutukusių asmenų arterijų standumą gali lemti padidėjęs arterijų lygiųjų raumenų tonusas. Lygiųjų raumenų tonusą reguliuoja autonominė nervų sistema, kraujyje cirkuliuojantys mediatoriai ir endotelio išskiriamos vazoaktyviosios medžiagos [301]. Nepriklausomai nuo nutukimo ar padidėjusio arterinio kraujo spaudimo, kaip atskirų medžiagų apykaitos komponentų, vaidmens, arterijų standėjimą galima paaiškinti dar ir kitais papildomais patofiziologiniais mechanizmais. Žinoma, kad metabolinis sindromas yra susijęs su uždegimu, kuriam būdinga sutrikusi fibrinolizė ir endotelio disfunkcija [300]. Tai turi neigiamos įtakos kraujagyslių funkcijai ir struktūrai. Endotelio disfunkcija gali sukelti funkcinį stambių arterijų standumo padidėjimą, nes sumažėjęs azoto oksido išskyrimas iš endotelio ląstelių bei padidėjęs tokių vazokonstriktorių, kaip endotelinas-1, aktyvumas neigiamai veikia kraujagyslių lygiųjų raumenų tonusą [300, 301]. Be to, dėl endotelio disfunkcijos gali intensyvėti lygiųjų raumenų ląstelių proliferacija ir kai kurių struktūrinių baltymų, pvz., kolageno, sintezė. Nedidelis uždegimas pažeidžia endotelio funkciją ir taip skatina arterijų standėjimą [298, 299].

Intimos medijos padidėjęs storis yra ankstyvas aterosklerozės vystymosi žymuo, kuris gerai koreliuoja su širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksniais, aterosklerozės išplitimu. Intimos medijos storį labiausiai veikia lipidų kaupimasis ir arterinis kraujo spaudimas [323, 324], o aterosklerozinių plokštelių atsiradimas yra susijęs su uždegimu, oksidacija ir endotelio disfunkcija [325, 326]. Savo atliktame tyrime mes nustatėme, kad MS sergančių moterų IMS didina amžius ir liemens apimtis, o vyrų – amžius, arterinis kraujo spaudimas ir C reaktyvusis baltymas. Tuo tarpu aterosklerozinių plokštelių atsiradimas buvo susijęs su

amžiumi, rūkymu ir MTL-cholesterolio. Nors daugelio ankstesnių epidemiologinių tyrimų rezultatai parodė, kad MS yra susijęs su pradine ateroskleroze ir yra nepriklausomas miego arterijos aterosklerozės rizikos veiksnys [318-322], mums nepavyko to įrodyti.

5.2.1. Širdies ir kraujagyslių rizikos veiksnių įtaka arterijos sienelės parametrų ir kairiojo skilvelio miokardo masės indekso kitimams

Esant metaboliniam sindromui (ar tik atskiriems jo požymiams), standesnės arterijos yra susijusios ne tik su padidėjusiu kraujospūdžiu. Jos taip pat yra siejamos su centriniu nutukimu ir padidėjusia glikemija nevalgius, kiek mažiau – su dislipidemija. Daugumos įvairių šalių tyrėjų skelbti rezultatai byloja, kad šių trijų požymių derinys yra dažniausias, ir yra susijęs su didžiausiu mirtingumu [267]. Lygindami savo pastebėjimus su šių tyrėjų išvadomis taip pat galime patvirtinti, kad mūsų tyrime pulsinės bangos greitis abiejų lyčių asmenims siejasi ne tik su kraujo spaudimu ir širdies susitraukimų dažniu, bet ir su centriniu nutukimu. Atsparumas insulinui paprastai atsiranda anksčiau, dar prieš išsivystant 2 tipo cukriniam diabetui, ir dažnai yra lydimas kelių metaboliniam sindromui būdingų rizikos veiksnių. Neseniai atlikti tyrimai išklė prielaidą, kad padidėjęs arterijų standumas gali būti dar vienas atsparumo insulinui požymis [265]. Fiziologinė insulino koncentracija pasižymi staigiu kraujagysles plečiančiu poveikiu, dėl kurio smarkiau išsiplėčia arterijos. Tačiau šis teigiamas insulino poveikis priklauso nuo viso organizmo gliukozės pasisavinimo ir yra slopinamas, esant atsparumui insulinui [265]. Tyrimuose, kuriuose buvo tirtas ilgalaikis atsparumo insulinui poveikis sveikų asmenų arterijų standumui, aptiktas teigiamas ryšys tarp nuo insulino priklausomo gliukozės įsisavinimo ir arterijų gebėjimo išsiplėsti [266]. Tačiau šis poveikis pasireiškė tik šlaunies arterijoje ir buvo labiau išreikštas moterims. Tuo tarpu kiti atlikti tyrimai parodė, kad sergant arterine hipertenzija atsparumas insulinui dar labiau skatina arterijų standumo didėjimą [270, 271]. Pabrėžtina, kad tyrimų, nagrinėjusių hipertenzijos bei hiperglikemijos atskirą ir bendrą poveikį arterijų standumui, duomenimis, arterijų standumas greičiau progresavo tiems asmenims, kurie turėjo abu šiuos rizikos veiksnius, nei tiems, kuriems buvo nustatytas tik vienas iš jų [272]. Svarbiausia tai, kad ligonių, kuriems sinergistiškai veikė abu šie veiksniai, arterijų standėjimo greitis buvo

tris kartus didesnis nei tų, kuriems buvo rastas tik padidėjęs kraujospūdis arba tik hiperglikemija. Taigi panašu, kad atsparumas insulinui, nepriklausomai nuo kraujospūdžio, prisideda ir prie sveikų žmonių arterijų standumo didėjimo.

Padidėjęs širdies susitraukimų dažnis tiek vyrams, tiek moterims padidina tikimybę turėti padidėjusį PBG [330]. Mūsų tyrime taip pat nustatytas tiesioginis ryšys tarp PBG ir širdies susitraukimų dažnio, nors šios sąsajos patofiziologinis mechanizmas išlieka neaiškus. Padidėjęs širdies susitraukimų dažnis ir padidėjęs arterijų standumas – tai svarbūs ŠKL rizikos veiksniai, kurie susiję su didesniu sergamumu ir mirštamumu nuo širdies ir kraujagyslių ligų.

Priešingai, nei anksčiau atliktuose tyrimuose, mes į kintamųjų modelį greta kitų ŠKL rizikos veiksnių įtraukę rūkymą, neradome ryšio tarp rūkymo, kuris yra gana svarbus širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnys, ir arterijų standumo. Ankstesni tyrimai nustatė nuoseklų, greitą (per kelias minutes) arterijų standumo padidėjimą parūkius, tačiau paskelbti darbu, vertinančių nuolatinio ilgalaikio rūkymo įtaką arterijų standumui, rezultatai yra gana prieštaringi [342].

Atliktų tyrimų duomenimis, intimos medijos storio padidėjimas – tai ankstyva aterosklerozės stadija, kurią labiausiai lemia lipidų kaupimasis ir arterinis kraujo spaudimas [323, 234]. K. Mizia-Stecki ir bendraautoriai [343] savo atliktame tyrime pastebėjo, kad intimos medijos storis labiausiai susijęs su amžiumi, serumo lipidais ir nutukimu. Kita vertus, teigiama koreliacija tarp serumo lipidų koncentracijos ir IMS gauta visų amžiaus grupių asmenims [306]. Pasak kai kurių autorių, žemesnės IMS vertės (tarp 600 ir 900 μm) daugiausia sudaro vidinis kraujagyslių spaudimas ir kraujo srovė, kuriuos lemia šlytis ir vidinis spaudimas [344]. Todėl jaunų asmenų IMS vertės labiau atspindi hemodinamikos pusiausvyrą, veikiamą klasikinių ŠKL rizikos veiksnių, bet ne struktūrinius aterosklerozinius pažeidimus. Kita vertus, mažos IMS vertės gerai koreliuoja su elastingumo parametrais, kurie atspindi struktūrinius kraujagyslių kitimus [305]. Lygindami mūsų rezultatus su šių tyrėjų išvadomis pastebėjome, kad MS sergantiems vyrams ir moterims ŠKL rizikos veiksnių įtaka IMS gana skirtinga: moterų IMS daugiausia veikia centrinis nutukimas, vyrų – arterinis kraujo spaudimas ir C reaktyvusis baltymas. Mūsų tyrime toks skirtumas nėra

atsitiktinis, nes skiriasi tirtų vyrų ir moterų amžius, su kuriuo IMS labiausiai ir yra susijęs. Tirti vyrai yra jaunesni, todėl jų storesnį IMS labiau apsprendžia tik hemodinaminiai ir uždegiminiai rodikliai – padidėjęs kraujo spaudimas ir C reaktyvusis baltymas (jo koncentracijos padidėjimas taip pat susijęs su aterosklerozės atsiradimu, progresavimu ir dažnesniais KVL įvykiais, būdingais sergantiesiems MS). Tuo tarpu moterys su MS yra vyresnės ir jų IMS siejasi su centriniu nutukimu, kuris apima kelis aterosklerozę skatinančius rizikos veiksnius: atsparumą insulinui, dislipidemiją, hipertenziją ir uždegimą.

Echokardiografiniu tyrimu nustatyta kairiojo skilvelio hipertrofija (KSH) yra susijusi su padidėjusia širdies ir kraujagyslių ligų rizika bei didesniu mirtingumu. Tradiciškai arterinė hipertenzija yra laikoma svarbiausiu veiksnium, lemiančiu kairiojo skilvelio hipertrofijos vystymąsi, tačiau atliktų tyrimų duomenimis, kraujospūdžio svyravimas 24 valandų laikotarpiu paaiškina tik nuo 25 % iki 30 % kairiojo skilvelio masės įvairovės [332]. Taigi, esama ir kitų veiksnių, kurie lemia KSH atsiradimą bei progresavimą. Iš epidemiologinių tyrimų žinoma, kad širdies ir kraujagyslių rizikos veiksniai, tokie kaip hipertenzija, gliukozės netoleravimas, hiperinsulinemija, dislipidemija ir nutukimas dažnai nustatomi tam pačiam asmeniui [224]. Todėl mokslininkams ir kilo idėja ieškoti sąsajų tarp metabolinio sindromo, su juo susijusio atsparumo insulinui ir KSH. Keletas tyrėjų aptiko ryšį tarp atsparumo insulinui ir KS hipertrofijos [333, 334]. Šiuose tyrimuose nustatyta, kad atsparumas insulinui buvo labiau susijęs su storesnėmis kairiojo skilvelio sienelėmis, nei su KS hipertrofija. Taip pat pastebėta, kad gliukozės tolerancijos sutrikimas, nustatytas atlikus gliukozės tolerancijos testą, buvo susijęs su padidėjusiu kairiojo skilvelio laisvosios sienelės storiumu.

Mūsų tyrimo, kuriame KS masė buvo indeksuojama pagal kūno paviršiaus plotą (normalizavimas, kuris sumažina nutukimo poveikį, nes kūno svoris yra įtrauktas į skaičiavimus), analizės rezultatai parodė, kad abiejų lyčių KS miokardo masės indekso padidėjimui įtakos turėjo metaboliniai rizikos veiksniai (liemens apimtis ir trigliceridų koncentracija). Ši išvada iš dalies patvirtina hipotezę, kad nutukimas sukaupia kitų rizikos veiksnių – hipercholesterolemijos, atsparumo insulinui ir lėtinio uždegimo – poveikį. Nors mūsų tyrime pastebėta, kad metabolinis sindromas yra susijęs su nedideliu laipsnio uždegimu, išmatuotu kaip

didelio jautrumo C reaktyvusis baltymas, tačiau nepriklausomo ryšio tarp didelio jautrumo C reaktyviojo baltymo ir KS hipertrofijos (matuotos kaip KSMMI) negauta.

Literatūroje aprašoma sisteminio uždegimo ir KS hipertrofijos tarpusavio sąveika, kaip vienas iš aterosklerozės atsiradimo, vystymosi ir progresavimo mechanizmų [345]. Miokardo įtempimas ir kairiojo skilvelio perkrova lemia citokinų gamybą ir padidina uždegimo žymenų kiekį kraujyje [349]. Naujausi nedidelės apimties tyrimai parodė, kad hemodinamikos perkrova ir miokardo įtempimas sukelia naujai atsirandančią TNF α ir NR ir baltymų ekspresiją širdyje [346]. Mokslininkai teigia, kad hemodinaminio slėgio perkrovos dydis koreliuoja su citokinų lygiu – lėtinė slėgio perkrova yra paskata citokinų gamybai [346- 352]. Daugelio skersinio pjūvio tyrimų autorių [346-352] teigia, kad nežymus sisteminis uždegimas gali rodyti prasidedančią kairiojo skilvelio hipertrofiją. Tačiau tai daugiau spėjimai, nes priežastinius ryšius tiksliau atspindi linijiniu būdu (angl. *longitudinal*) atlikti tyrimai. Keliuose didelės apimties skersinio pjūvio tyrimuose, kuriuose atlikta daugialypė statistinė analizė ir grupės koreguotos pagal širdies ir kraujagyslių rizikos veiksnius ir KMI, kaip ir mūsų atliktame tyrime, nerasta ryšio tarp padidėjusios C reaktyviojo baltymo koncentracijos ir kairiojo skilvelio hipertrofijos [351, 352].

