

**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

**Endotelio funkcijos pokyčiai ir albuminurijos dažnis metaboliniu sindromu sergančiųjų
pacientų grupėje be lėtinės inkstų ligos ir cukrinio diabeto**

**Endothelial Function and Albuminuria in Nondiabetic Individuals with Metabolic Syndrome
without Overt Kidney Failure**

Studentas/ė (vardas, pavardė), grupė: **Ignas Marčiukaitis VI kursas, 9 gr.**

Katedra/ Klinika kurioje ruošiamas ir ginamas darbas **Širdies ir kraujagyslių ligų
klinika**

Darbo vadovas

Doc. Dr. Jolita Badarienė

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

Konsultantas

Dr. Agnė Laučytė-Cibulskienė

(pareigos, vardas, pavardė)

Katedros arba Klinikos vadovas

prof. Sigita Glaveckaitė

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

2024-03-14

Studento elektroninio pašto adresas ignas.marciukaitis@stud.mf.vu.lt

TURINYS

SANTRAUKA, SUMMARY	3
ĮVADAS	5
Darbo tikslas	7
Uždaviniai	7
Hipotezė	7
TIRIAMIEJI IR METODAI	7
Pacientų atranka	7
Laboratoriniai tyrimai	8
Arterinio kraujospūdžio matavimas	8
Endotelio funkcijos tyrimas	9
Statistiniai metodai	9
REZULTATAI	10
Demografiniai rodikliai	10
Koreliacija tarp inkstų funkcijos žymenų ir endotelio funkcijos	11
Glomerulų filtracijos greičio ryšys su bendraisiais ir kinetiniais POHR laipsniais tarp nesergančiųjų CD	12
Endotelio funkcija ir albuminurija nesergančių CD tarpe	17
Reaktyvus hiperemijos indeksas ir apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis	18
Inkstų amžius, albuminurija ir endotelio funkcija nesergančiųjų CD grupėje	22
DISKUSIJA	23
IŠVADOS	24
LITERATŪROS SĄRAŠAS	26
PRIEDAI	29

SANTRAUKA, SUMMARY

Problemos aktualumas: Metabolinis sindromas yra organizme vykstančių anabolinių ir katabolinių procesų išsireguliuavimas, kuriam būdinga hipertenzija, dislipidemija, nutukimas bei insulino rezistentiškumas. Visi šie komponentai veda prie sisteminio lėtinio nedidelio laipsnio uždegimo ir didina riziką susirgti aterosklerozine širdies kraujagyslių liga. Toks lėtinis uždegimas sąlygoja endotelio disfunkciją visose kraujagyslėse. Inkstų glomerulų kapiliaruose esančios endotelio ląstelės sudaro filtracinį barjerą, todėl sutrikus jų funkcijai padidėja inkstų pralaidumas albuminui. Šiuo tyrimu norėjome patikrinti ar kraujagyslių endotelio funkcijos sutrikimas yra susijęs su albuminurija bei inkstų funkcija tarp pacientų kuriems nustatytas metabolinis sindromas be cukrinio diabeto ar lėtinės inkstų ligos.

Tiriamieji ir metodai: Tyrime dalyvavo 1431 pacientas (623 vyrai ir 808 moterys), turintis metabolinį sindromą. Vidutinis pacientų amžius buvo 53 ± 6 metai. Nuasmeninti pacientų duomenys buvo paimti iš Vilniaus universitetinės ligoninės Santaros klinikų duomenų bazės nuo 2010 iki 2014 metų. Visi tiriamieji buvo atsiųsti pirminės sveikatos priežiūros įstaigų pagal Asmenų priskirtinų širdies ir kraujagyslių ligų didelės rizikos grupei, atrankos ir prevencijos priemonių finansavimo programą. Odos smulkiųjų kraujagyslių endotelio funkcija buvo vertinama postokliuzinės reakcinės hiperemijos metu su lazerine doplerografija. Albuminurija vertinta pagal šlapimo albumino ir kreatinino santykį vienkartiniam šlapime bei pagal įvertintą albumino išskyrimo greitį.

Rezultatai: Sergančiųjų cukriniu diabetu šlapimo albumino ir kreatinino santykis buvo didesnis negu nesergančiųjų ($p=0,002$), tačiau atskirai lyginant vyrus ir moteris reikšmingo skirtumo nestebėta ($p=0,038$, $p=0,022$).

Nepastebėjome ryšio tarp endotelio funkcijos sutrikimo ir albuminurijos, tačiau glomerulų filtracijos greitis buvo susijęs su ramybės tėkme, okliuzijos plotu ir laiku iki maksimalios tėkmės ir neigiamai susijęs su reakcinės hiperemijos indeksu ir procentiniu amplitudės padidėjimu postokliuzinės reakcinės hiperemijos metu sergančiųjų diabetu tarpe. Šlapimo albumino ir kreatinino santykis nebuvo susijęs su endotelio funkciją rodančiais rodikliais. Papildomai paskaičiavus albumino išskyrimo greitį paaiškėjo, kad jis yra susijęs su reakcinės hiperemijos indeksu ir procentiniu amplitudės padidėjimu.

Inkstų amžiaus ir chronologinio amžiaus skirtumas buvo susijęs su hiperemijos indeksu ($p<0.001$), laiku iki maksimalios tėkmės ($p=0.029$) ir procentiniu amplitudės padidėjimu ($p<0.001$).

Išvados: Albuminurija nebuvo susijusi su endotelio disfunkcija tarp vidutinio amžiaus metaboliniu sindromu sergančių pacientų be diabeto. Įvertinto glomerulų filtracijos greičio

sumažėjimas vyrams koreliavo su blogesne jų endotelio funkcija. Moterims toks ryšys nestebėtas. Albumino išskyrimo greitis turėjo ryšį su sumažėjusiu reakciniu hiperemijos indeksu ir procentiniu amplitudės padidėjimu. Didėjant inkstų amžiui atsiranda daugiau endotelio pažeidimo išraiškų.

Raktiniai žodžiai: Albuminurija, metabolinis sindromas, endotelio disfunkcija, lazerinė doplerografija, postokliuzinė reakcinė hiperemija, inkstų funkcija.

Relevance of the problem: Metabolic syndrome is the dysregulation of metabolic processes in which hypertension, dyslipidaemia, obesity and insulin resistance occur. All these components lead to systemic low grade inflammation and increase cardiovascular risk. Such a low risk inflammation causes endothelial dysfunction in all blood vessels. The endothelial cells in kidney glomeruli are the part of their filtration barrier. When endothelial dysfunction occurs in kidney glomeruli albumin excretion increases. In this research we wanted to check whether endothelial dysfunction in brachial arteries correlates with albuminuria and kidney function in patients without diabetes and chronic kidney disease.

Subjects and methods: This research included 1431 patients (623 men and 808 women) with metabolic syndrome. The average age was 53 ± 6 years. All data was taken from Vilnius University Hospital Santaros Clinics archive from 2010 to 2014. The subjects were participants in Lithuanian high cardiovascular risk prevention programme. Skin microvascular endothelial function was measured with laser Doppler flowmetry during post-occlusive reactive hyperaemia. Albuminuria was evaluated from spot urine using albumin to creatinine ratio and estimated albumin excretion rate.

Results: Urine albumin and creatinine ratio was higher in patients who had diabetes comparing with nondiabetic participants ($p=0,002$). However comparing women and men separately we did not find statistical difference ($p=0,038$, $p=0,022$).

The correlation between endothelial dysfunction and albuminuria was not found. Although estimated glomerular filtration rate in nondiabetic patients was associated with rest flow, occlusion area, time to maximal flow and negatively associated with reactive hyperaemia index, rest and peak flow percent change in post-occlusive reactive hyperaemia. Urine albumin and creatinine ratio did not correlate with endothelial function. After we included estimated albumin excretion rate, we found its association with reactive hyperaemia index and percent change in rest to peak flow.

Kidney to chronological age difference was associated with hyperaemia index ($p<0.001$), time to maximal flow ($p=0.029$) and rest flow to peak flow percentage change ($p<0.001$).

Conclusions: Albuminuria did not correlate with endothelial dysfunction in middle-aged nondiabetic individuals with metabolic syndrome. The decrease in estimated glomerular filtration rate was associated with worse endothelial function in men, but not in women. Estimated albumin excretion rate correlated with a decrease in reactive hyperaemia index and increase in rest to peak flow percent change. Kidney to chronological age difference had an impact on endothelial function.

Keywords: Albuminuria, metabolic syndrome, endothelial dysfunction, laser Doppler flowmetry, post-occlusive reactive hyperaemia, kidney function.

ĮVADAS

Metabolinis sindromas (MetS) yra organizme vykstančių anabolinių ir katabolinių procesų išsiregulavimas. Jam būdingas insulino rezistentiškumas, oksidacinis stresas bei sisteminis nedidelio laipsnio uždegimas. Manoma, kad didelis energijos gavimas su maistu ir per mažas jos suvartojimas (pavyzdžiui, daug gliukozės turinčio maisto vartojimas ir mažas fizinis aktyvumas), prisideda prie MetS išsivystymo [1]. MetS gali pasireikšti pilviniu nutukimu, padidėjusiu arteriniu kraujo spaudimu, padidėjusia trigliceridų koncentracija plazmoje nevalgius, sumažėjusia didelio tankio lipoproteinuose esančio cholesterolio koncentracija bei padidėjusia gliukozės koncentracija nevalgius plazmoje [2]. Pagal Nacionalinės cholesterolio edukacijos programos suaugusiųjų gydymo gaires (*angl. National cholesterol education program adult treatment panel III* (NCEP ATP III)) [3] MetS diagnozės patvirtinimui reikia mažiausiai 3-jų iš paminėtų kriterijų:

- Centrinis arba pilvinis nutukimas (vertinama juosmens apimtis) (≥ 102 cm vyrams ir ≥ 88 cm moterims)
- Padidėjęs trigliceridų (TG) kiekis kraujyje ($\geq 1,7$ mmol/l)
- Sumažėjęs didelio tankio lipoproteinų cholesterolis (DTL Ch) kiekis kraujyje (< 1 mmol/l vyrams ir $< 1,3$ mmol/l moterims)
- Padidėjęs arterinis kraujo spaudimas (sistolinis arterinis kraujo spaudimas (AKS) ≥ 130 mmHg, diastolinis - ≥ 85 mmHg, arba gydomas anksčiau diagnozuotas padidėjęs arterinis kraujo spaudimas)
- Padidėjęs gliukozės kiekis kraujyje ($> 5,6$ mmol/l)

Visi paminėti MetS komponentai yra rizikos veiksniai sirgti aterosklerozine širdies kraujagyslių liga. MetS metu atsiradę lėtinis sisteminis uždegimas ir endotelio disfunkcija pagreitina tiek aterosklerozės formavimąsi, tiek ir paspartina kraujagyslių standėjimą (arteriosklerozę), kas ir

sukelia kardiovaskulinius įvykius [1]. Todėl yra svarbu, kuo anksčiau pastebėti ir paveikti tuos rizikos veiksnius, kad galėtume sumažinti aterosklerozinės širdies kraujagyslių ligos vystymąsi.

