

VILNIAUS UNIVERSITETAS

Laurynas Rimševičius

**Ankstyvas inkstų pažeidimas ir jo sąsajos su širdies ir
kraujagyslių rizikos veiksniais tarp asmenų, kuriems nustatyta
padidinta kardiovaskulinė rizika**

Daktaro disertacija

Biomedicinos mokslai, medicina (06 B)

Vilnius, 2015

Disertacija rengta 2010 – 2014 m. Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Nefrologijos centre bei Kardiologijos ir angiologijos centre.

Mokslinis vadovas:

Prof. dr. Marius Miglinas (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06B)

Konsultantas:

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

PADĖKA

Dėkoju moksliniam vadovui Prof. dr. Mariui Miglinui ir už sudarytas sąlygas, galimybę realizuoti mokslo idėją

Akad. prof. habil. dr. Kęstučiu Strupui – už palaikymą atliekant mokslinį tyrimą

Prof. habil. dr. Aleksandrui Laucevičiui – už vertingus patarimus ir pasiūlymus nagrinėjant inkstų ir širdies bei kraujagyslių sistemų ryšius

Dr. Tomui Rekašiui – už patarimus atliekant statistinius skaičiavimus

Santariškių klinikų Neinvazinės kardiologijos skyriaus Kraujagyslių poskyrio darbuotojams už atliktus matavimus ir mokslo plėtrą

TURINYS.....	4
SANTRUMPOS.....	8
1. ĮVADAS.....	10
1.1. Tiriamoji problema ir darbo aktualumas.....	10
1.2. Darbo mokslinis naujumas.....	12
2. DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI.....	13
3. GINAMIEJI TEIGINIAI.....	14
4. LITERATŪROS APŽVALGA.....	15
4.1. Inkstų ligų patikros programos ir jų poveikis.....	15
4.2. Inkstų pažeidimo paplitimas bendrojoje populiacijoje.....	18
4.3 Inkstų pažeidimas ir albuminurija.....	24
4.3.1 Proteinurijos mechanizmai.....	24
4.3.2. Albumino apykaita inkstuose ir albuminurijos išsivystymas.....	27
4.3.3 Albuminurijos matavimas.....	29
4.4 Inkstų pažeidimas ir glomerulų filtracijos greitis.....	35
4.4.1 Glomerulų filtracijos greičio matavimas.....	35
4.4.2 Kreatinino naudojimas glomerulų filtracijos greičio apskaičiavime.....	38
4.4.3 Glomerulų filtracijos greičio apskaičiavimui naudojamos formulės.....	42
4.5 Inkstų pažeidimas ir metabolinis sindromas.....	48
4.5.1 Metabolinio sindromo kriterijai.....	48
4.5.2 Metabolinio sindromas ir albuminurijos paplitimas.....	52
4.5.3 Metabolinis sindromas ir sumažėjęs glomerulų filtracijos greitis.....	53
4.5.4 Nutukimas ir inkstų veiklos sutrikimas.....	55
4.5.5 Lipidų apykaita ir inkstų pažeidimas.....	57

4.5.6 Metabolinis sindromas ir oksidacinis stresas inkstų pažeidimo metu.....	60
4.6. Inkstų pažeidimas ir kardiovaskulinė rizika.....	63
4.6.1 Kardiovaskulinės rizikos įvertinimas.....	63
4.6.2 Inkstų ir širdies sutrikimų ryšiai.....	68
4.6.3 Inkstų liga ir kardiovaskuliniai įvykiai.....	74
4.6.4 Inkstų pažeidimas ir širdies morfologiniai pokyčiai.....	77
4.6.5 Arterijų standumas ir jo įvertinimas.....	81
4.6.6 Arterijų standumas ir inkstų pažeidimas.....	84
4.6.7 Miego arterijų pokyčiai ir inkstų pažeidimas.....	85
4.6.8 Inkstų pažeidimas ir periferinių arterijų liga.....	86
5. TYRIMO METODOLOGIJA.....	88
5.1 Bendrieji duomenys.....	88
5.1.1 Tiriamųjų atranka ir tyrimo eiga.....	88
5.1.2 Tyrimo grupių sudarymas.....	89
5.1.3 Kardiovaskulinės rizikos įvertinimas ir veiksnių nustatymas.....	91
5.1.4 Antropometriniai duomenys.....	93
5.1.5 Arterinio kraujospūdžio matavimas.....	94
5.2 Laboratoriniai tyrimai.....	95
5.2.1 Kraujo tyrimai.....	95