Apibendrinami galime teigti, kad esant kairiojo skilvelio hipertrofijai mažo laipsnio sisteminis uždegimas atsiranda dėl hemodinaminių apkrovų, kurios yra tiesiogiai susijusios su hipertenzine būkle ir kitais kartu esančiais rizikos veiksniais, pavyzdžiui, nutukimu ar diabetu. Mūsų tyrimo duomenys papildo šias turimas žinias: kairiojo skilvelio hipertrofija buvo susijusi su padidėjusiu vidutiniu kraujo spaudimu ir kitomis uždegimą skatinančiomis būklėmis, pavyzdžiui, centrinio tipo nutukimu.

Pagrindinis mūsų tyrimo apribojimas yra tas, kad mes atlikome tik vieną C reaktyviojo baltymo koncentracijos matavimą, nes CRB koncentracijos kintamumas laiko atžvilgiu gali sietis pradine kairiojo skilvelio hipertrofija. Taip pat savo tyrime mes nevertinome kairiojo skilvelio diastolinės funkcijos, kurios pradiniai sutrikimai atsiranda anksčiau nei išsivysto kairiojo skilvelio hipertrofija.

5.3. Širdies ir kraujagyslių rizikos veiksnių, sudarančių metabolinį sindromą, skaičiaus įtaka arterijų struktūrai ir funkcijai

Ryšys tarp metabolinį sindromą sudarančių rizikos veiksnių skaičiaus ir arterijų standumo, IMS bei KS miokardo masės indekso buvo tirtas anksčiau vidutinio amžiaus ir vyresniems [10–12, 23, 24, 30–32], tačiau neanalizuotas atskirų lyčių asmenims. Mūsų tyrime atlikta skirtingų lyčių analizė parodė, kad širdies ir kraujagyslių rizikos veiksnių, sudarančių metabolinį sindromą, skaičius daro skirtingą įtaką vyrų ir moterų arterijų struktūrai ir funkcijai. Patikimai įrodėme, kad tiek vyrams, tiek moterims šlaunies-miego arterijų pulsinės bangos greitis ir kairiojo skilvelio miokardo masės indeksas tiesiogiai priklauso nuo širdies ir kraujagyslių rizikos veiksnių skaičiaus, tačiau intimos medijos storio didėjimas tik moterims, bet ne vyrams siejosi su didėjančiu širdies ir kraujagyslių rizikos veiksnių skaičiumi. Aterosklerozinių plokštelių skaičius taip pat nekito didėjant MS sudarančių rizikos veiksnių skaičiui.

Vertindami mūsų bei ankstesnių darbų rezultatus galime apibendrinti, kad didėjant MS rizikos veiksnių skaičiui ne visada didėja ir KVL įvykių tikimybė. Kokiais būdais arterijų standumas didėja esant metaboliniam sindromui, nėra tiksliai žinoma, tačiau galima galvoti, kad MS poveikį dažniausiai lemia jo patofiziologija, pvz., endotelio disfunkcijos atsiradimas (sumažėja atsakas į azoto oksidą), uždegiminis atsakas (padaugėja citokinų), suaktyvėjusi simpatinės nervų sistemos veikla [153], renino ir angiotenzino sistemos aktyvavimasis ir hiperdinaminė apytaka [148]. Šie tarpusavyje susiję sutrikimai pakeičia kraujagyslių tonusą, skatina kolageno sintezę, lygiųjų raumenų ląstelių hiperplaziją ir hipertrofiją ir taip didina arterijų standumą [277]. Neatmetame ir kitos hipotezės, kad pagrindiniai MS patofiziologiniai mechanizmai –atsparumas insulinui ir hiperinsulinemija – yra svarbūs veiksniai, skatinantys oksidacinį stresą. Įrodinėjama, kad oksidacinis stresas lemia ankstyvesnį senėjimą, skatina degeneracines ligas ir ankstyvą ŠKL atsiradimą [160].

5.4. MS reikšmė arterijos sienelės parametrų padidėjimo prognozei

Daugelio įvairių šalių (Suomijos, Jungtinių Amerikos Valstijų, Japonijos ir kt.) tyrėjai teigia, kad skirtingų lyčių asmenims metabolinis sindromas lemia skirtingą sergamumą ŠKL [58-61]. Viename dažniausiai cituojamų tyrimų, Kuopio

išeminės širdies ligos rizikos veiksnių tyrime, kuriame Suomijos vyrai be pradinių KŠL požymių buvo stebimi 11 metų, nustatyta, kad vyrai su MS 3–4 kartus dažniau miršta nuo KŠL ir 2,6–3 kartus dažniau – nuo ŠKL [318]. Aterosklerozės rizikos visuomenėje tyrime (ARIC), apėmusiame ir tautines mažumas, taip pat nustatyta, kad atsiradus metaboliniam sindromui KŠL rizika padidėja 1,5 karto vyrams ir 2 kartus moterims [303]. Pagal Framinghamo tyrimo duomenis, atmetus santykinę amžiaus įtaką, vyrams su MS apskaičiuota ŠKL rizika buvo 2,88, KŠL – 2,54 karto didesnė nei vyrams be MS. Atitinkamai, moterims su MS šiek tiek mažesnė, ŠKL rizika -2,25 ir KŠL rizika 1,54 kartus didesnė nei neturint MS [240].

Savo tyrime nuo metabolinio sindromo priklausomą didesnę ŠKL riziką mes siejome su kraujagyslių pažeidimu, kuris atspindi organų taikinių pažeidimą ir daugelio autorių duomenimis sietinas su KVL įvykiais. Padidėjęs aortos standumas yra nepriklausomas ŠKL ir net bendro mirtingumo rodiklis vyresniems asmenims [15], sergantiems hipertenzija [13, 14], inkstų funkcijos [9] ar gliukozės apykaitos [11] sutrikimais. T. Willum-Hansen ir bendraautoriai, tyrinėję bendrąją Danijos populiaciją nustatė, kad aortos pulsinės bangos greitis yra nepriklausomas rodiklis, prognozuojantis mirtinus ir nemirtinus KVL įvykius [353].

Mūsų tyrime sergantiems metaboliniu sindromu nustatytas didesnis širdies ir kraujagyslių pažeidimo rizikos laipsnis, vertinamas pagal 2007 metų Europos hipertenzijos draugijos rekomenduojamas [327] normas. Vyrams rasta 2,4 karto didesnė kairiojo skilvelio hipertrofijos ir 4,9 karto – intimos medijos pastorėjimo tikimybė. Tuo tarpu moterims metabolinis sindromas nedarė įtakos intimos medijos storio padidėjimo rizikai, bet akivaizdžiai 1,83 karto padidino kairiojo skilvelio hipertrofijos ir 1,4 karto – aterosklerozinių plokštelių atsiradimo tikimybę. Ši analizė atskleidė, kad lyginant dvi didelės rizikos grupes, sergantieji metaboliniu sindromu vis tik turi blogesnę prognozę. Mūsų rezultatas papildė A.M. McNeil ir bendraautorių [233] tyrimo rezultatus, kuriame jie nustatė, kad sergantiems MS vyresnio amžiaus žmonėms, kurių amžiaus vidurkis buvo 72 metai, tikimybė susirgti ŠKL buvo 20–30% didesnė, nei tiems, kurie neturėjo MS. Priešingai, Pravastatino perspektyvinis vyresnio amžiaus asmenų rizikos tyrimas (Prosper) neįrodė, kad MS susijęs su padidėjusia ŠKL rizika [236].

Kita vertus tolesnis mūsų ligonių sekimas padės galutinai atsakyti į šį klausimą.

Mūsų tyrime apskaičiuotas širdies ir kraujagyslių pažeidimų rizikos laipsnis sergantiems metaboliniu sindromu vyrams ir moterims buvo skirtingas. Vyrų rizikos laipsnis buvo didesnis nei moterų. Tai neatitinka kitų mokslininkų padarytas išvadas [285, 278, 314]. Kita vertus, vertinant moterų pulsinės bangos greičio ir miego arterijos intimos medijos storio pažeidimo rizikos laipsnį negalime pateikti nediskutuotinių teiginių, nes dauguma mūsų tirtųjų moterų tuo metu dar turėjo apsauginį estrogenų poveikį [286] arba buvo ankstyvoje menopauzėje.

5.5. Metabolinio sindromo įtaka centrinių ir periferinių arterijų standumo parametrams

Veikiant arterijas širdies ir kraujagyslių rizikos veiksniams, tarp jų ir MS rizikos veiksniams, šie kraujagyslių sienelės pokyčiai pirmiau atsiranda aortoje nei kitose arterijose [278]. Kadangi arterijų standumą vertiname trimis būdais, galėjome nustatyti tiek centrinių, tiek ir periferinių arterijų funkcijos sutrikimus. Tai pat darėme prielaidą, kad MS gali turėti skirtingą poveikį vyrų ir moterų centrinių ir periferinių arterijų struktūrai ir funkcijai, nes MS geriau prognozuoja CD, o esant CD dažnai vystosi mikrovaskulinės komplikacijos.

Beveik visuose tyrimuose, nagrinėjusiuose prognostinę arterijų standumo vertę nuspėjant KVL įvykius, vertintas elastinių arterijų segmentų ar sričių standumas (t.y. aortos pulso bangos greitis ir miego arterijų gebėjimas išsitempti) [13, 14]. Iki galo nėra žinoma, ar prognostinę vertę turi raumeninių (periferinių) arterijų segmentų arba sričių standumas. Keliuose tyrimuose nustatyta, kad centrinių, bet ne periferinių arterijų standumas yra nepriklausomas mirties rizikos veiksnys hemodialize gydomiems [9], išemine širdies liga ir II tipo cukriniu diabetu sergantiems ligoniams [11, 25]. Nepaisant to, periferinių arterijų standumas gali būti svarbus klinikinėje praktikoje: įrodytas jo ryšys su periferinių arterijų liga [354], kuri yra laikoma svarbiu prognostiniu rodikliu [355].

Mes nenustatėme skirtumo tarp tirtų pacientų vertindami periferinių arterijų pulsinės bangos greitį, matuotą tarp stipinės ir miego arterijų. Įdomu, kad šis

pulsinės bangos greitis bėgant metams nekito ir tarp tirtųjų ligonių grupių nesiskyrė. Tuo tarpu mes aptikome greitesnę aortos sienelės standėjimą (matuotą kaip šlaunies miego arterijos pulsinės bangos greitis) MS sergantiems pacientams.

Vertindami skirtingose arterijose atliktą arterijų standumo rodiklių analizę galime teigti, kad atsiradus MS statistiškai patikimai padidėjo centrinių arterijų standumas, o tuo tarpu periferinių arterijų funkcija išliko mažai pakitusi. Šie gauti mūsų tyrimo rezultatai neprieštarauja kitų tyrėjų padarytomis išvadoms [273, 274]. Didėjant amžiui dėl nuolatinio širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnių poveikio stambiųjų arterijų sienelių elastinės savybės keičiasi ir silpnėja adaptaciniai arterijų pulsinės bangos judrumo mechanizmai. Visa tai skatina struktūrinių pakitimų progresavimą arterijų sienelėse [291, 294]. Stambiosiose arterijose padaugėja kolageno, medija kalkėja, elastinė membrana praranda savo elastingumą, ji įtrūksta ir prasideda lygiųjų raumenų ląstelių migracija į pažeidimo zoną [294]. Įdomu, kad širdies ir kraujagyslių rizikos veiksniai ir ypač jų deriniai struktūrinių ir funkcinų pakitimų progresavimą visų pirma skatina aortoje. Vėliau panašių pakitimų atsiranda ir kitose stambiosiose periferinėse arterijose (miego, šlaunies ir kt.). Be to, nereikėtų užmiršti ir kitų mechanizmų, galinčių pagreitinti aortos sienelių senėjimą. Tai renino ir angiotenzino sistemos aktyvumas, kuris sergant MS itin padidėja [147 -150]. Būtent šios sistemos padidėjęs aktyvumas per humoralinius veiksnius lemia metaloproteinazių aktyvumą bei citokinų išsiskyrimą iš riebalinių ląstelių. Be to, baltyminės matricos glikolizacijos sutrikimai dėl gliukozės apykaitos pakitimų padidina neigiamą MS poveikį stambiųjų arterijų struktūrai ir funkcijai [291].

Endotelio disfunkcija gali sukelti funkcinį stambiųjų arterijų standėjimą, nes sumažėjusi azoto oksido gamyba bei padidėjęs tokių vazokonstriktorių, kaip endotelinas-1, aktyvumas endotelyje neigiamai veikia kraujagyslių lygiųjų raumenų tonusą [301]. Be to, dėl endotelio disfunkcijos gali sustiprėti lygiųjų raumenų ląstelių vešėjimas ir struktūrinių baltymų, tokių, kaip kolagenas, sintezė. Nežymus uždegimas žeidžia endotelio funkciją ir taip skatina arterijų standėjimą [302].