Endotelis yra vidinis kraujagyslių sluoksnis, sudarytas iš endotelio ląstelių. Į nepažeisto endotelio ląstelę patekusi gliukozė dalyvauja glikolizės procese. Šios biocheminės reakcijos metu anaerobinėmis sąlygomis susidaro piruvatas, kurio didžioji dalis verčiama laktatu ir pašalinama iš ląstelės. Tik apie 1 % piruvato yra naudojamas Krebso cikle aerobiniam kvėpavimui. Esant gliukozės pertekliui susidaro daugiau piruvato ir didesnė jo dalis yra panaudojama trikarboksirūgščių cikle. To pasekoje padaugėja laisvųjų deguonies radikalų, kurie sukelia oksidacinį stresą [4]. Yra žinoma, kad sergant 2 tipo cukriniu diabetu (CD), kada padidėja gliukozės koncentracija kraujyje, būna sutrikdoma normali endotelio funkcija [5,6]. Esant endotelio disfunkcijai sumažėja azoto oksido (NO), kuris atsakingas už vazodilataciją, bioprieinamumas ir padaugėja uždegiminių adhezijos molekulių ląstelės paviršiuje [4]. Visa tai veda prie aterosklerozinių plokštelių formavimosi bei sutrikdo mikrocirkuliaciją organuose pvz. smegenyse, inkstuose, lytiniuose organuose ir pan.

Sergant MetS, dėl nutukimo ir insulino rezistentiškumo išsireguliuoja metaboliniai mechanizmai adipocituose. Šios būklės metu sumažėja grelino ir padidėja leptino išsiskyrimas. Dėl hormonų disbalanso padidėja prouždegiminių citokinų sekrecija, makrofagų fagocitinis aktyvumas. Nutukimas ir insulino rezistentiškumas (nesergant CD) yra susiję su lėtiniu sisteminiu uždegimu ir oksidaciniu stresu, kurie galimai atsirado dėl endotelio disfunkcijos. [1,7]. Taigi, endotelio funkcijos pažeidimai pradeda vystytis dar prieš atsirandant CD.

Dėl endotelio pažeidimo inkstų glomerulų kraujagyslėse gali pasireikšti albuminurija. Albuminuriją parodo šlapimo albumino ir kreatinino santykis, bei apskaičiuotas albumino išskyrimo greitis. Padidėjusi albuminurija ir/ar sumažėjęs apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis (aGFG) padidina kardiovaskulinių įvykių riziką [8]. Yra ištirta, kad, turint 2 tipo CD, albuminurija geriau gali atspindėti endotelio pažaidą nei aGFG sumažėjimas [9]. Albuminurija yra susijusi ne tik su inkstų, bet ir su periferinių smulkiųjų kraujagyslių endotelio disfunkcija [10]. Tai pat žinoma, kad, sergant 2 tipo CD, nutukimas yra susijęs su endotelio disfunkcija rankų odos kraujagyslėse [6]. Todėl manoma, kad albuminurija, sergant metaboliniu sindromu, gali rodyti ne tik inkstų, bet ir sisteminių kraujagyslių endotelio pažeidimą. Izraelio mokslininkai (Brzezinski RY ir kt.) savo tyrime įrodė, kad sergant CD ir/ar turint padidėjusią gliukozės koncentraciją nevalgius po fizinio krūvio per laiką padidėja šlapimo albumino ir kreatinino santykis [11]. Tai galimai rodo endotelio funkcijos laipsnišką blogėjimą. Kuo anksčiau pastebimi netiesioginiai endotelio disfunkcijos rodmenys, tokie kaip albuminurija, galima laiku sumažinti riziką ateityje turėti aterosklerozinę širdies kraujagyslių ligą.

Inkstų funkcijos sumažėjimo laipsnį galima vertinti ne tik pagal aGFG ar albuminuriją, bet ir pagal inkstų ir chronologinio amžiaus skirtumą (*angl. Kidney age - Chronological age Difference (KCD)*). Viename tyrime Campbell DJ ir bendraautorai nustatė, kad pacientams iki 70 metų amžiaus inkstų ir chronologinio amžiaus skirtumo padidėjimas 20-čia metų geriau atspindi inkstų pažaidą negu aGFG sumažėjimas žemiau 60 ml/min/1.73m² [12]. Taip pat KCD > 20 metų padidina vyresnių pacientų kardiovaskulinio įvykio riziką [12, 13].

Deja trūksta studijų, kurios būtų tyrusios endotelio funkcijos sąsają su albuminurija tarp nesergančiųjų CD. Endotelio ląstelės inkstuose yra unikalios, nes jos yra glomerulų filtracijos barjero dalis. Inkstų endotelio ląstelės komunikuoja su kitomis ląstelėmis taip sukeldamos sisteminių atsaką [14, 15]. Šiuo tyrimu mes siekėme nustatyti galimą ryšį tarp endotelio funkcijos sutrikimo ir inkstų funkcijos, vertintos atsižvelgiant į glomerulų filtracijos greitį ir albuminuriją vienkartiniam šlapime.

Darbo tikslas

Išsiaiškinti, ar albuminurija yra susijusi su endotelio funkcijos pokyčiais sergant metaboliniu sindromu.

Uždaviniai

1. Išsiaiškinti, ar glomerulų filtracijos greitis ir albuminurija yra susiję su endotelio disfunkcija lyginant sergančiuosius CD su nesergančiais.
2. Ištirti, ar glomerulų filtracijos greitis ir albuminurija turi įtakos reaktyvios hiperemijos pasireiškimui tarp nesergančiųjų CD.
3. Išsiaiškinti, ar inkstų amžius, geriau negu albuminurija, atspindi endotelio funkciją.

Hipotezė

Endotelio funkcijos pokyčiai yra susiję su albuminurija ir/ar glomerulų filtracijos greičiu ar inkstų amžiumi tarp sergančiųjų metaboliniu sindromu be CD ar lėtinės inkstų ligos.

TIRIAMIEJI IR METODAI

Pacientų atranka

Tyrimo dalyvavo 1431 pacientas (623 vyrai ir 808 moterys). Iš jų 286 tiriamieji turėjo CD ir 1386 tiriamieji turėjo aGFG > 60 ml/min/1.73m². Nuasmeninti pacientų duomenys buvo paimti iš Vilniaus

universitetinės ligoninės Santaros klinikų duomenų bazės nuo 2010 iki 2014 metų. Pacientai buvo atsiųsti pirminės sveikatos priežiūros įstaigų pagal Asmenų priskirtinų širdies ir kraujagyslių ligų didelės rizikos grupei, atrankos ir prevencijos priemonių finansavimo programą [16]. Į šią programą įtraukėme 40-55 metų vyrus ir 50-65 metų moteris neturinčius aterosklerozinės širdies kraujagyslių ligos. Visi šie pacientai pagal NCEP ATP III [3] turėjo metabolinį sindromą.

Neįtraukimo kriterijai:

Kliniškai nustatyta aterosklerozinė širdies kraujagyslių liga

Laboratoriniai tyrimai

Pacientams nevalgius iš ryto buvo imami kraujo tyrimai (didelio jautrumo C reaktyvus baltymas (CRB), gliukozės, kreatinino koncentracijos, lipidograma (trigliceridų (TG), mažo tankio lipoproteinų cholesterolio (MTL Ch), didelio tankio lipoproteinų cholesterolio (DTL Ch), bendro cholesterolio koncentracijos). Kraujo tyrimai atlikti Vilniaus universitetinės ligoninės Santaros klinikų laboratorijoje (*ARCHITECT ci8200 integrated system; Abbot; Jungtinės Amerikos Valstijos*). Albuminurija buvo vertinta vienkartiniam rytiniam šlapime kaip albumino ir kreatinino santykis, bei apskaičiuotas albumino išskyrimo greitis (aAIG). aAIG apskaičiuojamas sudauginus šlapimo albumino ir kreatinino santykį su kreatinino išskyrimo greičiu [17]. Albumino kiekis šlapime buvo vertintas imunotubidimetrijos metodu, o kreatinino kiekis buvo nustatomas kinetiniu fermentiniu metodu. Glomerulų filtracijos greitis pagal gautus laboratorinius rezultatus buvo skaičiuojamas CKD-EPI (Lėtinės inkstų ligos epidemiologijos kolaboracijos (*angl. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*)), EKFC (Europos inkstų funkcijos konsorciumo (*angl. European Kidney Function Consortium*)) ir LMrev (Lundo – Malmės atvirkštine (*angl. Lund – Malmo revised*)) formulėmis [18, 19, 20].