5.2.2 Albuminurijos tyrimas.....	95
5.2.3 Glomerulų filtracijos greičio apskaičiavimas.....	96
5.3 Instrumentiniai tyrimai.....	97
5.3.1 Širdies echoskopinis tyrimas.....	97
5.3.2 Arterijų standumo tyrimai.....	100
5.3.3 Miego arterijų tyrimas.....	102
5.3.4 Periferinės kraujotakos įvertinimas.....	103
5.4 Statistinės analizės metodai.....	104
6. REZULTATAI.....	105
6.1 Bendrosios tiriamųjų charakteristikos ir rizikos veiksnių paplitimas.....	105
6.2 Kraujo rodiklių ir inkstų pažeidimo analizė.....	109
6.3 Glomerulų filtracijos greičio apskaičiavimas remiantis skirtingomis formulėmis.....	112
6.4 Albuminurijos paplitimas tiriamojoje kohortoje.....	117
6.5 Tiriamųjų pasiskirstymas pagal inkstų pažeidimo progresavimo rizikos grupes.....	119
6.6 Hipertenzija ir inkstų pažeidimas.....	121
6.7 Nutukimas ir inkstų veikla.....	125
6.8 Cukrinis diabetas ir inkstų pažeidimas.....	128
6.9 Cukrinio diabeto ir hipertenzijos įtaka inkstų pažeidimui.....	129
6.10 Metabolinis sindromas ir inkstų pažeidimas.....	132

6.11 Tiriamųjų širdies morfologiniai ir funkciniai parametrai.....	137
6.12 Širdies pokyčiai ir inkstų pažeidimas.....	140
6.13 Arterijų standumas ir inkstų pažeidimas.....	148
6.14 Miego arterijų pokyčiai ir inkstų veikla.....	154
6.15 Periferinių kraujagyslių pokyčiai ir inkstų pažeidimas.....	158
7. REZULTATŲ APTARIMAS.....	161
7.1 Bendri duomenys.....	161
7.2 Glomerulų filtracijos greičio pokyčiai.....	162
7.3 Albuminurijos paplitimas.....	164
7.4 Metabolinio sindromo bei jo komponentų ir inkstų pažeidimo sąsajos.....	166
7.5 Kardiovaskulinių parametru ir inkstų rodikliu pokyčiai.....	166
8. IŠVADOS.....	172
9. PRAKTINIS PRITAIKYMAS.....	173
10. PUBLIKACIJOS DISERTACIJOS TEMA.....	174
10.1 Disertacijos tema paskelbti straipsniai.....	174
10.2 Konferencijų pranešimų tezės recenzuotuose užsienio leidiniuose.....	174
10.3 Disertacijos tema pristatytų žodinių pranešimų sąrašas.....	175
11. LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	176

SANTRUMPOS

(a)GFG – (apskaičiuotas) glomerulų filtracijos greitis

AIx – augmentacijos indeksas (angl. *augmentation index*)

AIxHR – augmentacijos indeksas, koreguotas pagal 75 kartų per minutę širdies susitraukimų dažnį (angl. *heart rate adjusted augmentation index*)

AKrS – albumino-kreatinino santykis

AKS – arterinis kraujospūdis

CAVI – širdies ir kulkšnies kraujagyslių indeksas (angl. *cardio-ankle vascular index*)

CD – cukrinis diabetas

CG – Cockcroft-Gault'o formulė

CKD EPI – Lėtinės inkstų ligos epidemiologinis bendradarbiavimas (angl. *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*)