IŠVADOS

1. Sergantiems metaboliniu sindromu nepriklausomai nuo lyties ir amžiaus rastas didesnis intimos medijos storis, šlaunies-miego arterijų pulsinės bangos greitis ir kairiojo skilvelio miokardo masės indeksas. Miego arterijoje aterosklerozinių plokštelių daugiau nustatyta tik moterims.
2. Širdies ir kraujagyslių pažeidimų rizika sergantiems metaboliniu sindromu vyrams ir moterims yra skirtinga. Vyrams su MS yra 2,14 karto didesnė kairiojo skilvelio hipertrofijos ir 4,9 karto – intimos medijos sustorėjimo tikimybė. Moterims metabolinis sindromas nesukelia intimos medijos storio padidėjimo rizikos, bet akivaizdžiai (1,83 karto) padidina kairiojo skilvelio hipertrofijos ir 1,4 karto – aterosklerozinių plokštelių atsiradimo tikimybę.
3. Moterims ir vyrams metabolinis sindromas nedaro tiesioginės įtakos pulsinės bangos greičiui, intimos medijos storiui, kairiojo skilvelio hipertrofijos ir aterosklerozinių plokštelių atsiradimui. Šių parametrų kitimus daugiausia lemia tradiciniai širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksniai.
4. Šlaunies-miego arterijų pulsinės bangos greitis, kairiojo skilvelio miokardo masės indeksas tiek vyrams, tiek moterims tiesiogiai priklauso nuo metabolinį sindromą sudarančių širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnių skaičiaus. Tuo tarpu intimos medijos storio didėjimas tik moterims siejamas su didėjančiu rizikos veiksnių skaičiumi.
5. Metabolinis sindromas skirtingai veikia centrines ir periferines arterijas. Nepriklausomai nuo lyties jis padidina centrinių arterijų pulsinės bangos greitį, tačiau neveikia periferinių arterijų hemodinamikos.
6. Pulsinės bangos greičio apskaičiavimo algoritmas priklauso nuo lyties, amžiaus, širdies susitraukimų dažnio, vidutinio kraujo spaudimo ir juosmens apimties.

PRAKTINIS PRITAIKYMAS

Nustatyti svarbiausi vyrų ir moterų arterijų sienelės struktūros ir funkcijos parametrai, kuriuos veikia metabolinis sindromas.

Nustatytos sergančiųjų MS pulsinės bangos greičio norminės ribos ir pagal lytį, amžių, širdies susitraukimų dažnį, vidutinį kraujo spaudimą ir juosmens apimtį sudarytas PBG apskaičiavimo algoritmas, kurio pagalba bus galima vertinti kraujagyslių standumo pakitimus.

Įvertinta moterų ir vyrų MS rizika arterijų struktūros ir funkcijos kitimams bei kairiojo skilvelio hipertrofijai.

Sukurta ir įdiegta į klinikinę praktiką sergančiųjų metaboliniu sindromu kompiuterinė apskaitos ir stebėjimo sistema, leidžianti vertinti esamą ir būsimą ligos eigą bei vykdyti savalaikę širdies ir kraujagyslių ligų prevenciją.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, Dallongeville J, Backer GD, Ebrahim S et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive Summary. *European heart J.* 2007; 2375-2414.
2. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA.* 2002;288: 2709–2716.
3. Lorenzo C, Williams K, Hunt KJ, Haffner SM. The National Cholesterol Education Program—Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation, and World Health Organization definitions of the metabolic syndrome as predictors of incident cardiovascular disease and diabetes. *Diabetes Care.* 2007; 30:8–1.
4. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, Taskinen MR, Groop L. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care.* 2001; 24:683–689.
5. Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008; 28:629–636.
6. Baker JL, Olsen LW, Sorensen TI. Childhood body-mass index and the risk of coronary heart disease in adulthood. *N Engl J. Med* 2007;357:2329–2337.
7. Iglseider B, Cip P, Malaimare L, Ladurner G, Paulweber B. The metabolic syndrome is a stronger risk factor for early carotid atherosclerosis in women than in men. *Stroke.* 2005; 36: 1212–7.
8. Safar ME, Thomas F, Blacher J, Nzietchueng R, Bureau JM, Pannier B, Benetos A. Metabolic syndrome and age-related progression of aortic stiffness. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:72–75.
9. Blacher J, Safar ME, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Aortic pulse wave velocity index and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2003;63:1852–1860.
10. Benetos A, Laurent S, Asmar RG, Lacolley P. Large artery stiffness in hypertension. *J Hypertens.* 1997;15(Suppl): S89 –S97.

11. Brooks BA, Molyneaux LM, Yue DK. Augmentation of central arterial pressure in Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2001;18:374–380.
12. Sutton-Tyrrell K, Newman A, Simonsick EM, Havlik R, Pahor M, Lakatta E, Spurgeon H, Vaitkevicius P. Aortic stiffness is associated with visceral adiposity in older adults enrolled in the study of health, aging, and body composition. *Hypertension.* 2001;38:429–433.
13. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, Benetos A. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension.* 2001;37:1236 – 1241.
14. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano AI, Gautier I, Laloux B, Boutouyrie P. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke.* 2003;34:1203–1206.
15. Meaume S, Benetos A, Henry OF, Rudnichi A, Safar ME. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects >70 years of age. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:2046-2050.
16. Sutton-Tyrell K, Newman A, Simonsick E.M, Havlic R, Pahor M, Lakatta E at al. Aortic stiffness is associated with visceral adiposity in older adults in the study of health, aging, and body composition. *Hypertension.* 2001; 38: 249-433.
17. Gepner AD, Keevil JG, Wyman RA, Korcarz CE, Aeschlimann SE, Busse KL, et al. Use of carotid intima-media thickness and vascular age to modify cardiovascular risk prediction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2006;19:1170-4.
18. Bard RL, Kalsi H, Rubenfire M, Wakefield T, Fex B, Rajagopalan S, et al. Effect of carotid atherosclerosis screening on risk stratification during primary cardiovascular disease prevention. *Am J Cardiol* 2004;93: 1030-2.
19. Cao JJ, Arnold AM, Manolio TA, Polak JF, Psaty BM, Hirsch CH, et al. Association of carotid artery intima-media thickness, plaques, and C-reactive protein with future cardiovascular disease and all-cause mortality: the cardiovascular health study. *Circulation* 2007;116:32-8.
20. Ali YS, Rembold KE, Weaver B, Wills MB, Tatar S, Ayers CR, et al. Prediction of major adverse cardiovascular events by age-normalized carotid intimal medial thickness. *Atherosclerosis* 2006;187:186-90.

21. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Bonadonna RC, et al; Bruneck study. Carotid atherosclerosis and coronary heart disease in the metabolic syndrome: Prospective data from the Bruneck study. *Diabetes Care* 2003; 26: 1251 – 1257.
22. Tzou WS, Douglas PS, Srinivasan SR, Bond MG, Tang R, Chen W, et al. Increased subclinical atherosclerosis in young adults with metabolic syndrome: the Bogalusa Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:457- 63.
23. Choi KM, Lee KW, Seo JA et al. Relationship between brachial-ankle pulse wave velocity and cardiovascular risk factors of the metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract.* 2004; 66:57–61.
24. Scuteri A, Najjar SS, Muller DC et al. Metabolic syndrome amplifies the age-associated increases in vascular thickness and stiffness. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43:1388–1395.
25. Yokoyama H, Kuramitsu M, Kanno S, Tada J, Yokota Y, Kamikawa F. Relationship between metabolic syndrome components and vascular properties in Japanese type 2 diabetic patients without cardiovascular disease or nephropathy. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007; 75:200–206
26. Mahmud A, Feely J. Antihypertensive drugs and arterial stiffness. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2003; 1:65–78.
27. Simmons RK, Alberti KGM, Gale EAM , Colagiuri S, Tuomilehto J, Qiao Q, Ramachandran A et al. The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool? Report of a WHO Expert Consultation. *Diabetologia.* 2010; 53:600–605.
28. Li S, Chen W, Srinivasan SR, Berenson GS. Influence of metabolic syndrome on arterial stiffness and its age-related change in young adults: the Bogalusa Heart Study. *Atherosclerosis.* 2005; 180:349–354.
29. Scuteri A, Najjar S, Orru M, et al. The central arterial burden of the metabolic syndrome is similar in men and women: the SardiNIA Study. *Eur Heart J.* 2010; 602–13.
30. Hollman G, Kristenson . The prevalence of the metabolic syndrome and its risk factors in a middle-aged Swedish population—mainly a function of overweight? *Eur J Cardiovasc Nurs* 2007; 7:21–26.

31. Cameron AJ, Magliano DJ, Zimmet PZ, Welborn T, Shaw JE. The metabolic syndrome in Australia: prevalence using four definitions. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007; 77:471–478.
32. Jeppesen J, Hansen TW, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C, Madsbad S. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease: a population-based study. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49:2112–2119.
33. Hillier TA, Fagot-Campagna A, Eschwege E, Vol S, Cailleau M, Balkau B. Weight change and changes in the metabolic syndrome as the French population moves towards overweight: the D.E.S.I.R. cohort. *Int J Epidemiol.* 2006; 35:190–196
34. Flegal KM, Carroll MD, Kuczmarski RJ, Johnson CL. Overweight and obesity in the United States: prevalence and trends, 1960–1994. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22:39–47.
35. Mokdad AH, Bowman BA, Ford ES, Vinicor F, Marks JS, Koplan JP. The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States. *JAMA.* 2001; 286:1195–1200.
36. Duncan GE, Li SM, Zhou XH. Prevalence and trends of a metabolic syndrome phenotype among U.S. adolescents, 1999–2000. *Diabetes Care* 2004; 27:2438–2443.
37. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care.* 2004; 27:2444–2449.
38. Cook S, Auinger P, Li C, Ford ES. Metabolic syndrome rates in United States adolescents, from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2002. *J Pediatr.* 2008; 152:165–170.
39. de Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, Neufeld EJ, Newburger JW, Rifai N. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation.* 2004; 110:2494–2497.
40. Sjogren M, Lyssenko V, Jonsson A et al. The search for putative unifying genetic factors for components of the metabolic syndrome. *Diabetologia.* 2008; 51:2242–2251.

41. Villareal DT, Miller III BV, Banks M, Fontana L, Sinacore DR, Klein S Effect of lifestyle intervention on metabolic coronary heart disease risk factors in obese older adults. *Am J Clin Nutr.* 2006; 84:1317–1323.
42. Pacini G. The hyperbolic equilibrium between insulin sensitivity and secretion. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2006; 16 S22–S27.
43. Goodarzi MO, Taylor KD, Guo X, Hokanson JE, Haffner SM, Cui J, Chen YD, Wagenknecht LE, Bergman RN, Rotter JI. Haplotypes in the lipoprotein lipase gene influence fasting insulin and discovery of a new risk haplotype. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92:293–296.
44. Bonnycastle LL, Willer CJ, Conneely KN, Jackson AU, Burrill CP, Watanabe RM, Chines PS, Narisu N, Scott LJ, Enloe ST, Swift AJ, Duren WL, Stringham HM, Erdos MR, Riebow NL, Buchanan TA, Valle TT, Tuomilehto J, Bergman RN, Mohlke KL, Boehnke M, Collins FS Common variants in maturity-onset diabetes of the young genes contribute to risk of type 2 diabetes in Finns. *Diabetes.* 2006; 55:2534–2540.
45. Wajchenberg BL. β -Cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment. *Endocr Rev.* 2007; 28:187–218.
46. Reaven GM. The fourth musketeer—from Alexandre Dumas to Claude Bernard. *Diabetologia.* 1995; 38:3–13.
47. McGarry JD. Banting lecture 2001: dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes. *Diabetes.* 2002; 51:7–18.
48. Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA. The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet.* 1963; 1:785–789.
49. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595–1607.
50. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med.* 1999; 16:442–443.
51. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001;285:2486–97.

52. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2005; 48:1684–1699.
53. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med.* 2006; 23:469–480.
54. Lorenzo C, Williams K, Hunt KJ, Haffner SM. The National Cholesterol Education Program—Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation, and World Health Organization definitions of the metabolic syndrome as predictors of incident cardiovascular disease and diabetes. *Diabetes Care.* 2007; 30:8–13
55. Cameron AJ, Magliano DJ, Zimmet PZ, Welborn T, Shaw JE. The metabolic syndrome in Australia: prevalence using four definitions. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007; 77:471–478.
56. Deepa M, Farooq S, Datta M, Deepa R, Mohan V. Prevalence of metabolic syndrome using WHO, ATP III and IDF definitions in Asian Indians: the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES-34). *Diabetes Metab Res Rev.* 2007; 23:127–1.
57. Lorenzo C, Serrano-Rios M, Martinez-Larrad MT, Gonzalez-Sanchez JL, Seclen S, Villena A, Gonzalez-Villalpando C, Williams K, Haffner SM. Geographic variations of the International Diabetes Federation and the National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III definitions of the metabolic syndrome in nondiabetic subjects. *Diabetes Care.* 2006; 29:685–691.
58. Harzallah F, Alberti H, Ben Khalifa F. The metabolic syndrome in an Arab population: a first look at the new International Diabetes Federation criteria. *Diabet Med.* 2006; 23:441–444.
59. Chien KL, Lee BC, Hsu HC, Lin HJ, Chen MF, Lee YT. Prevalence, agreement and classification of various metabolic syndrome criteria among ethnic Chinese: a report on the hospital-based health diagnosis of the adult population. *Atherosclerosis.* 2008; 196:764–771

60. Zabetian A, Hadaegh F, Azizi F. Prevalence of metabolic syndrome in Iranian adult population, concordance between the IDF with the ATPIII and the WHO definitions. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007; 77:251–257.
61. Mattsson N, Ronnema T, Juonala M, Viikari JS, Raitakari OT. The prevalence of the metabolic syndrome in young adults. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *J Intern Med* 2007; 261:159–169.
62. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome. A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120:1640–1645.
63. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest.* 2000; 106:453–458.
64. Gustafson B, Hammarstedt A, Andersson CX, Smith U. Inflamed adipose tissue: a culprit underlying the metabolic syndrome and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Bio.l* 2007; 27:2276–2283.
65. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante Jr AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest.* 2003; 112:1796–1808.
66. Skurk T, Alberti-Huber C, Herder C, Hauner H. Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92:1023–1033.
67. Sopasakis VR, Sandqvist M, Gustafson B, Hammarstedt A, Schmelz M, Yang X, Jansson PA, Smith U. High local concentrations and effects on differentiation implicate interleukin-6 as a paracrine regulator. *Obes Res.* 2004; 12:454–460.
68. Hube F, Hauner H. The role of TNF- α in human adipose tissue: prevention of weight gain at the expense of insulin resistance? *Horm Metab Res.* 1999; 31:626–631.
69. Bravata DM, Wells CK, Concato J, Kernan WN, Brass LM, Gulanski BI. Two measures of insulin sensitivity provided similar information in a U.S. population. *J Clin Epidemiol* 2004; 57:1214–1217.