Inkstų amžius buvo vertinamas pagal inkstų ir chronologinio amžiaus skirtumą, kur:

KCD = Inkstų amžius – Chronologinis amžius,

kur inkstų amžius apskaičiuojamas pagal šią formulę:

Inkstų amžius (metais) = $(1/0.9) * (105 - aGFG) + 40$ [13]

Arterinio kraujospūdžio matavimas

Arterinis kraujo spaudimas buvo matuotas žaste apmokyto medicinos personalo pagal Nacionalinio sveikatos ir priežiūros instituto (*angl. National Institute for Health and Care*

Excellence) 2011 metų gaires [21]. Matavimas buvo atliekamas sėdimoje padėtyje po 10 – 15 min poilsio. Buvo atlikti 3 matavimai kas 2 min. Duomenų analizėje naudota vidutinė vertė. AKS matuotas ant dominuojančios rankos naudojant *Riester precisa N Sphygmo* aparatą.

Endotelio funkcijos tyrimas

Smulkiųjų odos kraujagyslių endotelio funkcija buvo vertinama postokliuzinės reakcijos hiperemijos (PORH) būdu naudojant lazerinę doplerografiją (*angl. Laser Doppler flowmetry (LDF), PeriFlux System 5000, Perimed*). Ši procedūra, kaip ir lokali terminė hiperemija (*angl. local thermal hyperaemia*) ir tėkmės sukelta dilatacija (*angl. flow-mediated dilatation*), neinvaziniu būdu, pasitelkiant LDF, padeda įvertinti endotelio funkciją [22].

Lazerio doplerio daviklis (*Probe 457; Perimed*) buvo dedamas ant nedominuojančios rankos rodomojo piršto vidurinio pirštakaulio nugarinio paviršiaus. Kraujagyslių reakcija buvo vertinama LDF lazeriu, kurio bangos ilgis buvo 785 nm. Į LDF tyrimą pacientai turėjo atvykti ryte nevalgę ir bent 12 val. nevartoję tabako, alkoholio ir kofeino turinčių gaminių. Tada 10-15 min turėjo pabūti atsigulę kambaryje, kuriame yra 22-25 °C palaikoma temperatūra. Iš pradžių buvo vertinama pacientų smulkiųjų kraujagyslių tėkmė ramybės metu (*angl. Rest Flow (RF)*). Tada buvo atliekamas PORH matavimas. Paciento žastas daugiau nei 5 min buvo užveržiamas manžete su manometru spaudimu 100 mmHg aukštesniu negu sistolinis AKS. Okliuzijos metu buvo matuojama tėkmė (*angl. Biological Zero (BZ)*). Atleidus manžetę buvo fiksuojamas tėkmės pakilimas (*angl. Peak Flow (PF)*). Visi šie parametrai buvo išreikšti sutartiniais perfuzijos vienetais (*angl. Arbitrary Perfusion Units (APU)*). Taip pat buvo apskaičiuotas procentinis tėkmės po manžetės atleidimo (PF) ir ramybės tėkmės (*angl. Rest Flow (RF)*) pokytis (PF-RF) [23].

Statistiniai metodai

Duomenų analizė atlikta priklausomai nuo jų rūšies bei pasiskirstymo: tolydūs kintamieji išreikšti vidurkiu su standartiniu nuokrypiu nurodytu skliausteliuose, diskretūs – mediana su interkvartilijų ribomis (IKV), kategoriniai kintamieji – skaitinėmis vertėmis jų procentine išraiška. Dalis kintamųjų buvo logaritmuoti siekiant išgauti duomenų pasiskirstymo normalumą.

F testu patikrintas dviejų populiacijų dispersijų tolygumas. Jei dispersijos buvo tolygios grupės lygintos taikant Stjudento t testą, jeigu netolygios ar kintamasis neatitiko normalumo dėsnio – taikytas Vilkoksono (*angl. Wilkoxson*) suderintų porų testas. Kategoriniai kintamieji tirti taikant chi kvadratą (χ^2).

Koreliacijos testas taip pat pasirinktas atsižvelgiant į duomenų pasiskirstymą: Pirsono (*angl. Pearson*) koreliacijos testas – normaliai pasiskirsčiusiems duomenims; Spirmeno rangų koeficientas (*angl. Spearman's rank*) – nenormaliai pasiskirsčiusiems kintamiesiems.

Vienarūšė linijinė regresija pasitelkta siekiant nustatyti veiksnius įtakančius endotelio funkciją (laiką iki maksimalaus tėkmės pakilimo ir procentinį amplitudės padidėjimą). Pirma mes pasirinkome tuos kintamuosius iš vienaarūšės regresijos, kurie turėjo reikšmingas asociacijas. Tada pasitelkėme dagiaulybę linijinę regresiją nepriklausomų kintamųjų statistiškai reikšmingai susijusių su priklausomu kintamuoju išaiškinimui. Daugiakolinearumui nustatyti naudotas VIF (*angl. Variation Inflation Factor*), kintamieji turintys VIF didenį nei 2 (pvz. amžius ir lytis) dėl tarpusavio sąveikos tirti atskiruose modeliuose, dažniausiai pasitelkiant pagal lytį išskaidytą analizę. Laiptinis modelis (*angl. stepwise regression analysis*) padėjo pasirinkti kintamuosius kurie geriausiai apibrėžti priklausomąjį kintamąjį.

Reakcinis hiperemijos indeksas ≤ 1.50 atspindintis sunkią endotelio disfunkciją vertintas kaip didelės rizikos ir su juo atlikti logistinės regresijos modeliai.

Duomenys apdoroti *SPSS Statistics 29.0.0.0* versiją. Patikimumo įvertis < 0.05 vertintas kaip statistiškai reikšmingas.

REZULTATAI

Demografiniai rodikliai

Studijoje dalyvavo 1431 pacientas (808 (56 %) moterys ir 623 (44 %) vyrai), nesergantys ateroskleroze širdies kraujagyslių liga. Įvertinus Asmenų priskirtinų širdies ir kraujagyslių ligų didelės rizikos grupei, atrankos ir prevencijos priemonių finansavimo programą šie pacientai priklausė labai didelei kardiovaskulinei rizikos grupei. Vidutinis pacientų amžius buvo 53 ± 6 metai (moterų 57 ± 4 ir vyrų 48 ± 4 metai). Dauguma pacientų buvo nutukę. Vidutinis kūno masės indeksas (KMI) buvo $32 \pm 5 \text{ kg/m}^2$. Tik 4 % studijoje dalyvavusių pacientų turėjo normalų KMI ($18,5 \text{ kg/m}^2 - 25 \text{ kg/m}^2$). 34 % pacientų turėjo viršsvorį (KMI $25 \text{ kg/m}^2 - 30 \text{ kg/m}^2$) ir net 61 % buvo nutukęs (KMI didesnis negu 30 kg/m^2). Vidutinė pilvo apimtis buvo $106 \pm 11 \text{ cm}$ ($103 \pm 11 \text{ cm}$ moterų ir $109 \pm 10 \text{ cm}$ vyrų). Pilvinį nutukimą (juosmens apimtis didesnė negu 102 cm vyrams ir 88 cm moterims) turėjo 86 % dalyvių. 92 % pacientų turėjo padidintą arterinį spaudimą ir 96 % turėjo dislipidemiją. 459 (32 %) (307 (49 %) vyrai ir 152 (19 %) moterys) rūkė. Kiti duomenys yra pateikti priede 1.

286 tiriamieji iš 1431 sirgo CD. Priede 2 yra pateiktas sergančiųjų ir nesergančių CD aGFG, šlapimo albumino ir kreatinino santykio ir endotelio funkcijos rodiklių palyginimas. Šlapimo

albumino ir kreatinino santykis sergančiųjų CD buvo statistiškai didesnis negu nesergančiųjų ($p=0,002$), tačiau atskirai lyginant vyrus ir moteris reikšmingo skirtumo nestebėta ($p=0,038$, $p=0,022$). Tolesnei analizei atrinkti tik nesergantys CD ir neturintys lėtinės inkstų ligos ($aGFG > 60$ ml/min/1.73m²) tiriamieji.

Koreliacija tarp inkstų funkcijos žymenų ir endotelio funkcijos

Pagal kreatininą skaičiuotas aGFG teigiamai koreliavo su smulkiųjų kraujagyslių ramybės tēkme, okliuzijos plotu ir laiku iki maksimalios tēkmės. aGFG neigiamai koreliavo su reakcinės hiperemijos indeksu ir procentiniu amplitudės padidėjimu postokliuzinės reakcinės hiperemijos (POHR) metu (1 lentelė). Šlapimo albumino ir kreatinino santykis neturėjo ryšio su šiais rodikliais.

1 lentelė. Ryšys tarp inkstų ir endotelio funkcijos. Spearmano koreliacijos koeficientai.

	aGFG-LMrev	aGFG-EKFC	aGFG-CKD-EPI	Šlapimo albumino ir kreatinino santykis
Laikas iki maksimalios tēkmės	0.068	0.082	0.074	-0.017
	0.012	0.002	0.006	0.519
	N=1369	N=1369	N=1369	N=1398
Procentinis amplitudės padidėjimas	-0.089	-0.091	-0.089	-0.047
	0.001	<0.001	<0.001	0.080
	N=1371	N=1371	N=1371	N=1400
Ramybės tēkmė	0.083	0.081	0.079	0.035
	0.002	0.003	0.003	0.197
	N=1371	N=1371	N=1371	N=1400
Okliuzijos plotas	0.082	0.079	0.079	0.025
	0.002	0.003	0.004	0.344
	N=1371	N=1371	N=1371	N=1400
Reakcinės hiperemijos indeksas	-0.104	-0.107	-0.104	-0.050
	<0.001	<0.001	<0.001	0.062
	N=1371	N=1371	N=1371	N=1400

aGFG – glomerulų filtracijos greitis, LMrev – Lundo – Malmės atvirkštinė formulė (*angl. Lund – Malmo revised equation*), EKFC – Europos inkstų funkcijos konsorciumo formulė (*angl. European Kidney Function Consortium equation*), CKD-EPI – Lėtinės inkstų ligos epidemiologijos kolaboracijos formulė (*angl. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration formula*).