CRB – C reaktyvus baltymas

DAKS – diastolinis arterinis kraujospūdis

DTL – didelio tankio lipoproteinai

GBM – glomerulų bazinė membrana

GSIL – galutinės stadijos inkstų liga

IDMS – izotopų diliucijos masės spektrometrija

KDIGO – Inkstų ligų pasaulinių išeičių pagerinimas (angl. *Kidney Disease Improving Global Outcomes*)

KDOQI – Inkstų ligų išeičių kokybės iniciatyva (angl. *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*)

KMI – kūno masės indeksas

KSH – kairiojo skilvelio hipertrofija

LIL – lėtinė inkstų liga

LitHiR - Lietuvos didelės kardiovaskulinės rizikos pacientų atrankos ir prevencijos priemonių programa (angl. *The Lithuanian High Cardiovascular Risk primary prevention programme*)

LRR – laisvosios riebalų rūgštys

LŠL – lėtinė širdies liga

MDRD – Dietos modifikacija sergant inkstų liga (angl. *Modification of Diet in Renal Disease*)

MTL – mažo tankio lipoproteinai

NHANES – Nacionalinės sveikatos ir mitybos patikros apklausa (angl. *National Health and Nutrition Examination Survey*)

PAI-1 – plazminogeno aktyvatoriaus inhibitorius-1

PWV – pulsinės bangos greitis (angl. *pulse wave velocity*)

RAAS – renino-angiotenzino-aldosterono sistema

ROS – reaktyvios deguonies formos (angl. *reactive oxygen species*)

SAKS – sistolinis arterinis kraujospūdis

SCORE – Sisteminės koronarinės rizikos įvertinimas (angl. *Systematic Coronary Risk Evaluation*)

TAG – trigliceridai

1. ĮVADAS

1.1. Tiriamoji problema ir darbo aktualumas

Lėtinė inkstų liga (LIL) – nerimą keliantis ir kelis pastaruosius dešimtmečius vis dažniau nustatomas neužkrečiamas susirgimas, XX-XXI a. palaipsniui keičiantis malnutriciją ir uždegimines ligas kaip pagrindines mirtingumo priežastis [1]. Remiantis 2010 m. Pasaulinio ligų paplitimo (angl. *Global Burden of Disease*) analizės duomenimis, LIL nuo 1990 iki 2010 m. pagal mirtingumo rodiklius pakilo iš 27 į 18 poziciją (nuo 15,7 iki 16,3 atvejų 100,000 gyventojų). Pagal netektus gyvenimo metus LIL nusileidžia tik AIDS ir cukriniu diabetu sergantiems asmenims [2]. Inkstų ligos paspartina mirtis dėl kardiovaskulinės patologijos, o cukriniu diabetu sergančių pacientų mirtys taip pat dažnai lydimos LIL ar galutinės stadijos inkstų ligos (GSIL): vienas tyrimas parodė, kad mirtingumas dėl diabetinės nefropatijos 4-9 kartus didesnis, negu oficialiai skelbiama [3]. Dėl to galima teigti, kad LIL reikšmė didesnė negu manoma – kai kurie autoriai ją vadina „tyliąja epidemija“.

80-90% LIL sudaro ankstyvųjų stadijų pacientai, kurių paplitimą nustatyti sudėtinga. Nors publikuojama daug epidemiologinių duomenų, jie pateikiami heterogeninėse populiacijose, trūksta inkstų patologijos diagnostikos vienodumo – tyrimai remiasi skirtingomis glomerulų filtracijos greičio formulėmis, skiriasi proteinurijos nustatymo metodai. Tik pastarajame dešimtmetyje pasiūlytos patogios LIL klasifikacijos schemas jas 2002 m. pateikė Nacionalinio inkstų fondo Inkstų ligų išiečių kokybės iniciatyva (angl. *The National Kidney Foundation, Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*, NKF KDOQI), o 2012 m. - Inkstų ligų pasaulinių išiečių pagerinimo grupė (angl. *Kidney Disease Improving Global Outcomes*, KDIGO). Viena iš labiausiai žinomų pasaulyje epidemiologinių studijų, rodančių rizikos grupių inkstų pažeidimą, išlieka Nacionalinės sveikatos ir mitybos patikros apklausa