70. Carey DG, Jenkins AB, Campbell LV, Freund J, Chisholm DJ. Abdominal fat and insulin resistance in normal and overweight women: direct measurements reveal a strong relationship in subjects at both low and high risk of NIDDM. *Diabetes*. 1996; 45:633–638.
71. Mayer-Davis EJ, D'Agostino Jr R, Karter AJ, Haffner SM, Rewers MJ, Saad M, Bergman RN. Intensity and amount of physical activity in relation to insulin sensitivity: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *JAMA*. 1998; 279:669–674.
72. Vessby B, Unsitupa M, Hermansen K, Riccardi G, Rivellese AA, Tapsell LC, Nansen C, Berglund L, Louheranta A, Rasmussen BM, Calvert GD, Maffetone A, Pedersen E, Gustafsson IB, Storlien LH. Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women: the KANWU Study. *Diabetologia*. 2001; 44:312–319.
73. St Onge MP, Janssen I, Heymsfield SB. Metabolic syndrome in normal-weight Americans: new definition of the metabolically obese, normal-weight individual. *Diabetes Care*. 2004; 27:2222–2228.
74. Stefan N, Kantartzis K, Machann J, Schick F, Thamer C, Rittig K, Balletshofer B, Machicao F, Fritsche A, Haring HU. Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans. *Arch Intern Med*. 2008; 168:1609–1616.
75. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith Jr SC, Spertus JA, Costa F. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Executive summary. *Cardiol Rev*. 2005; 13:322–327.
76. Weir GC, Bonner-Weir S. A dominant role for glucose in β -cell compensation of insulin resistance. *J Clin Invest*. 2007; 117:81–83.
77. Terauchi Y, Takamoto I, Kubota N, Matsui J, Suzuki R, Komeda K, Hara A, Toyoda Y, Miwa I, Aizawa S, Tsutsumi S, Tsubamoto Y, Hashimoto S, Eto K, Nakamura A, Noda M, Tobe K, Aburatani H, Nagai R, Kadowaki T. Glucokinase and IRS-2 are required for compensatory β cell hyperplasia in response to high-fat diet-induced insulin resistance. *J Clin Invest*. 2007; 117:246–257.
78. Goodarzi MO, Taylor KD, Guo X, Hokanson JE, Haffner SM, Cui J, Chen YD, Wagenknecht LE, Bergman RN, Rotter JI. Haplotypes in the lipoprotein lipase

- gene influence fasting insulin and discovery of a new risk haplotype. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92:293–296.
79. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet.* 2005; 365:1415–1428.
80. Large V, Arner P. Regulation of lipolysis in humans. Pathophysiological modulation in obesity, diabetes, and hyperlipidaemia. *Diabetes Metab.* 1998; 24:409–418.
81. Randle PJ. Regulatory interactions between lipids and carbohydrates: the glucose fatty acid cycle after 35 years. *Diabetes Metab Rev.* 1998; 14:263–283.
82. Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest.* 2000; 106:473–481.
83. Kraemer FB, Shen WJ. Hormone-sensitive lipase: control of intracellular tri-(di-)acylglycerol and cholesteryl ester hydrolysis. *J Lipid Res.* 2002; 43:1585–1594.
84. Schweiger M, Schreiber R, Haemmerle G, Lass A, Fledelius C, Jacobsen P, Tornqvist H, Zechner R, Zimmermann R. Adipose triglyceride lipase and hormone-sensitive lipase are the major enzymes in adipose tissue triacylglycerol catabolism. *J Biol Chem.* 2006; 281:40236–40241.
85. Jocken JW, Langin D, Smit E, Saris WH, Valle C, Hul GB, Holm C, Arner P, Blaak EE. Adipose triglyceride lipase and hormone-sensitive lipase protein expression is decreased in the obese insulin-resistant state. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92:2292–2299.
86. Klannemark M, Orho M, Langin D, Laurell H, Holm C, Reynisdottir S, Arner P, Groop L. The putative role of the hormone-sensitive lipase gene in the pathogenesis of type II diabetes mellitus and abdominal obesity. *Diabetologia.* 1998; 41:1516–1522.
87. Arner P. Not all fat is alike. *Lancet.* 1998; 351:1301–1302.
88. Bergman RN, Kim SP, Hsu IR, Catalano KJ, Chiu JD, Kabir M, Richey JM, Ader M. Abdominal obesity: role in the pathophysiology of metabolic disease and cardiovascular risk. *Am J Med.* 2007; 120:S3–S8.
89. Pouliot MC, Despres JP, Nadeau A, Moorjani S, Prud'Homme D, Lupien PJ, Tremblay A, Bouchard C. Visceral obesity in men. Associations with glucose tolerance, plasma insulin, and lipoprotein levels. *Diabetes.* 1992; 41:826–834.

90. Kissebah AH, Vydelingum N, Murray R, Evans DJ, Hartz AJ, Kalkhoff RK, Adams PW. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982;54:254–260.
91. Bjorntorp P. Metabolic implications of body fat distribution. *Diabetes Care.* 1991; 14:1132–1143.
92. Kahn SE, Prigeon RL, Schwartz RS, Fujimoto WY, Knopp RH, Brunzell JD, Porte Jr D. Obesity, body fat distribution, insulin sensitivity and Islet β -cell function as explanations for metabolic diversity. *J Nutr.* 2001; 131:354S–360S.
93. Despres JP. Abdominal obesity as important component of insulin-resistance syndrome. *Nutrition.* 1993; 9:452–459.
94. de Luca C, Olefsky JM. Inflammation and insulin resistance. *FEBS Lett.* 2008; 582:97–105.
95. Gustafson B, Hammarstedt A, Andersson CX, Smith U. Inflamed adipose tissue: a culprit underlying the metabolic syndrome and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007; 27:2276–2283.
96. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante Jr AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest.* 2003; 112:1796–1808.
97. Skurk T, Alberti-Huber C, Herder C, Hauner H. Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92:1023–1033.
98. Sopasakis VR, Sandqvist M, Gustafson B, Hammarstedt A, Schmelz M, Yang X, Jansson PA, Smith U. High local concentrations and effects on differentiation implicate interleukin-6 as a paracrine regulator. *Obes Res.* 2004; 12:454–460.
99. Hube F, Hauner H. The role of TNF- α in human adipose tissue: prevention of weight gain at the expense of insulin resistance? *Horm Metab Res.* 1999; 31:626–631.
100. Gonzalez-Baro MR, Lewin TM, Coleman RA. Regulation of triglyceride metabolism. II. Function of mitochondrial GPAT1 in the regulation of triacylglycerol biosynthesis and insulin action. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2007; 292:G1195–G1199.

101. Lewis GF, Uffelman KD, Szeto LW, Steiner G. Effects of acute hyperinsulinemia on VLDL triglyceride and VLDL apoB production in normal weight and obese individuals. *Diabetes*. 1993; 42:833–842.
102. Ginsberg HN, Zhang YL, Hernandez-Ono A. Regulation of plasma triglycerides in insulin resistance and diabetes. *Arch Med Res*. 2005; 36:232–240.
103. Lewis GF, Steiner G. Acute effects of insulin in the control of VLDL production in humans. Implications for the insulin-resistant state. *Diabetes Care*. 1996; 19:390–393.
104. Sniderman AD, Faraj M. Apolipoprotein B, apolipoprotein A-I, insulin resistance and the metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol*. 2007; 18:633–637.
105. Goodarzi MO, Guo X, Taylor KD, Quinones MJ, Saad MF, Yang H, Hsueh WA, Rotter JI. Lipoprotein lipase is a gene for insulin resistance in Mexican Americans. *Diabetes*. 2004; 53:214–220.
106. Miller M, Rhyne J, Chen H, Beach V, Ericson R, Luthra K, Dwivedi M, Misra A. APOC3 promoter polymorphisms C-482T and T-455C are associated with the metabolic syndrome. *Arch Med Res*. 2007; 38:444–451.
107. Komurcu-Bayrak E, Onat A, Poda M, Humphries SE, Acharya J, Hergenc G, Coban N, Can G, Erginel-Unaltuna N. The S447X variant of lipoprotein lipase gene is associated with metabolic syndrome and lipid levels among Turks. *Clin Chim Acta*. 2007; 383:110–115.
108. Hanyu O, Miida T, Kosuge K, Ito T, Soda S, Hirayama S, Wardaningsih E, Fueki Y, Obayashi K, Aizawa Y. Preheparin lipoprotein lipase mass is a practical marker of insulin resistance in ambulatory type 2 diabetic patients treated with oral hypoglycemic agents. *Clin Chim Acta*. 2007; 384:118–123.
109. Saiki A, Oyama T, Endo K, Ebisuno M, Ohira M, Koide N, Murano T, Miyashita Y, Shirai K. Preheparin serum lipoprotein lipase mass might be a biomarker of metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007; 76:93–101.
110. Goodarzi MO, Wong H, Quinones MJ, Taylor KD, Guo X, Castellani LW, Antoine HJ, Yang H, Hsueh WA, Rotter JI. The 3' untranslated region of the lipoprotein lipase gene: haplotype structure and association with post-heparin plasma lipase activity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90:4816–4823.

111. Sattar N, Tan CE, Han TS, Forster L, Lean ME, Shepherd J, Packard CJ. Associations of indices of adiposity with atherogenic lipoprotein subfractions. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1998; 22:432–439.
112. Eckel RH. Lipoprotein lipase. A multifunctional enzyme relevant to common metabolic diseases. *N Engl J Med*. 1989; 320:1060–1068.
113. Murakami T, Michelagnoli S, Longhi R, Gianfranceschi G, Pazzucconi F, Calabresi L, Sirtori CR, Franceschini G. Triglycerides are major determinants of cholesterol esterification/transfer and HDL remodeling in human plasma. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995; 15:1819–1828.
114. Lewis GF, Rader DJ. New insights into the regulation of HDL metabolism and reverse cholesterol transport. *Circ Res*. 2005; 96:1221–1232.
115. Vohl MC, Lamarche B, Pascot A, Leroux G, Prud'homme D, Bouchard C, Nadeau A, Despres JP. Contribution of the cholesteryl ester transfer protein gene Taq1B polymorphism to the reduced plasma HDL-cholesterol levels found in abdominal obese men with the features of the insulin resistance syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1999; 23:918–925.
116. Edwards KL, Talmud PJ, Newman B, Krauss RM, Austin MA. Lipoprotein candidate genes for multivariate factors of the insulin resistance syndrome: a sib-pair linkage analysis in women twins. *Twin Res*. 2001; 4:41–47.
117. Sandhofer A, Tatarczyk T, Laimer M, Ritsch A, Kaser S, Paulweber B, Ebenbichler CF, Patsch JR. The Taq1B-variant in the cholesteryl ester-transfer protein gene and the risk of metabolic syndrome. *Obesity (Silver Spring)*. 2008; 16:919–922.
118. Sandhofer A, Kaser S, Ritsch A, Laimer M, Engl J, Paulweber B, Patsch JR, Ebenbichler CF. Cholesteryl ester transfer protein in metabolic syndrome. *Obesity (Silver Spring)*. 2006; 14:812–818.
119. Sniderman AD, Marcovina SM. Apolipoprotein A1 and B. *Clin Lab Med*. 2006; 26:733–750.
120. Austin MA, King MC, Vranizan KM, Krauss RM. Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation*. 1990; 82:495–506.
121. Lamarche B, Paradis ME. Endothelial lipase and the metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol*. 2007; 18:298–303.