Glomerulų filtracijos greičio ryšys su bendraisiais ir kinetiniais POHR laipsniais tarp nesergančiųjų CD

Buvo atlikta linijinės regresijos analizė su laiku iki maksimalaus tėkmės pakilimo. Pirma mes pasirinkome tuos kintamuosius iš vienaarūšės regresijos, kurie turėjo reikšmingas asociacijas. Įdomu tai, kad nei amžius, nei lytis neturėjo ryšio su laiku iki maksimalios tėkmės trukme. Amžiaus ir lyties VIF (*angl. Variation Inflation Factor*, naudojamas daugiakolinearumui nustatyti) viršijo 2 dėl tarpusavio sąveikos. Taigi, buvo atlikta pagal lytį išskaidyta analizė, kuri parodė, kad pagal kreatininą skaičiuotas aGFG gali tik vyrams nuspėti laiką iki maksimalios tėkmės (2 lentelė). Po laiptinio modelio pasirinkimo, aGFG pagal LMrev ir CKD-EPI formules kartu su maksimalia tėkme ir biologiniu nuliu (tėkme užspaudus su manžete) gali paaiškinti apie 13 % priklausomų kintamųjų (3 lentelė). aGFG skaičiuotas pagal EKFC formulę nenuspėjo laiką iki maksimalios tėkmės vyrams.

2 lentelė. Inkstų funkcijos įtaka laikui iki maksimalios tėkmės vyrams.

A) Inkstų funkcija vertinta pagal aGFG skaičiuotą LMrev formulę.

	Nestandardizuoti koeficientai		Standartizuoti koeficientai	T	Patikimumas (p)
	B	Standartinė paklaida	Beta		
Amžius, metai	0.232	0.476	0.019	0.487	0.626
Hipertenzija, taip	5.821	6.376	0.035	0.913	0.362
DTL Ch, mmol/l	-7.191	7.459	-0.038	-0.964	0.335
Ramybės tėkmė, perfuzijos vnt	-0.042	0.072	-0.029	-0.583	0.560
Biologinis nulis, perfuzijos vnt	-4.728	0.695	-0.277	-6.800	<0.001
Maksimali tėkmė, perfuzijos vnt	0.184	0.030	0.293	6.037	<0.001
aGFG pagal LMrev, ml/min/1.73m ²	0.505	0.216	0.093	2.336	0.020

DTL Ch – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis, aGFG – glomerulų filtracijos greitis, LMrev – Lundo – Malmės atvirkštinė formulė (*angl. Lund – Malmo revised equation*).

B) Inkstų funkcija vertinta pagal aGFG skaičiuotą EKFC formulę.

	Nestandardizuoti koeficientai		Standartizuoti koeficientai	t	Patikimumas (p)
	B	Standartinė paklaida	Beta		
Amžius, metai	0.411	0.508	0.034	0.810	0.418
Hipertenzija, taip	5.794	6.384	0.035	0.908	0.364
DTL Ch, mmol/l	-6.807	7.458	-0.036	-0.913	0.362
Ramybės tėkmė, perfuzijos vnt	-0.040	0.072	-0.028	-0.561	0.575
Biologinis nulis, perfuzijos vnt	-4.715	0.696	-0.276	-6.776	<0.001
Maksimali tėkmė, perfuzijos vnt	0.183	0.030	0.292	6.010	<0.001
aGFG pagal EKFC, ml/min/1.73m ²	0.467	0.224	0.088	2.089	0.037

DTL Ch – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis, aGFG – glomerulų filtracijos greitis, EKFC – Europos inkstų funkcijos konsorciumo formulė (*angl. European Kidney Function Consortium equation*).

C) Inkstų funkcija vertinta pagal aGFG skaičiuotą CKD-EPI formulę.

	Nestandardizuoti koeficientai		Standartizuoti koeficientai	t	Patikimumas (p)
	B	Standartinė paklaida	Beta		
Amžius, metai	0.241	0.480	0.020	0.503	0.615
Hipertenzija, taip	5.793	6.382	0.035	0.908	0.364
DTL Ch, mmol/l	-6.873	7.458	-0.036	-0.922	0.357

C) Inkstų funkcija vertinta pagal aGFG skaičiuotą CKD-EPI formulę. Tęsinys

	Nestandardizuoti koeficientai		Standartizuoti koeficientai	t	Patikimumas (p)
	B	Standartinė paklaida	Beta		
Ramybės tėkmė, perfuzijos vnt	-0.041	0.072	-0.028	-0.566	0.571
Biologinis nulis, perfuzijos vnt	-4.717	0.696	-0.276	-6.780	<0.001
Maksimali tėkmė, perfuzijos vnt	0.183	0.030	0.292	6.019	<0.001
aGFG pagal CKD-EPI, ml/min/1.73m ²	0.418	0.194	0.086	2.155	0.032

DTL Ch – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis, aGFG – glomerulų filtracijos greitis, CKD-EPI – Lėtinės inkstų ligos epidemiologijos kolaboracijos formulė (*angl. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration formula*).

Daugialypės linijinės regresijos analizė. Priklausomas kintamasis yra laikas iki maksimalios tėkmės.

3 lentelė. Laiptinis linijinio modelio pasirinkimas laikui iki maksimalios tėkmės vyrams nuspėjimui.

Modelis	R	R kvadratu	Pakoreguotas R kvadratu	S.P.
1	0.359	0.128	0.123	47.41796
2	0.358	0.129	0.125	47.44745

1 modelis. Lemiantys veiksniai: maksimali tėkmė, biologinis nulis, aGFG pagal LMrev formulę

2 modelis. Lemiantys veiksniai: maksimali tėkmė, biologinis nulis, aGFG pagal CKD.EPI formulę

Toks pats metodas buvo naudojamas vertinant veiksnius lemiančius procentinį amplitudės padidėjimą POHR metu. Šiuo atveju KMI turėjo ryšį su juosmens apimtim, todėl pastarasis buvo naudojamas daugialypiuose regresijos modeliuose (4 lentelė). Kaip ir prieš tai, mažesnis aGFG buvo susijęs su didesniu procentiniu amplitudės padidėjimu vyrams, pakoregavus pagal rizikos veiksnius pateiktus 4 lentelėje. O pagal kreatininą skaičiuota moterų inkstų funkcija neturėjo reikšmės ir regresijos koeficientai buvo: aGFG pagal LMrev formulę $\beta = -0.021$, SP = 0.014, p = 0.132; aGFG pagal EKFC formulę $\beta = -0.019$, SP = 0.012, p = 0.123; aGFG pagal CKD-EPI formulę $\beta = -0.017$,

SP = 0.011, p = 0.120. 5 lentelėje yra pateikta vyrų laiptinio modelio pasirinkimas, kuris atskleidžia, kad pagal visas tris formules skaičiuotas aGFG kartu su biologiniu nuliu, juosmens apimtim ir gliukozės koncentracija nevalgius gali nuspėti tik 0.7 % rezultatų bendroje populiacijoje.

4 lentelė. Daugialypės linijinės regresijos analizė procentiniam amplitudės padidėjimui POHR metu vyrams.

A) Inkstų funkcija vertinta pagal aGFG skaičiuotą LMrev formule.

	Nestandardizuoti koeficientai		Standartizuoti koeficientai	t	Patikimumas (p)
	B	Standartinė paklaida	Beta		
Amžius, metai	0.021	0.019	0.047	1.120	0.263
Rūkymas, taip	-0.098	0.159	-0.026	-0.619	0.536
Juosmens apimtis, cm	-0.021	0.008	-0.109	-2.623	0.009
DTL Ch, mmol/l	0.295	0.311	0.041	0.947	0.344
Trigliceridai, mmol/l	0.003	0.024	0.006	0.130	0.896
Gliukozė nevalgius, mmol/l	-0.164	0.074	-0.115	-2.225	0.026
CRB, mg/l	0.007	0.021	0.014	0.346	0.730
Biologinis nulis, perfuzijos vnt	-0.103	0.026	-0.162	-3.924	<0.001
aGFG pagal LMrev, ml/min/1.73m ²	-0.019	0.009	-0.093	-2.165	0.031

DTL Ch – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis, CRB – C reaktyvus baltymas, aGFG – glomerulų filtracijos greitis, LMrev – Lundo – Malmės atvirkštinė formulė (*angl. Lund – Malmo revised equation*).

B) Inkstų funkcija vertinta pagal aGFG skaičiuotą EKFC formulę.

	Nestandardizuoti koeficientai		Standartizuoti koeficientai	t	Patikimumas (p)
	B	Standartinė paklaida	Beta		
Amžius, metai	0.011	0.020	0.023	0.519	0.604
Rūkymas, taip	-0.099	0.158	-0.026	-0.627	0.531
Juosmens apimtis, cm	-0.021	0.008	-0.109	-2.618	0.009
DTL Ch, mmol/l	0.283	0.310	0.040	0.913	0.362
Trigliceridai, mmol/l	0.002	0.024	0.004	0.085	0.932
Gliukozė nevalgius, mmol/l	-0.164	0.073	-0.115	-2.230	0.026
CRB, mg/l	0.007	0.021	0.014	0.353	0.725
Biologinis nulis, perfuzijos vnt	-0.103	0.026	-0.162	-3.926	<0.001
aGFG pagal EKFC, ml/min/1.73m ²	-0.022	0.009	-0.109	-2.399	0.017

DTL Ch – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis, CRB – C reaktyvus baltymas, aGFG – glomerulų filtracijos greitis, EKFC – Europos inkstų funkcijos konsorciumo formulė (*angl. European Kidney Function Consortium equation*).

C) Inkstų funkcija vertinta pagal aGFG skaičiuotą CKD-EPI formulę.