(*National Health and Nutrition Examination Surveys*, NHANES, 1988-1994 ir 1999-2004), kuri parodė didėjantį inkstų pažeidimų skaičių JAV gyventojų populiacijoje virš 20 m. amžiaus (ištirus beveik 30000 asmenų) – per 10 metų tirtoje populiacijoje lėtine inkstų liga sergančiųjų skaičius padidėjo nuo 10 iki 13% [4]. Neseniai Olandijoje atlikta elektroninių sveikatos priežiūros įstaigų bazių analizė parodė LIL 6,7% paplitimą tarp suaugusių asmenų [5].

GSIL paplitimas labiau ištirtas – šalyse jis skirtingas ir priklausomai nuo regiono. Pavyzdžiui, Taivanyje per metus diagnozuojama iki 400 naujų atvejų 1000000 gyventojų, JAV – 350, Lietuvoje – 300, Latvijoje – 150, o Paragvajuje – vos 10 [6]. Toks didelis skirtumas priklauso nuo šalies ekonominės būklės, nes GSIL gydymas eikvoja didelę dalį sveikatos fondo lėšų ir neišsivysčiusiose šalyje šis gydymas netgi neprieinamas. GSIL prevencijai ir mediciniškai, ir ekonomiškai svarbi ankstyva inkstų ligų diagnostika, kuri gali turėti ir netikėtų ryšių – neseniai publikuotas 30 m. prospektyvinis tyrimas parodė, kad vidutiniškai sumažėjęs jaunų vyrų glomerulų filtracijos greitis susijęs su inkstų vėžio išsivystymu [7].

Inkstų ir širdies ir kraujagyslių sistemų ryšys grindžiamas patogenetinėmis ir observacinėmis studijomis, rodančiomis dažną abiejų sistemų pažeidimą – ši susirgimų kombinaciją pirmasis aprašė Ronco, pavadinęs ją kardiorenaliniu sindromu [8]. Išsivysčius LIL ir širdies nepakankamumui, neigiamai įtakojamas pacientų išgyvenamumas [9-12]. Pavyzdžiui, studijose pademonstruotas inkstų veiklos blogėjimas po miokardo infarkto – ypač jau esant pradinėms LIL stadijoms [13]. Pastaruoju metu sisteminės biologijos specialistai kreipia dėmesį ir į funkcinę organų integraciją - kai tiriama organų sistemų tarpusavio sąveika [14]. Todėl svarbu nagrinėti inkstų pažeidimo ryšius su kitomis organų sistemomis, o ypač – širdies ir kraujagyslių, nes abiejų sistemų pažeidimų mechanizmai yra žinomi ir turi bendrų grandžių.

Mirtingumas dėl širdies ir kraujagyslių ligų LIL sergančių asmenų tarpe yra 10-30 kartų didesnis, negu bendrojoje populiacijoje, nepaisant

amžiaus, etninės priklausomybės ir lyties, o inkstų pažeidimo ir kardiovaskulinės sistemos rizikos grupių sąsajos randamos tarp individų, turinčių sumažėjusį glomerulų filtracijos greitį ir padidėjusią albuminuriją – abiem veiksniais, dažnai nepriklausomai vienas nuo kito [15, 16]. Taip pat pastebėta, kad mirtingumas yra dažnesnė šio ligų tandemo išeitis, negu LIL progresavimas iki GSIL dėl širdies nepakankamumo ir pagreitetos aterosklerozės [17]. Net jau taikant pakaitinį inkstų gydymą širdies ir kraujagyslių įvykių bei mirštamumo rodikliai mažesni, jei pacientas dar turi liekamąją diurezę [18]. Pati kardiovaskulinė patologija yra rizikos veiksnys LIL progresavimui [19]. Žinant šiuos faktus, svarbu išaiškinti inkstų ir širdies ir kraujagyslių sistemos pažeidimus bei jų sąsajas ankstyvosiose ligų stadijose.