122. Zambon A, Brown BG, Deeb SS, Brunzell JD. Hepatic lipase as a focal point for the development and treatment of coronary artery disease. *J Invest Med*. 2001; 49:112–118.
123. Jiang J, Torok N. Nonalcoholic steatohepatitis and the metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord*. 2008; 6:1–7.
124. Khashab M, Chalasani N. Use of insulin sensitizers in NASH. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2007; 36:1067–1087; xi.
125. Frayn KN. Metabolic regulation: a human perspective. Oxford, UK: Blackwell Science 2003.
126. Schalch DS, Kipnis DM. Abnormalities in carbohydrate tolerance associated with elevated plasma nonesterified fatty acids. *J Clin Invest*. 1965; 44:2010–2020.
127. Boden G, Chen X, Ruiz J, White JV, Rossetti L. Mechanisms of fatty acid-induced inhibition of glucose uptake. *J Clin Invest*. 1994; 93:2438–2446.
128. Dresner A, Laurent D, Marcucci M, Griffin ME, Dufour S, Cline GW, Slezak LA, Andersen DK, Hundal RS, Rothman DL, Petersen KF, Shulman GI. Effects of free fatty acids on glucose transport and IRS-1-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity. *J Clin Invest*. 1999; 103:253–259.
129. Roden M, Krssak M, Stingl H, Gruber S, Hofer A, Fornsinn C, Moser E, Waldhausl W. Rapid impairment of skeletal muscle glucose transport/phosphorylation by free fatty acids in humans. *Diabetes*. 1999; 48:358–364.
130. Pan DA, Lillioja S, Kriketos AD, Milner MR, Baur LA, Bogardus C, Jenkins AB, Storlien LH. Skeletal muscle triglyceride levels are inversely related to insulin action. *Diabetes*. 1997; 46:983–988.
131. Summers SA. Ceramides in insulin resistance and lipotoxicity. *Prog Lipid Res*. 2006; 45:42–72.
132. Bruce CR, Kriketos AD, Cooney GJ, Hawley JA. Disassociation of muscle triglyceride content and insulin sensitivity after exercise training in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2004; 47:23–30.
133. Sato F, Tamura Y, Watada H, Kumashiro N, Igarashi Y, Uchino H, Maehara T, Kyogoku S, Sunayama S, Sato H, Hirose T, Tanaka Y, Kawamori R. Effects of diet-induced moderate weight reduction on intrahepatic and intramyocellular

- triglycerides and glucose metabolism in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92:3326–3329.
134. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, Giorico MA, Oleggini M, Graziadei L, Pedrinelli R, Brandi L, Bevilacqua S. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med.* 1987; 317:350–357.
135. Bonora E, Capaldo B, Perin PC, Del Prato S, De Mattia G, Frittitta L, Frontoni S, Leonetti F, Luzi L, Marchesini G, Marini MA, Natali A, Paolisso G, Piatti PM, Pujia A, Solini A, Vettor R, Bonadonna RC. Hyperinsulinemia and insulin resistance are independently associated with plasma lipids, uric acid and blood pressure in non-diabetic subjects. The GISIR database. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2007; 18:624–631.
136. Laakso M, Sarlund H, Mykkanen L. Essential hypertension and insulin resistance in non-insulin-dependent diabetes. *Eur J Clin Invest.* 1989; 19:518–526.
137. Steinberg HO, Brechtel G, Johnson A, Fineberg N, Baron AD. Insulin-mediated skeletal muscle vasodilation is nitric oxide dependent. A novel action of insulin to increase nitric oxide release. *J Clin Invest.* 1994; 94:1172–1179.
138. DeFronzo RA, Cooke CR, Andres R, Faloona GR, Davis PJ. The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man. *J Clin Invest.* 1975; 55:845–855.
139. Barbato A, Cappuccio FP, Folkard EJ, Strazzullo P, Sampson B, Cook DG, Alberti KG. Metabolic syndrome and renal sodium handling in three ethnic groups living in England. *Diabetologia.* 2004; 47:40–46.
140. Tooke JE, Hannemann MM. Adverse endothelial function and the insulin resistance syndrome. *J Intern Med.* 2000; 247:425–431.
141. Kuroda S, Uzu T, Fujii T, Nishimura M, Nakamura S, Inenaga T, Kimura G. Role of insulin resistance in the genesis of sodium sensitivity in essential hypertension. *J Hum Hypertens.* 1999; 13:257–262.
142. Tripathy D, Mohanty P, Dhindsa S, Syed T, Ghanim H, Aljada A, Dandona P. Elevation of free fatty acids induces inflammation and impairs vascular reactivity in healthy subjects. *Diabetes.* 2003; 52:2882–2887.
143. Grekin RJ, Vollmer AP, Sider RS. Pressor effects of portal venous oleate infusion. A proposed mechanism for obesity hypertension. *Hypertension.* 1995; 26:193–198.

144. Anderson EA, Hoffman RP, Balon TW, Sinkey CA, Mark AL. Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilation in normal humans. *J Clin Invest.* 1991; 87:2246–2252.
145. Egan BM. Insulin resistance and the sympathetic nervous system. *Curr Hypertens Rep.* 2003; 5:247–254.
146. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985; 28:412–419.
147. Vogt B, Bochud M, Burnier M. The association of aldosterone with obesity-related hypertension and the metabolic syndrome. *Semin Nephrol.* 2007; 27:529–537.
148. Kim S, Soltani-Bejnood M, Quignard-Boulangé A, Massiera F, Teboul M, Ailhaud G, Kim JH, Moustaid-Moussa N, Voy BH. The adipose renin-angiotensin system modulates systemic markers of insulin sensitivity and activates the intrarenal renin-angiotensin system. *J Biomed Biotechnol.* 2006; 2006:27012
149. Takata Y, Osawa H, Kurata M, Kurokawa M, Yamauchi J, Ochi M, Nishida W, Okura T, Higaki J, Makino H. Hyperresistinemia is associated with coexistence of hypertension and type 2 diabetes. *Hypertension.* 2008; 51:534–539.
150. Bernal-Mizrachi C, Weng S, Li B, Nolte LA, Feng C, Coleman T, Holloszy JO, Semenkovich CF. Respiratory uncoupling lowers blood pressure through a leptin-dependent mechanism in genetically obese mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002; 22:961–968.
151. Coppack SW, Jensen MD, Miles JM. In vivo regulation of lipolysis in humans. *J Lipid Res.* 1994; 35:177–193.
152. Landsberg L. Insulin-mediated sympathetic stimulation: role in the pathogenesis of obesity-related hypertension (or, how insulin affects blood pressure, and why). *J Hypertens.* 2001; 19:523–528.
153. Tentolouris N, Liatis S, Katsilambros N. Sympathetic system activity in obesity and metabolic syndrome. *Ann NY Acad Sci.* 2006; 1083:129–152.

- 154.Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Metabolic disturbances in obesity versus sleep apnoea: the importance of visceral obesity and insulin resistance. *J Intern Med.* 2003; 254:32–44.
- 155.Kim SP, Catalano KJ, Hsu IR, Chiu JD, Richey JM, Bergman RN. Nocturnal free fatty acids are uniquely elevated in the longitudinal development of diet-induced insulin resistance and hyperinsulinemia. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007; 292:E1590—E1598.
- 156.Sutherland JP, McKinley B, Eckel RH. The metabolic syndrome and inflammation. *Metab Syndr Relat Disord.* 2004; 2:82–104.
- 157.Norata GD, Ongari M, Garlaschelli K, Raselli S, Grigore L, Catapano AL. Plasma resistin levels correlate with determinants of the metabolic syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2007; 156:279–284.
- 158.Bahia L, Aguiar LG, Villela N, Bottino D, Godoy-Matos AF, Geloneze B, Tambascia M, Bouskela E. Relationship between adipokines, inflammation, and vascular reactivity in lean controls and obese subjects with metabolic syndrome. *Clinics.* 2006; 61:433–440.
- 159.Xydakis AM, Case CC, Jones PH, Hoogeveen RC, Liu MY, Smith EO, Nelson KW, Ballantyne CM. Adiponectin, inflammation, and the expression of the metabolic syndrome in obese individuals: the impact of rapid weight loss through caloric restriction. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:2697–2703.
- 160.Van Guilder GP, Hoetzer GL, Greiner JJ, Stauffer BL, Desouza CA. Influence of metabolic syndrome on biomarkers of oxidative stress and inflammation in obese adults. *Obesity (Silver Spring).* 2006; 14:2127–2131.
- 161.Choi KM, Ryu OH, Lee KW, Kim HY, Seo JA, Kim SG, Kim NH, Choi DS, Baik SH. Serum adiponectin, interleukin-10 levels and inflammatory markers in the metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007; 75:235–240.
- 162.Gonzalez AS, Guerrero DB, Soto MB, Diaz SP, Martinez-Olmos M, Vidal O. Metabolic syndrome, insulin resistance and the inflammation markers C-reactive protein and ferritin. *Eur J Clin Nutr.* 2006; 60:802–809.
- 163.Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14,719 initially healthy American women. *Circulation.* 2003; 107:391–397.

164. Hung J, McQuillan BM, Chapman CM, Thompson PL, Beilby JP. Elevated interleukin-18 levels are associated with the metabolic syndrome independent of obesity and insulin resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25:1268–1273.
165. Mertens I, Verrijken A, Michiels JJ, Van der Planken M, Ruige JB, Van Gaal LF. Among inflammation and coagulation markers, PAI-1 is a true component of the metabolic syndrome. *Int J Obes (Lond).* 2006; 30:1308–1314.
166. Deepa R, Velmurugan K, Arvind K, Sivaram P, Sientay C, Uday S, Mohan V. Serum levels of interleukin 6, C-reactive protein, vascular cell adhesion molecule 1, and monocyte chemoattractant protein 1 in relation to insulin resistance and glucose intolerance—the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES). *Metabolism.* 2006; 55:1232–1238.
167. Guldiken S, Demir M, Arikian E, Turgut B, Azcan S, Gerenli M, Tugrul A. The levels of circulating markers of atherosclerosis and inflammation in subjects with different degrees of body mass index: soluble CD40 ligand and high-sensitivity C-reactive protein. *Thromb Res.* 2007; 119:79–84.
168. Saito I, Yonemasu K, Inami F. Association of body mass index, body fat, and weight gain with inflammation markers among rural residents in Japan. *Circ J.* 2003; 67:323–329.
169. Clearfield MB. C-reactive protein: a new risk assessment tool for cardiovascular disease. *J Am Osteopath Assoc.* 2005; 105:409–416.
170. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest.* 1995; 95:2409–2415.
171. Lo J, Bernstein LE, Canavan B, Torriani M, Jackson MB, Ahima RS, Grinspoon SK. Effects of TNF- α neutralization on adipocytokines and skeletal muscle adiposity in the metabolic syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007; 293:E102–E109.
172. Yang RZ, Huang Q, Xu A, McLenithan JC, Eisen JA, Shuldiner AR, Alkan S, Gong DW. Comparative studies of resistin expression and phylogenomics in human and mouse. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003; 310:927–935.
173. Menzaghi C, Coco A, Salvemini L, Thompson R, De Cosmo S, Doria A, Trischitta V. Heritability of serum resistin and its genetic correlation with insulin

- resistance-related features in nondiabetic Caucasians. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91:2792–2795.
174. Mojiminiyi OA, Abdella NA. Associations of resistin with inflammation and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. *Scand J Clin Lab Invest.* 2007; 67:215–225.
175. Shen J, Arnett DK, Peacock JM, Parnell LD, Kraja A, Hixson JE, Tsai MY, Lai CQ, Kabagambe EK, Straka RJ, Ordovas JM. Interleukin 1 β genetic polymorphisms interact with polyunsaturated fatty acids to modulate risk of the metabolic syndrome. *J Nutr.* 2007; 137:1846–1851.
176. Jager J, Gremeaux T, Cormont M, Le Marchand-Brustel Y, Tanti JF. Interleukin-1 β -induced insulin resistance in adipocytes through down-regulation of insulin receptor substrate-1 expression. *Endocrinology.* 2007; 148:241–251.
177. Pedersen BK, Steensberg A, Fischer C, Keller C, Keller P, Plomgaard P, Febbraio M, Saltin B. Searching for the exercise factor: is IL-6 a candidate? *J Muscle Res Cell Motil.* 2003; 24:113–119.
178. Morrison JA, Friedman LA, Wang P, Glueck CJ. Metabolic syndrome in childhood predicts adult metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus 25 to 30 years later. *J Pediatr.* 2008; 152:201–206.
179. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Kales A, Tyson K, Chrousos GP. Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82:1313–1316.
180. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA.* 2001; 286:327–334.
181. Zuliani G, Volpato S, Ble A, Bandinelli S, Corsi AM, Lauretani F, Paolisso G, Fellin R, Ferrucci L. High interleukin-6 plasma levels are associated with low HDL-C levels in community-dwelling older adults: the In Chianti study. *Atherosclerosis.* 2007; 192:384–390.
182. Ruderman NB, Keller C, Richard AM, Saha AK, Luo Z, Xiang X, Giralt M, Ritov VB, Menshikova EV, Kelley DE, Hidalgo J, Pedersen BK, Kelly M. Interleukin-6 regulation of AMP-activated protein kinase. Potential role in the systemic response to exercise and prevention of the metabolic syndrome. *Diabetes.* 2006; 55(Suppl 2):S48–S54.

183. Glund S, Krook A. Role of interleukin-6 signalling in glucose and lipid metabolism. *Acta Physiol (Oxf)*. 2008; 192:37–48.
184. Rieusset J, Bouzakri K, Chevillotte E, Ricard N, Jacquet D, Bastard JP, Laville M, Vidal H. Suppressor of cytokine signaling 3 expression and insulin resistance in skeletal muscle of obese and type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 2004; 53:2232–2241.
185. Ye JH, Li ZZ, Li Y, Li F, Yan L, Cheng H, Fu ZZ. Relationship between serum interleukin-10 and insulin resistance in metabolic syndrome. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2006; 26:428–430.
186. Chang YH, Huang CN, Wu CY, Shiao MY. Association of interleukin-10 A-592C and T-819C polymorphisms with type 2 diabetes mellitus. *Hum Immunol*. 2005; 66:1258–1263.
187. Karadeniz M, Erdogan M, Zengi A, Tamsel S, Berdeli A, Saygili F, Yilmaz C. Polymorphism of the interleukin-10 gene in polycystic ovary syndrome. *Int J Immunogenet*. 2008; 35:119–123.
188. Nishida M, Moriyama T, Sugita Y, Yamauchi-Takahara K. Interleukin-10 associates with adiponectin predominantly in subjects with metabolic syndrome. *Circ J*. 2007; 71:1234–1238.
189. Okamura H, Tsutsui H, Kashiwamura S, Yoshimoto T, Nakanishi K. Interleukin-18: a novel cytokine that augments both innate and acquired immunity. *Adv Immunol*. 1998; 70:281–312.
190. Evans J, Collins M, Jennings C, van der Merwe L, Soderstrom I, Olsson T, Levitt NS, Lambert EV, Goedecke JH. The association of interleukin-18 genotype and serum levels with metabolic risk factors for cardiovascular disease. *Eur J Endocrinol*. 2007; 157:633–640.
191. Thompson SR, Sanders J, Stephens JW, Miller GJ, Humphries SE. A common interleukin 18 haplotype is associated with higher body mass index in subjects with diabetes and coronary heart disease. *Metabolism*. 2007; 56:662–669.
192. Straczkowski M, Kowalska I, Nikolajuk A, Otziomek E, Adamska A, Karolczuk-Zarachowicz M, Gorska M. Increased serum interleukin-18 concentration is associated with hypo adiponectinemia in obesity, independently of insulin resistance. *Int J Obes (Lond)*. 2007; 31:221–225.