	Nestandardizuoti koeficientai		Standartizuoti koeficientai	t	Patikimumas (p)
	B	Standartinė paklaida	Beta		
Amžius, metai	0.019	0.019	0.042	0.996	0.320
Rūkymas, taip	-0.099	0.158	-0.026	-0.622	0.534
Juosmens apimtis, cm	-0.021	0.008	-0.109	-2.619	0.009
DTL Ch, mmol/l	0.285	0.310	0.040	0.919	0.358
Trigliceridai, mmol/l	0.002	0.024	0.004	0.091	0.927
Gliukozė nevalgius, mmol/l	-0.164	0.073	-0.115	-2.235	0.026
CRB, mg/l	0.007	0.021	0.014	0.347	0.729

C) Inkstų funkcija vertinta pagal aGFG skaičiuotą CKD-EPI formulę. Tęsinys

	Nestandardizuoti koeficientai		Standartizuoti koeficientai	t	Patikimumas (p)
	B	Standartinė paklaida	Beta		
Biologinis nulis, perfuzijos vnt	-0.103	0.026	-0.162	-3.927	<0.001
aGFG pagal CKD-EPI, ml/min/1.73m ²	-0.019	0.008	-0.102	-2.370	0.018

DTL Ch – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis, CRB – C reaktyvus baltymas, aGFG – glomerulų filtracijos greitis, CKD-EPI – Lėtinės inkstų ligos epidemiologijos kolaboracijos formulė (*angl. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration formula*).

Procentinis amplitudės padidėjimas kaip nepriklausomas kintamasis.

5 lentelė. Laiptinis linijinio modelio pasirinkimas procentinio amplitudės padidėjimo nuspėjimui tarp vyrų.

	R	R kvadratu	Pakoreguotas R kvadratu	S.P.
4	0.263	0.069	0.063	1.84603
5	0.267	0.071	0.065	1.84399
6	0.270	0.073	0.066	1.84237

4 modelis. Lemiantys veiksniai: biologinis nulis, juosmens apimtis, gliukozė nevalgius, aGFG pagal LMrev formulę

5 modelis. Lemiantys veiksniai: biologinis nulis, juosmens apimtis, aGFG pagal CKD-EPI formulę, gliukozė nevalgius

6 modelis. Lemiantys veiksniai: biologinis nulis, juosmens apimtis, aGFG pagal EKFC formulę, gliukozė nevalgius

Endotelio funkcija ir albuminurija nesergančių CD tarpe

Reaktyvus hiperemijos indeksas (RHI) buvo suskirstytas taip: turintys endotelio disfunkciją RHI <1.67, turintys paribinę endotelio disfunkciją RHI ≥1.67, bet <2.10, pacientai su normalia endotelio funkcija RHI ≥2.10. Šlapimo albumino ir kreatinino santykis buvo panašus šiose grupėse

($p=0.550$). Vyrų šlapimo albumino ir kreatinino santykio mediana atitinkamai buvo 0,56 mg/mmol ($n=447$), 0.53 mg/mmol ($n=24$) ir 0.52 mg/mmol ($n=32$). Moterų 0.62 mg/mmol ($n=509$), 0.68 mg/mmol ($n=37$) ir 0.63 mg/mmol ($n=65$). Įdomu tai, kad moterys, kurių RHI buvo <1.67 , turėjo geresnę inkstų funkciją, skaičiuotą pagal kreatininą, negu moterys turinčios RHI ≥ 2.10 (atitinkamai aGFG 80 ir 84 ml/min/1.73m²), tačiau imties dydis buvo per mažas, kad galėtume daryti išvadas.

Šlapimo albumino ir kreatinino santykis buvo nesusijęs su endotelio funkciją rodančiais parametrais pacientų, turinčių labai didelę riziką turėti kardiovaskulinius įvykius, grupėje. Kadangi žinojome, jog šlapimo albumino ir kreatinino santykis iš vienkartinio šlapimo tyrimo gali būti netikslus dėl padidėjusio kreatinino išsiskyrimo nutukusiems asmenims (vidutinis tyrime dalyvavusių pacientų KMI buvo 32 kg/m²), todėl paskaičiavome aAIG naudodami formules pateiktas metodų dalyje. aAIG buvo 7.79 mg/d (IQR (intervalas tarp kvartilių) 7.36) ir turėjo ryšį su RHI ($rS=-0.096$, $p<0.001$) ir procentiniu amplitudės padidėjimu ($rS=-0.091$, $p<0.001$).

Reaktyvus hiperemijos indeksas ir apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis

RHI ≤ 1.50 , rodantis sunkią endotelio disfunkciją, vertintas kaip didelės rizikos. Su juo atlikti logistinės regresijos modeliai. Vienalypė logistinė regresija parodė, kad nei padidėjęs AKS, nei rūkymas neturėjo įtakos RHI. Dėl amžiaus ir lyties poveikio buvo atlikta logistinės regresijos analizė atskirai vyrams ir moterims (6 lentelė). Didesnis pagal kreatininą skaičiuotas aGFG lėmė mažesnę RHI tiek vyrams, tiek moterims. Taip pat nuo lyties priklausomi rodikliai buvo gliukozė nevalgius vyrams ir juosmens apimtis moterims.

6 lentelė. Reakcinės hiperemijos indeksą lemiantys veiksniai vyrams ir moterims neturintiems CD. Logistinės regresijos analizės.

A) Vyrų inkstų funkcija vertinta pagal aGFG skaičiuotą LMrev formule.

	B	S.P.	Patikimumas (p)	Šansų santykis	95 % patikimumo intervalas	
					Apatinė reikšmė	Viršutinė reikšmė
Amžius, metai	-0.044	0.034	0.194	0.957	0.895	1.023
Juosmens apimtis, cm	0.009	0.015	0.538	1.009	0.980	1.039
DTL Ch, mmol/l	-0.658	0.546	0.228	0.518	0.178	1.510
Trigliceridai, mmol/l	0.106	0.097	0.275	1.112	0.919	1.345

A) Vyrų inkstų funkcija vertinta pagal aGFG skaičiuotą LMrev formulę. Tęsinys

	B	S.P.	Patikimumas (p)	Šansų santykis	95 % patikimumo intervalas	
					Apatinė reikšmė	Viršutinė reikšmė
Gliukozė nevalgius, mmol/l	0.951	0.271	<0.001	2.589	1.523	4.403
aGFG pagal LMrev, ml/min/1.73m ²	0.039	0.016	0.012	1.040	1.009	1.073

DTL Ch – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis, aGFG – glomerulų filtracijos greitis, LMrev – Lundo – Malmės atvirkštinė formulė (*angl. Lund – Malmo revised equation*).

B) Vyrų inkstų funkcija vertinta pagal aGFG skaičiuotą EKFC formulę.

	B	S.P.	Patikimumas (p)	Šansų santykis	95 % patikimumo intervalas	
					Apatinė reikšmė	Viršutinė reikšmė
Amžius, metai	-0.028	0.035	0.421	0.972	0.907	1.042
Juosmens apimtis, cm	0.009	0.015	0.535	1.009	0.980	1.039
DTL Ch, mmol/l	-0.622	0.543	0.252	0.537	0.185	1.557
Trigliceridai, mmol/l	0.110	0.097	0.257	1.116	0.923	1.350
Gliukozė nevalgius, mmol/l	0.945	0.270	<0.001	2.573	1.516	4.367
aGFG pagal EKFC, ml/min/1.73m ²	0.038	0.015	0.011	1.039	1.009	1.070

DTL Ch – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis, aGFG – glomerulų filtracijos greitis, EKFC – Europos inkstų funkcijos konsorciumo formulė (*angl. European Kidney Function Consortium equation*).

C) Vyrų inkstų funkcija vertinta pagal aGFG skaičiuotą CKD-EPI formulę.

	B	S.P.	Patikimumas (p)	Šansų santykis	95 % patikimumo intervalas	
					Apatinė reikšmė	Viršutinė reikšmė
Amžius, metai	-0.043	0.034	0.215	0.958	0.896	1.025
Juosmens apimtis, cm	0.009	0.015	0.533	1.009	0.980	1.039
DTL Ch, mmol/l	-0.628	0.544	0.248	0.534	0.184	1.549
Trigliceridai, mmol/l	0.110	0.097	0.259	1.116	0.922	1.350
Gliukozė nevalgius, mmol/l	0.947	0.270	<0.001	2.577	1.518	4.376
aGFG pagal CKD-EPI, ml/min/1.73m ²	0.034	0.013	0.011	1.034	1.008	1.061

DTL Ch – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis, aGFG – glomerulų filtracijos greitis, CKD-EPI – Lėtinės inkstų ligos epidemiologijos kolaboracijos formulė (*angl. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration formula*).

D) Moterų inkstų funkcija vertinta pagal aGFG skaičiuotą LMrev formulę.

	B	S.P.	Patikimumas (p)	Šansų santykis	95 % patikimumo intervalas	
					Apatinė reikšmė	Viršutinė reikšmė
Amžius, metai	0.001	0.029	0.985	1.001	0.945	1.059
Juosmens apimtis, cm	.032	.012	.007	1.033	1.009	1.058
DTL Ch, mmol/l	-0.026	0.427	0.952	0.975	0.422	2.252
Trigliceridai, mmol/l	0.181	0.124	0.143	1.199	0.940	1.529
Gliukozė nevalgius, mmol/l	0.183	0.175	0.294	1.201	0.853	1.690
aGFG pagal LMrev, ml/min/1.73m ²	0.038	0.015	0.011	1.039	1.009	1.070

DTL Ch – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis, aGFG – glomerulų filtracijos greitis, LMrev – Lundo – Malmės atvirkštinė formulė (*angl. Lund – Malmo revised equation*).

E) Moterų inkstų funkcija vertinta pagal aGFG skaičiuotą EKFC formulę.

	B	S.P.	Patikimumas (p)	Šansų santykis	95 % patikimumo intervalas	
					Apatinė reikšmė	Viršutinė reikšmė
Amžius, metai	0.005	0.030	0.871	1.005	0.948	1.065
Juosmens apimtis, cm	0.033	0.012	0.006	1.033	1.009	1.058
DTL Ch, mmol/l	-0.032	0.428	0.941	0.969	0.419	2.240
Trigliceridai, mmol/l	0.182	0.123	0.140	1.199	0.942	1.526
Gliukozė nevalgius, mmol/l	0.185	0.175	0.291	1.203	0.854	1.694
aGFG pagal EKFC, ml/min/1.73m ²	0.034	0.013	0.009	1.035	1.009	1.062

DTL Ch – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis, aGFG – glomerulų filtracijos greitis, EKFC – Europos inkstų funkcijos konsorciumo formulė (*angl. European Kidney Function Consortium equation*).