Kardiovaskulinės patologijos, LIL ir rezistentiško insulino (arba cukrinio diabeto) triada vadinama kardiometaboliniu renalinu sindromu. Pavyzdžiui, 2010 m. hipertenzija buvo svarbiausias mirštamumo dėl širdies ir kraujagyslių sistemos ligų rizikos veiksnys, sąlygojęs apie 40% mirčių; padidintas kūno masės indeksas ar gliukozės kiekis - 15%, o hipercholesterolemija - 10%. Įvertinus priežastingumą, net 63% mirčių buvo susiję su kombinuotu 4 metabolinių rizikos veiksnių poveikiu stebėtas 4% mažėjimas palyginus su 1980-2010 m., tačiau gliukozės ir padidinto kūno masės įtaka per šį laikotarpį padvigubėjo [20]. Tai rodo svarbią kardiometabolinių ir inkstinių procesų sąveiką.

1.2. Darbo mokslinis naujumas

Pirmą kartą Lietuvoje įvertinti inkstų sutrikimo rodikliai dideliame kohortiniame tyrime. Darbe panaudota moderni inkstų pažeidimo progresavimo klasifikacija remiantis mažai Lietuvoje paplitusia praktika nustatyti albuminuriją remiantis albumino-kreatinino santykiu, o glomerulų filtracijos greitį apskaičiuoti pagal CKD-EPI formulę. Pirmą kartą didelėje

žmonių grupėje kompleksiskai tirtos asociacijos tarp inkstų pažeidimo ir kardiovaskulinės sistemos parametrų, o populiacija atitiko didelių užsienio epidemiologinių tyrimų imtis. Pasaulio literatūroje randami kontraversiški duomenys apie ankstyvos inkstų disfunkcijos sąsajas su arterijų standumo, širdies echoskopijos, periferinių ir miego arterijų parametrais, todėl šis darbas naudingas ieškant ryšio tarp kelių organų sistemų.

2. DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI

Darbo tikslas – nustatyti inkstų pažeidimo paplitimą didelę kardiovaskulinę riziką turinčių vidutinės amžiaus pacientų grupėje ir įvertinti inkstų pažeidimo sąsajas su kardiovaskulinės rizikos veiksniais bei kardiovaskulinės sistemos parametrais.

Tyrimo uždaviniai:

1. Įvertinti glomerulų filtracijos greičio pokyčius tiriamoje grupėje remiantis įvairiomis glomerulų filtracijos greičio (aGFG) formulėmis (Cockcroft-Gault, MDRD, CKD-EPI).
2. Įvertinti albuminurijos pasireiškimą tiriamoje grupėje remiantis albumino šlapime ir albumino-kreatinino santykio šlapime matavimu.
3. Suskirstyti tiriamos grupės asmenis pagal inkstų pažeidimo progresavimo kategorijas.
4. Nustatyti albuminurijos ir aGFG kategorijų pasiskirstymą priklausomai nuo rizikos veiksnių ir metabolinio sindromo kriterijų (nutukimo, diabeto, hipertenzijos, dislipidemijos).
5. Nustatyti albuminurijos ir aGFG pokyčių sąsajas su kitų kardiovaskulinės sistemos rodiklių (arterijų standumo, širdies echoskopijos, periferinių ir miego arterijų) parametrais.

3. GINAMIEJI TEIGINIAI

1. Inkstų pažeidimas yra paplitęs didelės kardiovaskulinės rizikos asmenų tarpe.
2. Albuminurija susijusi su metabolinio sindromo parametrais.
3. Pakitęs glomerulų filtracijos greitis susijęs su metabolinio sindromo parametrais.
4. Albuminurija susijusi su kardiovaskulinės sistemos pažeidimu.
5. Pakitęs glomerulų filtracijos greitis susijęs su kardiovaskulinės sistemos pažeidimu.