193. Zirlik A, Abdullah SM, Gerdes N, MacFarlane L, Schonbeck U, Khera A, McGuire DK, Vega GL, Grundy S, Libby P, de Lemos JA. Interleukin-18, the metabolic syndrome, and subclinical atherosclerosis: results from the Dallas Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007; 27:2043–2049.
194. Sale MM, Woods J, Freedman BI. Genetic determinants of the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2006; 8:16–22.
195. Pollex RL, Hegele RA. Genetic determinants of the metabolic syndrome. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2006; 3:482–489.
196. Teran-Garcia M, Bouchard C. Genetics of the metabolic syndrome. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2007; 32:89–114.
197. Draper N, Echwald SM, Lavery GG, Walker EA, Fraser R, Davies E, Sorensen TI, Astrup A, Adamski J, Hewison M, Connell JM, Pedersen O, Stewart PM. Association studies between microsatellite markers within the gene encoding human 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and body mass index, waist to hip ratio, and glucocorticoid metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87:4984–4990.
198. Heid IM, Wagner SA, Gohlke H, Iglseider B, Mueller JC, Cip P, Ladurner G, Reiter R, Stadlmayr A, Mackevics V, Illig T, Kronenberg F, Paulweber B. Genetic architecture of the APM1 gene and its influence on adiponectin plasma levels and parameters of the metabolic syndrome in 1,727 healthy Caucasians. *Diabetes.* 2006; 55:375–384.
199. Kawamura T, Egusa G, Okubo M, Imazu M, Yamakido M. Association of β 3-adrenergic receptor gene polymorphism with insulin resistance in Japanese-American men. *Metabolism.* 1999; 48:1367–1370.
200. Phillips C, Lopez-Miranda J, Perez-Jimenez F, McManus R, Roche HM. Genetic and nutrient determinants of the metabolic syndrome. *Curr Opin Cardiol.* 2006; 21:185–193.
201. Sanchez-Corona J, Flores-Martinez SE, Machorro-Lazo MV, Galaviz-Hernandez C, Moran-Moguel MC, Perea FJ, Mujica-Lopez KI, Vargas-Ancona L, Laviada-Molina HA, Fernandez V, Pardo J, Arroyo P, Barrera H, Hanson RL. Polymorphisms in candidate genes for type 2 diabetes mellitus in a Mexican population with metabolic syndrome findings. *Diabetes Res Clin Pract.* 2004; 63:47–55.

202. Rich SS, Bowden DW, Haffner SM, Norris JM, Saad MF, Mitchell BD, Rotter JI, Langefeld CD, Wagenknecht LE, Bergman RN. Identification of quantitative trait loci for glucose homeostasis: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Family Study. *Diabetes*. 2004; 53:1866–1875.
203. Bayoumi RA, Al-Yahyaee SA, Albarwani SA, Rizvi SG, Al-Hadabi S, Al-Ubaidi FF, Al-Hinai AT, Al-Kindi MN, Adnan HT, Al-Barwany HS, Comuzzie AG, Cai G, Lopez-Alvarenga JC, Hassan MO. Heritability of determinants of the metabolic syndrome among healthy Arabs of the Oman family study. *Obesity (Silver Spring)*. 2007; 15:551–556.
204. Pollex RL, Hanley AJ, Zinman B, Harris SB, Khan HM, Hegele RA. Metabolic syndrome in aboriginal Canadians: prevalence and genetic associations. *Atherosclerosis*. 2006; 184:121–129.
205. Pollex RL, Ban MR, Young TK, Bjerregaard P, Anand SS, Yusuf S, Zinman B, Harris SB, Hanley AJ, Connelly PW, Huff MW, Hegele RA. Association between the –455T>C promoter polymorphism of the APOC3 gene and the metabolic syndrome in a multi-ethnic sample. *BMC Med Genet*. 2007; 8:80.
206. Uthurralt J, Gordish-Dressman H, Bradbury M, Tesi-Rocha C, Devaney J, Harmon B, Reeves EK, Brandoli C, Hansen BC, Seip RL, Thompson PD, Price TB, Angelopoulos TJ, Clarkson PM, Moyna NM, Pescatello LS, Visich PS, Zoeller RF, Gordon PM, Hoffman EP. PPAR α L162V underlies variation in serum triglycerides and subcutaneous fat volume in young males. *BMC Med Genet*. 2007; 8:55.
207. Bosy-Westphal A, Onur S, Geisler C, Wolf A, Korth O, Pfeuffer M, Schrezenmeir J, Krawczak M, Muller MJ. Common familial influences on clustering of metabolic syndrome traits with central obesity and insulin resistance: the Kiel obesity prevention study. *Int J Obes (Lond)*. 2007; 31:784–790.
208. Ohashi K, Kihara S, Ouchi N, Kumada M, Fujita K, Hiuge A, Hibuse T, Ryo M, Nishizawa H, Maeda N, Maeda K, Shibata R, Walsh K, Funahashi T, Shimomura I. Adiponectin replenishment ameliorates obesity-related hypertension. *Hypertension*. 2006; 47:1108–1116.

209. Gonzalez-Sanchez JL, Martinez-Larrad MT, Saez ME, Zabena C, Martinez-Calatrava MJ, Serrano-Rios M. Endothelial nitric oxide synthase haplotypes are associated with features of metabolic syndrome. *Clin Chem*. 2007; 53:91–97.
210. Wiedmann S, Fischer M, Koehler M, Neureuther K, Riegger G, Doering A, Schunkert H, Hengstenberg C, Baessler A. Genetic variants within the LPIN1 gene, encoding lipin, are influencing phenotypes of the metabolic syndrome in humans. *Diabetes*. 2008; 57:209–217.
211. Gottardo L, De Cosmo S, Zhang YY, Powers C, Prudente S, Marescotti MC, Trischitta V, Avogaro A, Doria A. A polymorphism at the IL6ST (gp130) locus is associated with traits of the metabolic syndrome. *Obesity (Silver Spring)*. 2008; 16:205–210.
212. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*. 2002; 288:2709–2716.
213. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, Taskinen MR, Groop L. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2001; 24:683–689.
214. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Haffner SM, Isles C, Macfarlane PW, Packard CJ, Cobbe SM, Shepherd J. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*. 2003; 108:414–419.
215. Girman CJ, Rhodes T, Mercuri M, Pyorala K, Kjekshus J, Pedersen TR, Beere PA, Gotto AM, Clearfield M. The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Am J Cardiol*. 2004; 93:136–141.
216. Malik S, Wong ND, Franklin SS, Kamath TV, L'Italien GJ, Pio JR, Williams GR. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation*. 2004; 110:1245–1250.
217. Olijhoek JK, van der Graaf Y, Banga JD, Algra A, Rabelink TJ, Visseren FL. The metabolic syndrome is associated with advanced vascular damage in

- patients with coronary heart disease, stroke, peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysm. *Eur Heart J*. 2004; 25:342–348.
218. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes*. 2003; 52:1210–1214.
219. Ninomiya JK, L'Italien G, Criqui MH, Whyte JL, Gamst A, Chen RS. Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation*. 2004; 109:42–46.
220. McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ, Golden SH, Schmidt MI, East HE, Ballantyne CM, Heiss G. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care*. 2005; 28:385–390.
221. Solymoss BC, Bourassa MG, Lesperance J, Levesque S, Marcil M, Varga S, Campeau L. Incidence and clinical characteristics of the metabolic syndrome in patients with coronary artery disease. *Coron Artery Dis*. 2003;14:207–212.
222. Turhan H, Yasar AS, Basar N, Bicer A, Erbay AR, Yetkin E. High prevalence of metabolic syndrome among young women with premature coronary artery disease. *Coron Artery Dis*. 2005; 16:37–40.
223. Dekker JM, Girman C, Rhodes T, Nijpels G, Stehouwer CD, Bouter LM, Heine RJ. Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn Study. *Circulation*. 2005;112:666–673.
224. Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L, Morris RW. Metabolic syndrome vs Framingham Risk Score for prediction of coronary heart disease, stroke, and type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2005;165:2644–2650.
225. Hong Y, Jin X, Mo J, Lin HM, Duan Y, Pu M, Wolbrette DL, Liao D. Metabolic syndrome, its preeminent clusters, incident coronary heart disease and all-cause mortality—results of prospective analysis for the Atherosclerosis Risk in Communities study. *J Intern Med*. 2007; 262:113–122.
226. Meigs JB, Rutter MK, Sullivan LM, Fox CS, D'Agostino Sr RB, Wilson PW. Impact of insulin resistance on risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2007; 30:1219–1225.

227. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala K. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med.* 2004;164:1066–1076.
228. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, Montori VM. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49:403–414.
229. S. Mottilo ir bendraautorai
230. Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H, Sullivan L, Meigs JB. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation.* 2005; 112:3066–3072.
231. Daly CA, Hildebrandt P, Bertrand M, Ferrari R, Remme W, Simoons M, Fox KM. Adverse prognosis associated with the metabolic syndrome in established coronary artery disease. Data from the EUROPA trial. *Heart.* 2007;93:1406–1411.
232. Meigs JB, Wilson PW, Fox CS, Vasan RS, Nathan DM, Sullivan LM, D'Agostino RB. Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91:2906–2912.
233. McNeill AM, Katz R, Girman CJ, Rosamond WD, Wagenknecht LE, Barzilay JI, Tracy RP, Savage PJ, Jackson SA. Metabolic syndrome and cardiovascular disease in older people: the Cardiovascular Health Study. *J Am Geriatr Soc.* 2006; 54:1317–1324.
234. Klein BE, Klein R, Lee KE. Components of the metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease and diabetes in Beaver Dam. *Diabetes Care.* 2002; 25:1790–1794.
235. Bruno G, Merletti F, Biggeri A, Bargerò G, Ferrero S, Runzo C, Prina Cerai S, Pagano G, Cavallo-Perin P. Metabolic syndrome as a predictor of all-cause and cardiovascular mortality in type 2 diabetes: the Casale Monferrato Study. *Diabetes Care.* 2004; 27:2689–2694.
236. Sattar N, McConnachie A, Shaper AG, Blauw GJ, Buckley BM, de Craen AJ, Ford I, Forouhi NG, Freeman DJ, Jukema JW, Lennon L, Macfarlane PW,

- Murphy MB, Packard CJ, Stott DJ, Westendorp RG, Whincup PH, Shepherd J, Wannamethee SG. Can metabolic syndrome usefully predict cardiovascular disease and diabetes? Outcome data from two prospective studies. *Lancet*. 2008; 371:1927–1935.
237. Resnick HE, Jones K, Ruotolo G, Jain AK, Henderson J, Lu W, Howard BV. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease in nondiabetic American Indians: the Strong Heart Study. *Diabetes Care*. 2003; 26:861–867.
238. Kragelund C, Kober L, Faber J, Steffensen R, Hildebrandt P. Metabolic syndrome and mortality in stable coronary heart disease: relation to gender. *Int J Cardiol*. 2007; 121:62–67.
239. Grundy SM. Metabolic syndrome: connecting and reconciling cardiovascular and diabetes worlds. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47:1093–1100.
240. Kannel WB, Larson M. Long-term epidemiologic prediction of coronary disease. The Framingham experience. *Cardiology*. 1993; 82:137–152.
241. Golden SH, Folsom AR, Coresh J, Sharrett AR, Szklo M, Brancati F. Risk factor groupings related to insulin resistance and their synergistic effects on subclinical atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes*. 2002; 51:3069–3076.
242. Assmann G, Guerra R, Fox G, Cullen P, Schulte H, Willett D, Grundy SM. Harmonizing the definition of the metabolic syndrome: comparison of the criteria of the Adult Treatment Panel III and the International Diabetes Federation in United States American and European populations. *Am J Cardiol*. 2007; 99:541–548.
243. Lorenzo C, Okoloise M, Williams K, Stern MP, Haffner SM. The metabolic syndrome as predictor of type 2 diabetes: the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care*. 2003; 26:3153–3159.
244. Gregg EW, Cadwell BL, Cheng YJ, Cowie CC, Williams DE, Geiss L, Engelgau MM, Vinicor F. Trends in the prevalence and ratio of diagnosed to undiagnosed diabetes according to obesity levels in the U.S. *Diabetes Care*. 2004; 27:2806–2812.