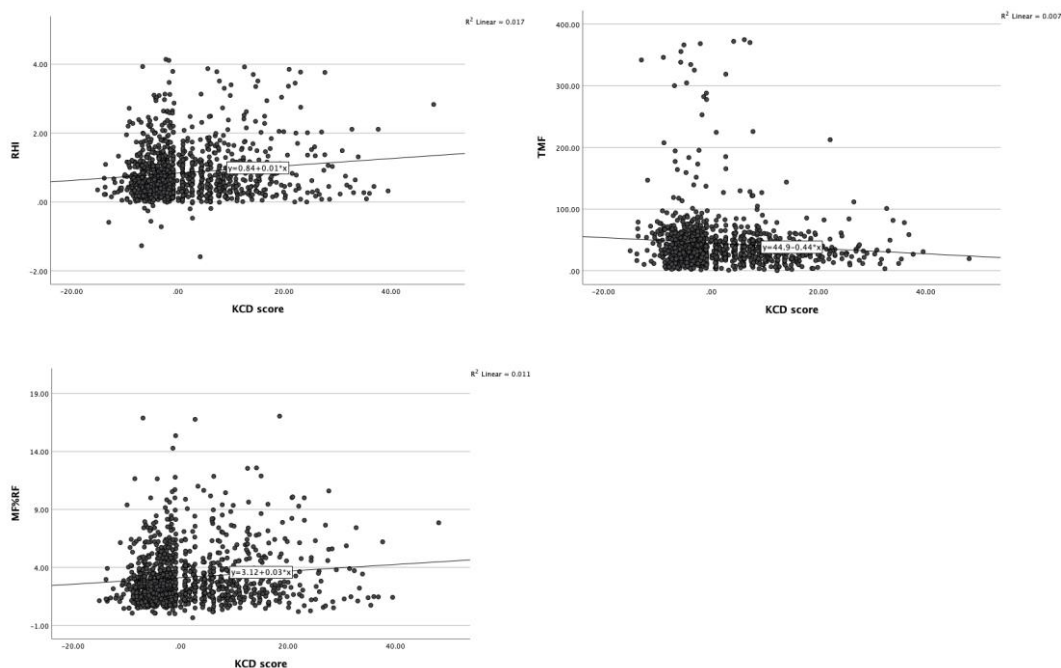
F) Moterų inkstų funkcija vertinta pagal aGFG skaičiuotą CKD-EPI formulę.

	B	S.P.	Patikimumas (p)	Šansų santykis	95 % patikimumo intervalas	
					Apatinė reikšmė	Viršutinė reikšmė
Amžius, metai	-0.005	0.028	0.854	0.995	0.942	1.051
Juosmens apimtis, cm	0.033	0.012	0.007	1.033	1.009	1.058
DTL Ch, mmol/l	-0.033	0.428	0.939	0.968	0.418	2.238
Trigliceridai, mmol/l	0.181	0.123	0.140	1.199	0.942	1.526
Gliukozė nevalgius, mmol/l	0.185	0.175	0.290	1.203	0.854	1.695
aGFG pagal CKD-EPI, ml/min/1.73m ²	0.030	0.012	0.009	1.031	1.008	1.055

DTL Ch – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis, aGFG – glomerulų filtracijos greitis, CKD-EPI – Lėtinės inkstų ligos epidemiologijos kolaboracijos formulė (*angl. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration formula*).

Inkstų amžius, albuminurija ir endotelio funkcija nesergančiųjų CD grupėje

KCD koreliavo su hiperemijos indeksu ($rS=0.121$, $p<0.001$), laiku iki maksimalios tėkmės ($rS=-0.066$, $p=0.029$) ir procentiniu amplitudės padidėjimu ($rS=0.107$, $p<0.001$) (1 paveikslėlis). Linijinės regresijos modeliuose KCD turėjo didesnę įtaką laikui iki maksimalios tėkmės vyrams negu pagal kreatininą skaičiuotas aGFG ir lėmė 15 % verčių (7 lentelė). KCD sumažėjimas 0.571 metais lėmė 1 s laiko iki maksimalios tėkmės pailgėjimą. Tačiau kitiems endotelio funkcijos žymenims KCD pokytis neturėjo įtakos. Įtraukimas šlapimo albumino ir kreatinino santykio į regresiją nepakeitė modelio spėjimų.



1 paveikslas. Koreliacija tarp endotelio funkcijos parametrų ir KCD.

7 lentelė. Laikas iki maksimalios tėkmės vyrams yra susijęs su inkstų amžiumi.

	Nestandardizuoti koeficientai		Standartizuoti koeficientai	t	Patikimumas (p)
	B	Std. paklaida	Beta		
Amžius	0.062	0.530	0.005	0.117	0.907
Hipertenzija	9.836	8.915	0.047	1.103	0.270
DTL Ch	-8.336	8.699	-0.041	-0.958	0.338
Ramybės tėkmė	-0.038	0.083	-0.025	-0.455	0.649
Biologinis nulis	-6.477	0.988	-0.299	-6.556	<0.001
Maksimali tėkmė	0.201	0.033	0.316	6.012	<0.001
KCD	-0.571	0.230	-0.105	-2.483	0.013

DTL Ch – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis, KCD – inkstų ir chronologinio amžiaus skirtumas (*angl. Kidney age - Chronological age Difference*).

DISKUSIJA

Šiame retrospektyviniame tyrime mes analizavome labai didelės kardiovaskulinės rizikos vidutinio amžiaus asmenis sergančius metaboliniu sindromu, bet neturinčius CD ir lėtinės inkstų ligos. Tiek vyrų, tiek moterų tarpe albuminurija nebuvo susijusi su endotelio funkcija, tačiau vyrams sumažėjęs pagal kreatininą skaičiuotas aGFG turėjo ryšį su endotelio disfunkcija. Norėdami plačiau išsiaiškinti, ar inkstų pažeidimas yra susijęs su endotelio funkcija, mes paskaičiavome aAIG bei KCD. Iš gautų rezultatų paaiškėjo, kad aAIG buvo susijęs su RHI sumažėjimu ir procentiniu amplitudės padidėjimu PORH metu. Įdomu tai, kad KCD koreliavo su hiperemijos indeksu, procentiniu amplitudės padidėjimu ir laiku iki maksimalios tiekės.

Šiame tyrime albuminuriją vertinome pagal šlapimo albumino ir kreatinino santykį. Vadinasi, padidėjus kreatinino koncentracijai šlapime, galėjome nepakankamai įvertinti albuminurijos lygį. Nutukimas yra susijęs su padidėjusia kreatinino ekskrecija, todėl šlapimo albumino ir kreatinino santykis nustatomas santykinai mažesnis negu yra iš tikrųjų [24]. Albuminuriją galima būtų buvę vertinti pagal paros albumino ekskreciją šlapime, o ne iš vienkartinio šlapimo tyrimo [25]. Pakoregavus rezultatus mes pastebėjome kad aAIG koreliavo su RHI ir galimai geriau įvertino albuminuriją negu šlapimo albumino ir kreatinino santykis, todėl tiksleni albuminurijos vertinimo metodai būtų rekomenduotini nutukusių asmenų rizikos vertiniui.

Nutukimas iš esmės yra susijęs su padidinta ne tik kardiovaskuline, bet ir lėtinės inkstų ligos, rizika, glomerulų skleroze, glomerulopatijomis, inkstų audinio fibroze. Kreatininu paremtas aGFG, deja, dažnai pervertina inkstų funkciją (rodo geresnę negu ji yra), todėl inkstų funkcijos vertinimas neturėtų apsiriboti vien šiuo žymeniu. Cistatino C koncentracijos kartu su kreatininu vertinimas arba tiesioginis inkstų funkcijos matavimas ioheksolo klirensu, galėtų pateikti tikslesnius rezultatus [24].

Beveik visi (92 %) šios tiriamųjų grupės pacientai turėjo hipertenziją, todėl, tikėtina, vartojo antihipertenzinius vaistus. Dažniausiai pirmo pasirinkimo vaistai nuo spaudimo yra renino-angiotenzino-aldosterono sistemą (RAAS) veikiančios vaistai, kurie ne tik mažina spaudimą, bet ir gerina inkstų funkciją, kartu mažindami albuminuriją [26]. Prie RAAS sistemą veikiančių vaistų pridėtas dapagliflozinas (natrio ir gliukozės transporterio inhibitorius) dar labiau sumažina albuminuriją [27]. Kalcio kanalų blokatoriai (kita antihipertenzinių vaistų grupė) taip pat pasireiškia albuminuriją mažinančiu poveikiu, tačiau ne tokiu dideliu kaip RAAS [28]. Taip pat yra įrodymų,

kad RAAS sistemą veikiantys vaistai, tokie kaip angiotenziną konvertuojančio faktoriaus inhibitoriai, pagerina endotelio funkciją [29, 30]. Taigi vartojami pacientų vaistai galėjo turėti įtakos gautiems rezultatams.

PORH metu trumpesnis laikas iki maksimalios kraujo tėkmės galėjo būti ne tik dėl geresnės endotelio funkcijos, bet ir dėl kitų priežasčių. Viena jų – hiperinsulinemija. MetS metu atsiranda insulino rezistentiškumas, padidėja insulino sekrecija, kas gali sukelti kraujagyslių hiperkinezę. Kitas mechanizmas, paaiškinantis kraujagyslių hiperkinezę, galėtų būti padidėjęs širdies susitraukimų dažnis (ŠSD). Vengrų mokslininkai (Gulácsi-Bárdos P ir kt.) atlikdami tyrimą pastebėjo, kad pacientai sergantys 1 tipo CD be komplikacijų turėjo sumažėjusį kraujagyslių standumą ir hiperkineziją [31]. Nesilaikant sveikos gyvensenos principų bei turint nutukimą, ŠSD gali būti labai nepastovus. [32]. Kadangi net 61 % tyrimo pacientų buvo nutukę ir visi turėjo metabolinį sindromą, jų ŠSD variacijos ir insulino rezistentiškumas galėjo turėti įtakos laiko iki maksimalios kraujo tėkmės POHR metu sutrumpėjimui.