4. LITERATŪROS APŽVALGA

4.1. Inkstų ligų patikros programos ir jų poveikis

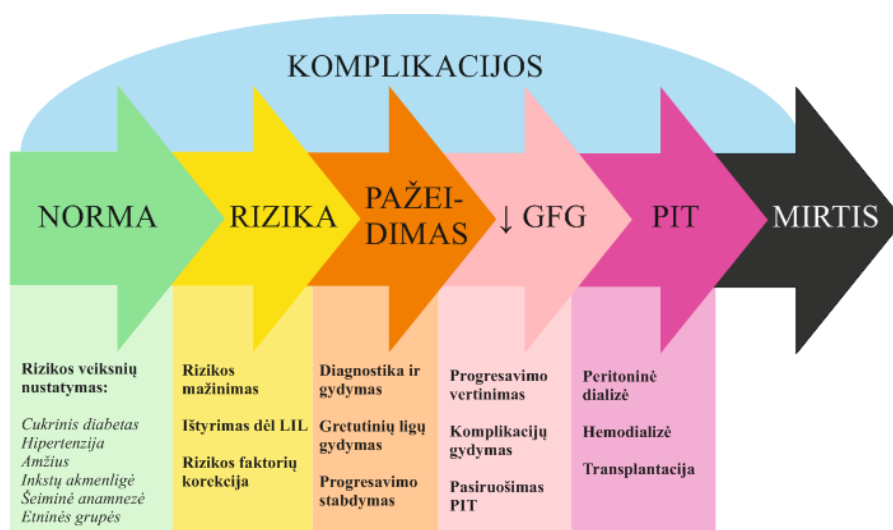
Išsivysčiusiose šalyse pagrindinės LIL priežastys – cukrinis diabetas ir hipertenzija. Didelėje Azijos dalyje ir subsacharinės Afrikos šalyse pagrindiniu etimologiniu faktoriumi dėl blogos sanitarinės būklės, nepakankamo aprūpinimo vandeniu ir infekcinių ligų plitimo išlieka glomerulonefritai [21]. Ši LIL virsmą išsivysčiusiose šalyse sąlygoja sėslus gyvenimo būdas, mažėjantis gimstamumas, ilgėjanti gyvenimo trukmė, aplinkos užterštumas, analgetikų ir maisto papildų vartojimas. P. Azijos ir Lot. Amerikos šalyse, kuriose vyksta globalizacija, abi priežasčių grupės persidengia dėl ten didėjančio sergamumo hipertenzija ir cukriniu diabetu [22]. Didžiosiose pasaulio šalyse vyraujančios LIL priežastys parodytos lentelėje nr. 1.

1 lentelė. Lėtinės inkstų ligos etiologija didžiosiose pasaulio šalyse [23]

Etiologija	JAV	Japonija	Kinija	Indija	Nigerija	Brazilija
<i>Cukrinis diabetas</i>	43	43	7	31	13	27
<i>Hipertenzija</i>	28	11	10	13	26	35
<i>Glomerulonefritas</i>	7	24	33	14	41	13
<i>Intersticinis nefritas</i>		0,8	1	7		
<i>Paveldimos ligos</i>	2	3	5	3		4
<i>Kraujagyslių ligos</i>				1		
<i>Obstrukcinė nefropatija</i>		0,3	9	4		
<i>Kitos</i>	20	8	35	12	16	12
<i>Nežinomos kilmės</i>		10		16	4	09

Pagrindinės pasaulio sveikatos apsaugos kryptys - neoplazijos, kardiovaskulinė patologija, kvėpavimo ligos ir cukrinis diabetas. Šios ligos sutrumpina gyvenimo trukmę ir sukelia nedarbingumą didelei daliai populiacijos, taip pat ir neturtingajam sluoksniui, kuriame anksčiau dažnesni buvo infekciniai susirgimai. Išsivysčiusiose ir besivystančiose šalyse jų intervencijoms skiriamas didžiausias dėmesys, priešingai negu LIL. Didelių epidemiologinių studijų duomenys bendroje populiacijose rodo skirtingą LIL paplitimą: Europoje 4,2-10%, JAV 8,6-15,6%, Azijoje 2,5-10,3%, Australijoje – 11,2%, tačiau specialios ar atskiros programos vyksta neefektyviai, vangiai ir daugiau moksliniais tikslais [24]. Nefrologijoje pavėluota diagnostika sąlygoja dideles išlaidas tolimesniam gydymui dėl išsivysčiusių komplikacijų ir pakaitinės inkstų terapijos poreikio – natūrali LIL eiga pademonstruota pav. nr. 1. LIL kryptingai netiriant dažnai lieka nenustatyta ar nustatyta per vėlai. Laiku atlikta diagnostika sulėtina inkstų ligos progresavimą.