- 245.2011 Prevention CfDCA. National diabetes fact sheet: general information and national estimates on diabetes in the United States. Atlanta: Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention
- 246.Reaven GM. Insulin resistance, the insulin resistance syndrome, and cardiovascular disease. *Panminerva Med.* 2005; 47:201–210.
- 247.Lebovitz HE. Type 2 diabetes: an overview. *Clin Chem.* 1999; 45:1339–1345.
- 248.Grundy SM, Brewer Jr HB, Cleeman JI, Smith Jr SC, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004; 24:e13–e18.
- 249.Laaksonen DE, Lakka HM, Niskanen LK, Kaplan GA, Salonen JT, Lakka TA. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol.* 2002; 156:1070–1077.
- 250.Hanson RL, Imperatore G, Bennett PH, Knowler WC. Components of the "metabolic syndrome" and incidence of type 2 diabetes. *Diabetes.* 2002, 51:3120–3127.
- 251.Ford ES, Li C, Sattar N. Metabolic syndrome and incident diabetes: current state of the evidence. *Diabetes Care.* 2008; 31:1898–1904.
- 252.Bonora E, Targher G, Formentini G, Calcaterra F, Lombardi S, Marini F, Zenari L, Saggiani F, Poli M, Perbellini S, Raffaelli A, Gemma L, Santi L, Bonadonna RC, Muggeo M. The metabolic syndrome is an independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetic subjects. Prospective data from the Verona Diabetes Complications Study. *Diabet Med.* 2004; 21:52–58.
- 253.de Vegt F, Dekker JM, Jager A, Hienkens E, Kostense PJ, Stehouwer CD, Nijpels G, Bouter LM, Heine RJ. Relation of impaired fasting and postload glucose with incident type 2 diabetes in a Dutch population: the Hoorn Study. *JAMA.* 2001; 285:2109–2113.
- 254.Eckel RH. Mechanisms of the components of the metabolic syndrome that predispose to diabetes and atherosclerotic CVD. *Proc Nutr Soc.* 2007; 66:82–95.
- 255.Hanley AJ, Karter AJ, Williams K, Festa A, D'Agostino Jr RB, Wagenknecht LE, Haffner SM. Prediction of type 2 diabetes mellitus with alternative

- definitions of the metabolic syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Circulation*. 2005; 112:3713–3721.
- 256.Lorenzo C, Okoloise M, Williams K, Stern MP, Haffner SM. The metabolic syndrome as predictor of type 2 diabetes: the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care*. 2003; 26:3153–3159.
- 257.Stern MP, Williams K, Gonzalez-Villalpando C, Hunt KJ, Haffner SM. Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? *Diabetes Care*. 2004;27:2676–2681.
- 258.O’Neal DN, Dragicevic G, Rowley KG et al. A cross-sectional study of the effects of type 2 diabetes and other cardiovascular risk factors on structure and function of nonstenotic arteries of the lower limb. *Diabetes Care*. 2003; 26:199–205.
- 259.Haffner SM, Mykkanen L, Festa A, Burke JP, Stern MP. Insulin-resistant prediabetic subjects have more atherogenic risk factors than insulin-sensitive prediabetic subjects: implications for preventing coronary heart disease during the prediabetic state. *Circulation*. 2000; 101:975–980.
- 260.Hermans MM, Henry R, Dekker JM et al. Estimated glomerular filtration rate and urinary albumin excretion are independently associated with greater arterial stiffness: the Hoorn Study. *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18:1942–1952.
- 261.Reman M, Mohan V, Deepa R, Ravikumar R. Association of carotid intima-media thickness and arterial stiffness with diabetic retinopathy: the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES-2). *Diabetes Care* 2004; 27:1962–1967.
- 262.Schram MT, Kostense PJ, Van Dijk RA et al. Diabetes, pulse pressure and cardiovascular mortality: the Hoorn Study. *J Hypertens*. 2002; 20:1743–175.
- 263.Cockcroft JR, Wilkinson IB, Evans M et al. Pulse pressure predicts cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Hypertens*. 2005; 18:1463–1467. van Popele NM, Elizabeth Hak A, Mattace-Raso FU et al. Impaired fasting glucose is associated with increased arterial stiffness in elderly people without diabetes mellitus: the Rotterdam Study. *J Am Geriatr Soc*. 2006; 54:397–404.
- 264.Yokoyama H, Kuramitsu M, Kanno S, Tada J, Yokota Y, Kamikawa F. Relationship between metabolic syndrome components and vascular properties

- in Japanese type 2 diabetic patients without cardiovascular disease or nephropathy. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007; 75:200–206.
265. Yki-Jarvinen H, Westerbacka J. Insulin resistance, arterial stiffness and wave reflection. *Adv Cardiol.* 2007; 44:252–260.
266. Giltay EJ, Lambert J, Elbers JM, Gooren LJ, Asscheman H, Stehouwer CD. Arterial compliance and distensibility are modulated by body composition in both men and women but by insulin sensitivity only in women. *Diabetologia.* 1999; 42:214–221.
267. Salomaa V, Riley W, Kark JD, Nardo C, Folsom AR. Non-insulin-dependent diabetes mellitus and fasting glucose and insulin concentrations are associated with arterial stiffness indexes. The ARIC Study. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation.* 1995; 91:1432–1443.
268. Emoto M, Nishizawa Y, Kawagishi T et al. Stiffness indexes β of the common carotid and femoral arteries are associated with insulin resistance in NIDDM. *Diabetes Care.* 1998; 21:1178–1182.
269. van Dijk RA, Bakker SJ, Scheffer PG, Heine RJ, Stehouwer CD. Associations of metabolic variables with arterial stiffness in type 2 diabetes mellitus: focus on insulin sensitivity and postprandial triglyceridaemia. *Eur J Clin Invest.* 2003; 33:307–315.
270. Olsen MH, Fossum E, Hjerkin E et al. Relative influence of insulin resistance vs blood pressure on vascular changes in longstanding hypertension. ICARUS, a LIFE sub study. Insulin Carotids US Scandinavia. *J Hypertens.* 2000; 18:75–81.
271. Sengstock DM, Vaitkevicius PV, Supiano MA. Arterial stiffness is related to insulin resistance in nondiabetic hypertensive older adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:2823–2827.
272. Tomiyama H, Hashimoto H, Hirayama Y et al. Synergistic acceleration of arterial stiffening in the presence of raised blood pressure and raised plasma glucose. *Hypertension.* 2006; 47:180–188.
273. Schillaci G, Pirro M, Vaudo G et al. Metabolic syndrome is associated with aortic stiffness in untreated essential hypertension. *Hypertension.* 2005; 45:1078–1082.

274. Kimoto E, Shoji T, Shinohara K et al. Regional arterial stiffness in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17:2245–2252.
275. Strain WD, Chaturvedi N, Dockery F et al. Increased arterial stiffness in Europeans and African Caribbeans with type 2 diabetes cannot be accounted for by conventional cardiovascular risk factors. *Am J Hypertens*. 2006; 19:889–896.
276. Ferreira I, Boreham CA, Twisk JW et al. Clustering of metabolic syndrome risk factors and arterial stiffness in young adults: The Northern Ireland Young Hearts Project. *J Hypertens*. 2007; 25:1009–1020.
277. Cameron JD, Bulpitt CJ, Pinto ES, Rajkumar C. The aging of elastic and muscular arteries: a comparison of diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes Care*. 2003; 26:2133–2138.
278. Ahlgren AR, Lanne T, Wollmer P, Sonesson B, Hansen F, Sundkvist G. Increased arterial stiffness in women, but not in men, with IDDM. *Diabetologia*. 1995; 38:1082–1089.
279. Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Stiffness of capacitive and conduit arteries: prognostic significance for end-stage renal disease patients. *Hypertension*. 2005; 45:592–596.
280. Hatsuda S, Shoji T, Shinohara K et al. Regional arterial stiffness associated with ischemic heart disease in type 2 diabetes mellitus. *J Atheroscler Thromb*. 2006; 13:114–121.
281. Kizu A, Koyama H, Tanaka S et al. Arterial wall stiffness is associated with peripheral circulation in patients with type 2 diabetes. *Atherosclerosis*. 2003; 170:87–91.
282. Lee HY, Byung-Hee Oh. Aging and Arterial Stiffness *Circ J*. 2010; 74: 2257 – 2262.
283. Tsubakimoto A, Saito I, Mannami T et al. Impact of metabolic syndrome on brachial-ankle pulse wave velocity in Japanese. *Hypertens Res*. 2006; 29:29–37.
284. Nakanishi N, Shiraishi T, Wada M. Brachial-ankle pulse wave velocity and metabolic syndrome in a Japanese population: the Minoh Study. *Hypertens Res*. 2005; 28:125–131.

285. Ahlgren AR, Sundkvist G, Sandgren T, Lanne T. Female gender increases stiffness of elastic but not of muscular arteries in type I diabetic patients. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2002; 22:409–415.
286. De Angelis L, Millasseau SC, Smith A et al. Sex differences in age-related stiffening of the aorta in subjects with type 2 diabetes. *Hypertension*. 2004; 44:67–71.
287. Choi KM, Lee KW, Seo JA et al. Relationship between brachial-ankle pulse wave velocity and cardiovascular risk factors of the metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract*. 2004; 66:57–61.
288. Li S, Chen W, Srinivasan SR, Berenson GS. Influence of metabolic syndrome on arterial stiffness and its age-related change in young adults: the Bogalusa Heart Study. *Atherosclerosis*. 2005; 180:349–354.
289. Dao HH, Essalihi R, Bouvet C, Moreau P. Evolution and modulation of age-related medial elastocalcinosis: impact on large artery stiffness and isolated systolic hypertension. *Cardiovasc Res*. 2005; 66:307–317.
290. Ziemann SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005; 25:932–943.
291. Creager MA, Luscher TF, Cosentino F, Beckman JA. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part I. *Circulation*. 2003; 108:1527–1532.
292. Schalkwijk CG, Stehouwer CD. Vascular complications in diabetes mellitus: the role of endothelial dysfunction. *Clin Sci (Lond)*. 2005; 109:143–159.
293. Greenwald SE. Ageing of the conduit arteries. *J Pathol*. 2007; 211:157–172.
294. Aronson D. Cross-linking of glycated collagen in the pathogenesis of arterial and myocardial stiffening of aging and diabetes. *J Hypertens*. 2003; 21:3–12.
295. Airaksinen KE, Salmela PI, Linnaluoto MK, Ikaheimo MJ, Ahola K, Ryhanen LJ. Diminished arterial elasticity in diabetes: association with fluorescent advanced glycosylation end products in collagen. *Cardiovasc Res*. 1993; 27:942–945.
296. Schram MT, Schalkwijk CG, Bootsma AH, Fuller JH, Chaturvedi N, Stehouwer CD. Advanced glycation end products are associated with pulse pressure in type 1 diabetes: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Hypertension*. 2005; 46:232–237.

297. Kass DA, Shapiro EP, Kawaguchi M et al. Improved arterial compliance by a novel advanced glycation end-product crosslink breaker. *Circulation*. 2001; 104:1464–1470.
298. Wakabayashi I, Masuda H. Association of acute-phase reactants with arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Chim Acta*. 2006; 365:230–235.
299. de Jager J, Dekker JM, Kooy A et al. Endothelial dysfunction and low-grade inflammation explain much of the excess cardiovascular mortality in individuals with type 2 diabetes: the Hoorn Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006; 26:1086–1093.
300. Langenberg C, Bergstrom J, Scheidt-Nave C, Pfeilschifter J, Barrett-Connor E. Cardiovascular death and the metabolic syndrome: role of adiposity-signaling hormones and inflammatory markers. *Diabetes Care*. 2006; 29:1363–1369.
301. McEniery CM, Qasem A, Schmitt M, Avolio AP, Cockcroft JR, Wilkinson IB. Endothelin-1 regulates arterial pulse wave velocity in vivo. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42:1975–1981.
302. Hingorani AD, Cross J, Kharbanda RK et al. Acute systemic inflammation impairs endothelium-dependent dilatation in humans. *Circulation*. 2000; 102:994–999.
303. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study, 1987-1993. *Am J Epidemiol*. 1997; 146: 483-94.
304. O’Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults: Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1999; 340:14-22.
305. de Groot E, Hovingh GK, Wiegman A, Duriez P, Smit AJ, Fruchart JC, Kastelein JJ. Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis. *Circulation*. 2004; 109 (Suppl 1): III33-38.
306. Burke G, Evans G, Riley W, Sharrett A, Howard G, Barnes R, et al. Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle-

- aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke*. 1995;26:386-91.
307. Iannuzzi A, De Michele M, Bond MG, Sacchetti L, Fortunato G, Salvatore F, et al. Carotid artery remodeling in middle-aged women with the metabolic syndrome (from the “Progetto ATENA” study). *Am J Cardiol*. 2005; 96: 1162 – 1165.
308. Tzou WS, Douglas PS, Srinivasan SR, Bond MG, Tang R, Chen W, et al. Increased subclinical atherosclerosis in young adults with metabolic syndrome: The Bogalusa Heart Study. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46: 457 – 463.
309. Ishizaka N, Ishizaka Y, Hashimoto H, Toda E, Nagai R, Yamakado M. Metabolic syndrome may not associate with carotid plaque in subjects with optimal, normal, or high-normal blood pressure. *Hypertension* 2006; 48: 411 – 417.
310. Hassinen M, Komulainen P, Lakka TA, Väisänen SB, Haapala I, Gylling H, et al. Metabolic syndrome and the progression of carotid intima-media thickness in elderly women. *Arch Intern Med*. 2006; 166: 444 – 449.
311. Eigenbrodt ML, Bursac Z, Tracy RE, Mehta JL, Rose KM, Couper DJ. B-mode ultrasound common carotid artery intima-media thickness and external diameter: Cross-sectional and longitudinal associations with carotid atherosclerotic in a large population sample. *Cardiovasc Ultrasound*. 2008; 6: 1 – 11.
312. Juonala M, Viikari JS, Rasanen L, Helenius H, Pietikainen M, Raitakari OT. Young adults with family history of coronary heart disease have increased arterial vulnerability to metabolic risk factors: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006; 26:1376 –1382.
313. Kawamoto R, Tomita H, Inoue A, Ohtsuka N, Kamitani A. Metabolic syndrome may be a risk factor for early carotid atherosclerosis in women but not in men. *J Atheroscler Thromb*. 2007; 14: 36 – 43.
314. Iglseder B, Cip P, Malaimare L, Ladurner G, Paulweber B. The metabolic syndrome is a stronger risk factor for early carotid atherosclerosis in women than in men. *Stroke*. 2005; 36(6):1212-1217.
315. Tsuda K. Sex hormones and carotid atherosclerosis in the metabolic syndrome (Letter). *Stroke*. 2005; 36: 2528.