Mūsų tyrimas nepaneigia, kad albuminurija yra susijusi su endotelio funkcija sergančiųjų MetS be CD tarpe. Tai tik įrodo MetS patogenezės ir endotelio disfunkcijos vystymosi mechanizmų sudėtingumą ir priklausymą nuo daugybės kintamų faktorių. Atlikdami šį tyrimą neatsižvelgėme į pacientų vartojamus vaistus ir į tai, kad albuminurijos vertinimas iš vienkartinio šlapimo kaip albumino ir kreatinino santykis nėra tikslus šiai tiriamųjų grupei. Tap pat galimai pervertinome ir laiką iki maksimalios tiekės PORH metu. Kraujagyslių hiperkinezė (paradoksaliai pagerėjusi endotelio funkcija) galėjo atsirasti dėl hiperinsulinemijos iki diabetinėje stadijoje ir nutukimo. Taigi, reikėtų atlikti daugiau panašių tyrimų, kad galėtume spręsti, ar albuminurija gali parodyti kraujagyslių endotelio funkcijos pažeidimo pradžia.

IŠVADOS

Albuminurija vertinta albumino ir kreatinino santykiu vienkartiniam šlapime neturėjo ryšio su endotelio funkcija vidutinio amžiaus pacientams turintiems metabolinį sindromą, bet nesergantiems diabetu.

Galimi to paaiškinimai:

- Šlapimo albumino ir kreatinino santykis netinkamai įvertino albuminuriją dėl padidėjusios kreatinino ekskrecijos su šlapimu nutukusiems asmenims.
- Taip pat antihipertenziniai/antilipidiniai vaistai galėjo mažinti sisteminį uždegiminį atsaką, kraujo spaudimą ir tai galėjo maskuoti esamą ryšį.

Pagal kreatininą skaičiuota inkstų funkcija buvo susijusi su endotelio disfunkcija vyrų tarpe greičiausiai dėl kreatinino vaidmens metabolinio sindromo patogenezėje arba padidėjusio kreatinino išsiskyrimo dėl ankstyvo inkstų pažeidimo.

Sergančiųjų diabetu šlapimo albumino ir kreatinino santykis buvo didesnis negu nesergančiųjų, tačiau vertinant atskirai vyrus ir moteris statistiškai reikšmingo skirtumo nestebėjome.

Albumino išsiskyrimo greitis yra susijęs su reakcinės hiperemijos indeksu ir procentiniu amplitudės padidėjimu nesergančiųjų diabetu tarpe.

Inkstų amžius tiesiogiai koreliavo su su hiperemijos indeksu, laiku iki maksimalios tūkmės ir procentiniu amplitudės padidėjimu. Vadinasi inkstams senstant atsiranda daugiau endotelio pažeidimo išraiškų.

Cistatino C koncentracijos matavimas arba tiesioginis inkstu funkcijos vertinimas galėtų būti naudingas nustatant ryšį panašiose tiriamųjų grupėse.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. McCracken E, Monaghan M, Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clinics in Dermatology*. 2018 Jan;36(1):14–20.
2. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Disease Models & Mechanisms*. 2009 Apr 30;2(5-6):231–7.
3. Rezaianzadeh A, Namayandeh SM, Sadr SM. National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Versus International Diabetic Federation Definition of Metabolic Syndrome, Which One is Associated with Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease? *International journal of preventive medicine*. 2012;3(8):552–8.
4. Clyne AM. Endothelial response to glucose: dysfunction, metabolism, and transport. *Biochemical Society Transactions*. 2021 Feb 1;49(1):313–25.
5. Gora IM, Ciechanowska A, Ladyzynski P. NLRP3 Inflammasome at the Interface of Inflammation, Endothelial Dysfunction, and Type 2 Diabetes. *Cells*. 2021 Feb 3;10(2):314.
6. Lanting SM, Way KL, Sabag A, Sultana RN, Johnson NA, Baker MK, et al. Degree of adiposity and obesity severity is associated with cutaneous microvascular dysfunction in type 2 diabetes. *Microvascular Research*. 2021 Jul;136:104149.
7. Gasmi A, Noor S, Menzel A, Doşa A, Pivina L, Bjørklund G. Obesity and Insulin Resistance: Associations with Chronic Inflammation, Genetic and Epigenetic Factors. *Current Medicinal Chemistry*. 2020 Aug 24;27.
8. Sarraju A, Bakris G, Cannon CP, Cherney D, Damaraju CV, Figtree GA, et al. Cardiovascular Effects of Canagliflozin in Relation to Renal Function and Albuminuria. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022 Nov;80(18):1721–31.
9. Kakutani Y, Morioka T, Mori K, Yamazaki Y, Ochi A, Kurajoh M, et al. Albuminuria rather than glomerular filtration rate is associated with vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes. *Journal of Diabetes and its Complications [Internet]*. 2020 Dec 1;34(12):107702.
10. Seliger SL, Salimi S, Pierre V, Giffuni J, Katzel LI, Parsa A. Microvascular endothelial dysfunction is associated with albuminuria and CKD in older adults. 2016 Jul 13;17(1).
11. Brzezinski RY, Friedensohn L, Shapira I, Zeltser D, Rogowski O, Berliner S, et al. Exercise-induced albuminuria increases over time in individuals with impaired glucose metabolism. *Cardiovascular Diabetology*. 2020 Jun 15;19(1).
12. Campbell DJ, Magliano DJ, Shaw JE. Prediction of cardiovascular death and non-fatal cardiovascular events by the Kidney age-Chronological age Difference (KCD) score in men

- and women of different ages in a community-based cohort. *BMJ open*. 2023 Mar 7;13(3):e068494.
13. Campbell DJ, Coller JM, Gong FF, McGrady M, Boffa U, Shiel L, et al. Kidney age - chronological age difference (KCD) score provides an age-adapted measure of kidney function. *BMC Nephrology*. 2021 Apr 26;22(1).
 14. Oates J, Russell DL, Van JP. Endothelial cells: potential novel regulators of renal inflammation. *American Journal of Physiology-renal Physiology*. 2022 Mar 1;322(3):F309–21.
 15. Lee DD, Schwarz MA. Cell-Cell Communication Breakdown and Endothelial Dysfunction. *Critical Care Clinics*. 2020 Apr;36(2):189–200.
 16. Laucevičius A, Kasiulevičius V, Jatužis D, Petrulionienė Ž, Ryliškytė L, Rinkūnienė E, et al. Lithuanian High Cardiovascular Risk (LitHiR) primary prevention programme – rationale and design / Aleksandras Laucevičius, Vytautas Kasiulevičius, Dalius Jatužis, Žaneta Petrulionienė, Ligita Ryliškytė, Egidija Rinkūnienė, Jolita Badarienė, Alma Čypienė, Olivija Gustienė, Rimvydas Šlapikas. *Seminars in cardiovascular medicine* , 2012, vol 18. 2012
 17. Fotheringham J, Campbell MJ, Fogarty DG, El Nahas M, Ellam T. Estimated Albumin Excretion Rate Versus Urine Albumin-Creatinine Ratio for the Estimation of Measured Albumin Excretion Rate: Derivation and Validation of an Estimated Albumin Excretion Rate Equation. *American Journal of Kidney Diseases*. 2014 Mar;63(3):405–14.
 18. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y (Lucy), Castro AF, Feldman HI, et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Annals of internal medicine*. 2009 May 5;150(9):604–12.
 19. Zhao L, Li HL, Liu HJ, Ma J, Liu W, Huang JM, et al. Validation of the EKFC equation for glomerular filtration rate estimation and comparison with the Asian-modified CKD-EPI equation in Chinese chronic kidney disease patients in an external study. *Renal Failure*. 2023 Dec 1;45(1):2150217.
 20. Björk J, Nyman U, Delanaye P, Grubb A, Larsson A, Vranken L, et al. A novel method for creatinine adjustment makes the revised Lund–Malmö GFR estimating equation applicable in children. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 2020 Jul 6;80(6):456–63.
 21. Hypertension in adults: diagnosis and management | Guidance | NICE. [Nice.org.uk](https://www.nice.org.uk). NICE; 2011.
 22. Ibrahimi K, De Graaf Y, Draijer R, Jan Danser AH, Maassen VanDenBrink A, van den Meiracker AH. Reproducibility and agreement of different non-invasive methods of endothelial function assessment. *Microvascular Research*. 2018 May;117:50–6.

23. Girkantaite Z, Laucyte-Cibulskiene A, Ryliskyte L, Juceviciene A, Badariene J. Laser Doppler flowmetry evaluation of skin microvascular endothelial function in patients with metabolic syndrome. *Microvascular Research*. 2022 Jul;142:104373.
24. Chang AR, Zafar W, Grams ME. Kidney Function in Obesity—Challenges in Indexing and Estimation. *Advances in Chronic Kidney Disease*. 2018 Jan;25(1):31–40.
25. Abdelmalek JA, Gansevoort RT, Lambers Heerspink HJ, Ix JH, Rifkin DE. Estimated Albumin Excretion Rate Versus Urine Albumin-Creatinine Ratio for the Assessment of Albuminuria: A Diagnostic Test Study From the Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease (PREVEND) Study. *American Journal of Kidney Diseases*. 2014 Mar;63(3):415–21.
26. Kalaitzidis RG, Elisaf MS. Treatment of Hypertension in Chronic Kidney Disease. *Current Hypertension Reports*. 2018 Jun 11;20(8).
27. Petrykiv SI, Laverman GD, de Zeeuw D, Heerspink HJL. The albuminuria-lowering response to dapagliflozin is variable and reproducible among individual patients. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2017 Jun 8;19(10):1363–70.
28. Cativo EH, Lopez PD, Cativo DP, Atlas SA, Rosendorff C. The Effect of Calcium Channel Blockers on Moderate or Severe Albuminuria in Diabetic, Hypertensive Patients. *The American Journal of Medicine*. 2021 Jan 1;134(1):104-113.e3.
29. Oliveira ACD, Arismendi MI, Machado LSG, Sato EI. Ramipril Improves Endothelial Function and Increases the Number of Endothelial Progenitor Cells in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Journal of Clinical Rheumatology: Practical Reports on Rheumatic & Musculoskeletal Diseases*. 2022 Oct 1;28(7):349–53.
30. Chiesa ST, Marcovecchio ML, Benitez-Aguirre P, Cameron FJ, Craig ME, Couper JJ, et al. Vascular Effects of ACE (Angiotensin-Converting Enzyme) Inhibitors and Statins in Adolescents With Type 1 Diabetes. *Hypertension*. 2020 Dec;76(6):1734–43.
31. Gulácsi-Bárdos P, Éva Nieszner, Emese Tóth-Zsámboki, Katarína Vargová, Sarolta Leé, Zsuzsanna Horváth, et al. Non-invasive, Complex Examination of Micro- and Macrovascular System of Patients with Type 1 Diabetes Mellitus with or Without Vascular Complications. *Journal of Cardiovascular Emergencies*. 2015 Jul 1.
32. Strüven A, Holzapfel C, Stremmel C, Brunner S. Obesity, Nutrition and Heart Rate Variability. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021 Apr 19;22(8):4215.

PRIEDAI

Priedas 1.

Pacientų demografiniai ir tyrimų rodikliai.

	Visi (n=1431)	Vyrai (n=623)	Moterys (n=808)
Amžius, metai	53±6	48±4	57±4
KMI, kg/m ²	32±5	31±4	32±5
Normalus KMI (18,5 kg/m ² ir daugiau, bet < 25 kg/m ²)	61 (4%)	23 (4%)	38 (5%)
Viršsvoris (25 kg/m ² ir daugiau, bet < 30 kg/m ²)	488 (34%)	224 (36%)	264 (33%)
Nutukimas (30 kg/m ² ir > 30kg/m ²)	873 (61%)	372 (60%)	501 (62%)
Juosmens apimtis, cm	106±11	109±10	103±11
Juosmuo >88 cm moterims ir >102 cm vyrams	1227 (86%)	464 (74%)	763 (94%)
Rūkymas	459 (32%)	307 (49%)	152 (19%)
CD, taip	286 (20%)	107 (17%)	179 (22%)
Hipertenzija, taip	1322 (92%)	575 (92%)	747 (92%)
Dislipidemija	1379 (96%)	607 (97%)	772 (96%)
Bendras_cholesterolis, mmol/l	6.49±1.4	6.26±1.4	6.66±1.4
Bendras_cholesterolis > 5 mmol/l	1214 (85%)	509 (82%)	705 (87%)
MTL Ch, mmol/l	4.21±1.2	3.94±1.2	4.42±1.2
MTL Ch > 3 mmol/l	1164 (81%)	470 (75%)	694 (86%)
DTL Ch, mmol/l	1.2±0.3	1.08±0.3	1.29±0.3
DTL Ch < 1 mmol/l	357 (25%)	257 (41%)	100 (12%)
Trigliceridai, mmol/l	2.42±2.6	2.89±3.5	2.05±1.5
Trigliceridai > 1,7 mmol/l	811 (57%)	402 (65%)	409 (51%)

Pacientų demografiniai ir tyrimų rodikliai. Tęsinys

	Visi (n=1431)	Vyrai (n=623)	Moterys (n=808)
CRB, mg/l	3.06±3.6	2.85±3.7	3.22±3.6
CRB > 3 mg/l	431 (30%)	181 (29%)	250 (31%)
Gliukozė, mmol/l	6.24±1.3	6.28±1.3	6.2±1.3
Gliukozė > 5,6 mmol/l	981 (69%)	441 (71%)	540 (67%)
Procentinis amplitudės padidėjimas, %	307.33±244	277.56±194.9	330.29±273.8
Ramybės tėkmė, perfuzijos vnt	55.3±34.4	57.22±35	53.82±33.8
Biologinis nulis, perfuzijos vnt	6.44±3.5	6.31±2.9	6.53±3.9
Maksimali tėkmė, perfuzijos vnt	178.49±79.5	178.21±80.9	178.71±78.5
Šlapimo albumino ir kreatinino santykis, mg/mmol	1.25±3.9	1.24±3.3	1.26±4.3
aGFG pagal LMrev, ml/min/1.73m ²	86±9.5	90.1±9.5	82.9±8.3
aGFG pagal EKFC, ml/min/1.73m ²	91.7±11.2	98.5±9.9	86.5±9.3
aGFG pagal CKD-EPI, ml/min/1.73m ²	95.4±11.1	100.3±10.7	91.7±9.9
Šlapimo kreatinino ir serumo kreatinino santykis	0.021±0.01	0.023±0.011	0.019±0.009
Okliuzijos plotas (OP), vnt*sek	14508.6±10429.22	15064.95±10629.63	14079.62±10258.03
Hiperemijos plotas (HP), vnt*sek	9198.07±7682.73	9140.95±7945.74	9242.11±7478.29
HP/OP	1.05±46.88	2.01±58.83	0.31±35.02

KMI – kūno masės indeksas, CD – cukrinis diabetas, MTL Ch – mažo tankio lipoproteinų cholesterolis, DTL Ch – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis, CRB – C reaktyvus baltymas, aGFG – glomerulų filtracijos greitis, LMrev – Lundo – Malmės atvirkštinė formulė (*angl. Lund – Malmo revised equation*), EKFC – Europos inkstų funkcijos konsorciumo formulė (*angl. European Kidney Function Consortium equation*), CKD-EPI – Lėtinės inkstų ligos epidemiologijos kolaboracijos formulė (*angl. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration formula*).

Priedas 2.

Pacientų, sergančių ir nesergančių diabetu, aGFG, šlapimo albumino ir kreatinino santykis ir endotelio funkcijos rodikliai.

	Nesergantys diabetu			Sergantys diabetu			Patikimumas		
	Visi (n=1145)	Vyrai (n=516)	Moterys (n=629)	Visi (n=286)	Vyrai (n=107)	Moterys (n=179)	visi	vyr ai	moter ys
aGFG pagal LMrev, ml/min/1.7 3m ²	86.1±9	89.8±9	83.1±7.8	86.2±10 .8	92.6±1 0.4	82.4±9.2	0.8 51	0.0 12	0.384
aGFG pagal EKFC, ml/min/1.7 3m ²	92±10.8	98.3±9. 46	86.8±8.9	91.2±12 .4	100.5± 9.9	85.6±10. 3	0.3 45	0.0 45	0.179
aGFG pagal CKD-EPI, ml/min/1.7 3m ²	95.6±10. 6	100.0±1 0.2	92±9.4	95.5±12 .5	103±11 .1	90.9±11	0.8 77	0.0 13	0.255
Šlapimo albumino ir kreatinino santykis, mg/mmol	1±3.2	1±2.4	1±3.7	2.2±5.9	2.3±6	2.1±5.8	0.0 02	0.0 38	0.022
Procentini s amplitudės padidėjim as, %	317.3±2 47.9	284.2±1 99	344.5±2 79.2	267.6±2 27	239±15 6.1	284.8±2 59.2	0.0 01	0.0 11	0.008
Ramybės tėkmė, perfuzijos vnt	54.9±34. 9	57.2±35 .4	53±34.3	58.6±33 .2	59.8±3 3.7	57.8±32. 9	0.1 04	0.4 72	0.094
Biologinis nulis, perfuzijos vnt	6.3±2.9	6.3±2.4	6.4±3.1	6.7±4.7	6.7±4.7	6.7±4.8	0.1 83	0.3 04	0.402
Maksimali tėkmė, perfuzijos vnt	181.1±8 2.3	181.1±8 3.6	181.1±8 1.3	172.6±6 8.7	170.1± 67	174.1±6 9.8	0.0 74	0.1 42	0.257

aGFG – glomerulų filtracijos greitis, LMrev – Lundo – Malmės atvirkštinė formulė (*angl. Lund – Malmo revised equation*), EKFC – Europos inkstų funkcijos konsorciumo formulė (*angl. European*

Kidney Function Consortium equation), CKD-EPI – Lėtinės inkstų ligos epidemiologijos kolaboracijos formulė (*angl. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration formula*).

Priedas 3.



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

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

2022-10-18 Nr. 2022-LP-62

PRITARIMAS BIOMEDICININIO TYRIMO DOKUMENTŲ PAKEITIMAMS

Leidimo Nr. 2019/3-1104-603 pakeitimas Nr. 4

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

- vadovaujamosi protokolu (Nr. JA-1, versijos Nr. 3.0, data 2022 01 12);
- teikiama informuoto asmens sutikimo forma (versijos Nr. JA-1, data 2022 01 12);
- įtraukiami į tyrimą papildomi tyrėjai - Agnė Laučytė – Cibulskienė, Petras Navickas ir kiti tyrimą atliekantys asmenys - Vaidota Maksimaitytė, Ieva Rudinskaitė, Augustė Kručaitė, Ignas Marčiukaitis, Viktorija Rinkevičiūtė.

Pirmininkas

doc. dr. Alfredas Laurinavičius

Vičiūgi įstaiga
Universiteto g. 3
01513 Vilnius

Dronecys karpiniai ir sargoni
Juridinių asmenų registre
Kodu 211950810

Komito duomenys:
M. K. Čiurlionio g. 21, LT- 03101 Vilnius
Tel. (8 5) 268 6998, el. p. rbi&@mf.vu.lt