316. Rodriguez A, Muller DC, Metter EJ, Maggio M, Harman SM, Blackman MR, Andres R. Aging, androgens and the metabolic syndrome in a longitudinal study of aging. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 3568–3572.
317. Empana JP, Zureik M, Garipey J, Courbon D, Dartigues JF, Ritchie K, et al. The metabolic syndrome and the carotid artery structure in noninstitutionalized elderly subjects: The three-city study. *Stroke.* 2007; 38: 893 – 899.
318. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation.* 1993; 87:II56-65.
319. Kitamura A, Iso H, Imano H, Ohira T, Okada T, Sato S, et al. Carotid intima-media thickness and plaque characteristics as a risk factor for stroke in Japanese elderly men. *Stroke.* 2004; 35:2788-94.
320. Rosvall M, Janzon L, Berglund G, Engstrom G, Hedblad B. Incident coronary events and case fatality in relation to common carotid intima media thickness. *J Intern Med.* 2005; 257:430-7.
321. Prabhakaran S, Rundek T, Ramas R, Elkind MS, Paik MC, Boden-Albala B, et al. Carotid plaque surface irregularity predicts ischemic stroke: the Northern Manhattan Study. *Stroke.* 2006; 37:2696-701.
322. van der Meer I, Bots ML, Hofman A, del Sol AI, van der Kuip DA, Witteman JC. Predictive value of noninvasive measures of atherosclerosis for incident myocardial infarction: the Rotterdam study. *Circulation.* 2004; 109:1089-94.
323. Touboul PJ, Labreuche J, Vicaute E, Amarenco P. Carotid intimamedia thickness, plaques, and Framingham risk score as independent determinants of stroke risk. *Stroke* 2005; 36: 1741 – 1745.
324. Blankenhorn DH, Hodis HN. Arterial imaging and atherosclerosis reversal. *Arterioscler Thromb.* 1994; 14: 177 – 192.
325. Szmitko PE, Wang CH, Weisel RD, de Almeida JR, Anderson TJ, Verma S. New markers of inflammation and endothelial cell activation: Part I. *Circulation.* 2003; 108: 1917 – 1923.
326. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135 – 1143.
327. Mancia G, Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fegard R, Germano G, Grassi G, Heagerty A. M, Laurent S at al. Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007

- Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007;25: 1105–1187.
328. Pearson TA, Mensah GA et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003; 149: 139-150.
329. Bartoli E, Fra GP, Carnevele Schianca GP. The oral glucose tolerance test (OGTT) revised. *Eur J Intern Med*. 2011; 22: 8-12.
330. Matsui Y, Kario K, Ishikawa J, Eguchi K, Hoshida S, Shimada K. Reproducibility of arterial stiffness indices (pulse wave velocity and augmentation index) simultaneously assessed by automated pulse wave analysis and their associated risk factors in essential hypertensive patients.
331. Cin HF, Lui CK, Liao YC, Chen CS, Juo SH. The risk of metabolic syndrome on carotid thickness and stiffness: sex and age specific effects. *Atherosclerosis*. 2010; 1: 155-159.
332. de Simone G, Olsen MH, Wachtell K, Hille DA, Dahlof B, Ibsen H, Kjeldsen SE, Lyle PA, Devereux RB. Clusters of metabolic risk factors predict cardiovascular events in hypertension with target-organ damage: the LIFE study. *J Hum Hypertens*. 2007; 21: 625-32.
333. Grandi AM, Maresca AM, Giudici E, Laurita E, Marchesi C, Solbiati F, Nicolini E, Guasti L, Venco A. Metabolic syndrome and morphofunctional characteristics of the left ventricle in clinically hypertensive nondiabetic subjects. *Am J Hypertens*. 2006; 19: 199-205.
334. Mule G, Nardi E, Cottone S, Cusimano P, Volpe V, Piazza G, Mongiovi R, Mezzatesta G, Andronico G, Cerasola G. Influence of metabolic syndrome on hypertension-related target organ damage. *J Intern Med*. 2005; 257: 503-13.
335. Sundstrom J, Arnlov J, Stolare K, Lind L. Blood pressure-independent relations of left ventricular geometry to the metabolic syndrome and insulin resistance: a population-based study. *Heart*. 2008; 94: 874-8.
336. Schillaci G, Pirro M, Pucci G, Mannarino MR, Gemelli F, Siepi D, Vaudo G, Mannarino E. Different impact of the metabolic syndrome on left ventricular

- structure and function in hypertensive men and women. *Hypertension*. 2006; 47: 881-6.
337. Chinali M, de Simone G, Roman MJ, Best LG, Lee ET, Russell M, Howard BV, Devereux RB. Cardiac markers of pre-clinical disease in adolescents with the metabolic syndrome: the strong heart study. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52: 932-8.
338. Davis CL, Kapuku G, Snieder H, Kumar M, Treiber FA. Insulin resistance syndrome and left ventricular mass in healthy young people. *Am J Med*. 2002; 324:75-5.
339. Gupta S, Berry JD, Perhock RM, Khera A, de Lemos JA, Potel PC, Macham DW, Drazner MH. Left ventricular hypertrophy, aortic wall thickness and lifetime predicted risk of cardiovascular disease: the Dallas heart study. *JACC*. 2010; 3:795.
340. Li Y, Zhao D, Li CF, Guo W, Hao P, Sun JY, Chen OH, Qin LP, Wang W. Association between hypertensive left ventricular hypertrophy and cardiovascular events in adults Beijing residents. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2008; 36:1037-42.
341. Lip GY, Blann AD, Jones AF, Lip PL, Beevers DG. Relation of endothelium, thrombogenesis, and hemorheology in systemic hypertension to ethnicity and left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1566–1571.
342. Mauer O Jr, Filipovsky J, Pesta M, Cifkova R, Dolejsova M, Simon J. The interaction of endothelial nitric oxide synthase polymorphism and current smoking in terms of increased arterial stiffness. *Physiol Res*. 2010; 59:529-36.
343. Mizia-Stecki K, Haberka M, Mizia M, Chmiel A, Wiezbicka-Chmiel J, Showeiski M, Gasior Z. Coronary artery calcium score assessed by a 64 multislice computer tomography and early index of functional and structural vascular remodeling in cardiac syndrome X patient. *J Nucl Cardiol*. 2008; 15: 615-616.
344. Bussy C, Boutouyrie P, Lacolley P, Challande P, Laurent S. Intrinsic stiffness of the carotid arterial wall material in essential hypertensives. *Hypertension*. 2000; 35: 1049–1054.
345. Mehta SK., Rame E, Khera A, Murphy SA, Canham RM, Peshock RM et al. Left ventricular hypertrophy, subclinical atherosclerosis, and inflammation. *Hypertension*. 2007; 49: 1385–1391.

346. Velagaleti RS, Gona P, Levy D, Aragam J, Larson MG, Tofler GH et al. Relation of biomarkers representing distinct biological pathways to left ventricular geometry. *Circulation*. 2008; 118: 2252–2258.
347. Palmieri V, Celentano A, Roman M.J, Simone de G, Lewis MR, Best L et al. Fibrinogen and preclinical echocardiographic target organ damage. The strong heart study. *Hypertension*. 2001; 38 : 1068–1074.
348. Salles GF, Fiszman R, Cardoso CRL, Muxfeldt ES. Relation of left ventricular hypertrophy with systemic inflammation and endothelial damage in resistant hypertension. *Hypertension*. 2007; 50: 723–728.
349. Takei Y, Tullio Di MR, Homma S, Boden-Albala B, Rundek T, Sacco RL et al. Soluble tumor necrosis factor receptor 1 level is associated with left ventricular hypertrophy: the northern Manhattan study. *Am J Hypertens*. 2009; 22: 763–769.
350. Park CW, Shin YS, Kim CM, Lee SY, Yu SE, Kim SY et al. Increased C-reactive protein following hemodialysis predicts cardiac hypertrophy in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2002; 40: 1230–1239.
351. Palmieri V, Tracy RP, Roman MJ, Liu JE, Best L.G, Bella JN et al. Relation of left ventricular hypertrophy to inflammation and albuminuria in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2003; 26: 2764–2769.
352. Velagaleti RS, Gona P, Levy D, Aragam J, Larson MG, Tofler GH et al. Relation of biomarkers representing distinct biological pathways to left ventricular geometry. *Circulation*. 2008; 118: 2252–2258.
353. Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population, *Circulation*. 2006; 113: 664 – 670.
354. RabkinSW, Chan SH, Sweeney C. Ankle-brachial index as an Indicator of arterial stiffness in patients without peripheral artery disease. *Angiology*. 2011; 7:15.
355. Kanhai DA, Kappelle LJ, van der Graaf Y, Uiterwaal CS, Visseren FL. The risk of general and abdominal adiposity in the occurrence of new vascular events and mortality in patients with various manifestations of vascular disease. *Int J Obes*. 2011.

DISERTACIJOS TEMA PASKELBTŲ DARBŲ SĄRAŠAS

1. V. Dženkevičiūtė, V. Šapoka, Ž. Petrulionienė. Arterijų struktūriniai ir funkciniai kitimai didelės širdies ir kraujagyslių ligų rizikos asmenims, turintiems ir neturintiems metabolinį sindromą, gerontologija, 2010 m,
2. V. Dženkevičiūtė, Ž. Petrulionienė, J. Badarienė, A. Laucevičius, V. Skorniakov, A. Čypienė, L. Ryliškytė. Association between left ventricular hypertrophy and high sensitivity C-reactive protein in patients with metabolic syndrome. Seminars in cardiovascular Medicine, 2011; 17:9.

SKAITYTI PRANEŠIMAI:

1. V. Dzenkeviciute, L. Ryliskyte, Z. Petrulioniene, J. Badariene, A. Laucevičius. The Metabolic Syndrome in Middle Aged Individuals is Associated with Greater Elastic, but Not Muscular Arterial Stiffness. Cambridge, UK, September 2009.
2. V. Dzenkevičiūtė., Petrulionienė, L. Ryliškyte, A. Laucevičius, J. Badariene. Central blood pressure is strongly related to vascular disease, Word Congress of cardiology, Beijing, China. 2010.

PRIEDAS



VILNIAUS UNIVERSITETO MEDICINOS FAKULTETAS

Kodas 211950810, M.K.Čiurlionio 21/27, 03101, Vilnius Tel.(85)2398701, 2398700, faks.2398705, El.p. mf@mf.vu.lt

VILNIAUS REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS

M.K.Čiurlionio 21/27, LT-03101, Vilnius, tel.(85) 2686998, el.p.: rbtek@mf.vu.lt

PRITARIMAS LEIDIMO PAPILDYMIUI

2010-05-05 Nr.158200-05-179-056LP18

I. Mokslo darbo kryptis

Ligų etiopatogenezė, diagnostika, gydymas, rehabilitacija ir prevencija:
fundamentiniai ir klinikiniai tyrimai.

I.1. Mokslinio darbo fragmento pavadinimas

Fundamentiniai ir klinikiniai tyrimai, inovatyvios technologijos.

I.1.1. Biomedicininio tyrimo pavadinimas

Arterijų morfologinių ir funkcinių kitimų reikšmė sergant metaboliu sindromu

Protokolo Nr: 1

Versijos Nr: 01

Data: 2010-04-12

Asmens informavimo forma lietuvių kalba:

Versijos Nr: -

Data: -

Pagrindinis tyrėjas: V.Dženkevičiūtė

Biomedicininio tyrimo vieta:

Įstaigos pavadinimas: Vilniaus universitetinė ligoninė Santariškių klinikos

Įstaigos adresas: Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius

Pritarimas leidimo papildymui ir leidimas atlikti biomedicininį tyrimą išduotas Vilniaus Regioninio biomedicininių tyrimų etikos komiteto posėdžio, vykusio 2010 m. gegužės mėn. 04 d., sprendimu.

Vilniaus regioninio biomedicininių tyrimų etikos komiteto ekspertų grupės nariai			
Nr.	Vardas, pavardė	veiklos sritis	dalyvavo posėdyje
1	doc. Dr.Laimutė Jakavonytė	filosofija	taip
2	doc. Dr. Kęstutis Žagminas	epidemiologija	taip
3	dr. Gytis Andrulionis	teisė	ne
4	dr. Marija Veniūtė	visuomenės sveikata	taip
5	doc.dr. Jolanta Gulbinovič	medicina	taip
6	doc.dr. Vytautė Pečiulienė	medicina, odontologija	taip
7	Laura Malinauskienė	medicina	taip
8	dr. Gražina Pastavkaitė	klinikinė psichologija	taip
9	Ugnė Šakūnienė	pacientų teisės	taip

Pirmininkas



Gytis Andrulionis