1 pav. Lėtinės inkstų ligos vystymasis



CD - cukrinis diabetas, GFG - glomerulų filtracijos greitis, LIL - lėtinė inkstų liga, PIT - pakaitinė inkstų terapija [pagal 25]

Nepaisant skirtingų nuomonių, daugeliu autorių sutinka, kad turi būti įdiegtos nacionalinės diabeto, hipertenzijos, kardiovaskulinių ligų ir LIL programos, tačiau jos naudoja daug lėšų – svarbus ekspertų apmokymas, planavimas, tarpininkavimas su vietinėmis bendruomenėmis, sveikatos fondais, farmacijos industrija [26]. Keliose šalyse tokių LIL programų nauda įrodyta. Taivanyje 2007 m. pradėta programa sumažino naujų pacientų dializėje skaičių nuo 432 iki 361 pacientų 1000000 gyventojų ir taip buvo sutaupyta 36 mln. JAV dolerių per metus, kai programos kaina metams 1,5 mln. JAV dolerių ir tik jos sukūrimas ir diegimas kainavo 50 mln. JAV dolerių [27]. Čilėje pradėjus LIL prevencijos programą, GSIL paplitimas ir naujų atvejų skaičius 2005-2009 m. sumažėjo nuo 13,3% ir 14,5% iki 1,9% ir 4,6% [28].

Ekonominiai modeliai rodo, kad diabetu sergančių asmenų proteinurijos patikra ir angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorių skyrimas sumažina ir sveikatos fondo išlaidas, GSIL išsivystymo riziką bei prailgino numatomą gyvenimo trukmę [29, 30]. Dvi JAV vykusios studijos parodė, kad ekonominis efektas gaunamas albuminuriją tiriant vyresniems negu 50 m. cukriniu diabetu ir/ar hipertenzija sergantiems asmenims [31, 32]. Simuliacinis kanadiečių modelis nustatė, kad bendrojoje populiacijoje ištyrus 100000 asmenų GSIL išsivystymas sumažėtų nuo 675 iki 657 asmenų, o ekonominis efektas atsipirktų diabeto ir hipertenzijos subgrupėje [33].

Dabartinės rekomendacijos siūlo pirminėje sveikatos priežiūros grandyje dėl inkstų pažeidimo tirti šiuos rizikos grupių pacientus: sergančius diabetu, hipertenzija, kardiovaskuline patologija, struktūrinėmis uropoetinės sistemos ligomis, autoimuniniais susirgimais, turinčius inkstų ligų šeimos anamnezę [34]. Įvairių organizacijų gairių rekomendacijos šiek tiek skiriasi, jos pavaizduotos lentelėje nr. 2.

2 lentelė. Lėtinės inkstų ligos rizikos grupės pagal įvairias gaires [34-36]

Rizikos populiacija	
<i>Daugelis gairių</i>	Jau nustatyta lėtinė inkstų liga Kraujagyslių liga Hipertenzija Cukrinis diabetas Lėtinės inkstų ligos istorija šeimoje Obstrukcinė uropatija Hematurija, proteinurija
<i>Papildomos rizikos grupės</i>	
<i>D.Britanijos</i>	Širdies nepakankamumas
<i>Nacionalinės inkstų paslaugų gairės</i>	Nefrotoksiniai vaistai Sisteminės ligos su galimu inkstų pažeidimu
<i>KDOQI gairės</i>	Visi besikreipiantys į gydymo įstaigą Sisteminės ligos su galimu inkstų pažeidimu JAV etninės mažumos
<i>CARI gairės</i>	Australijos aborigenai Toresų salų gyventojai

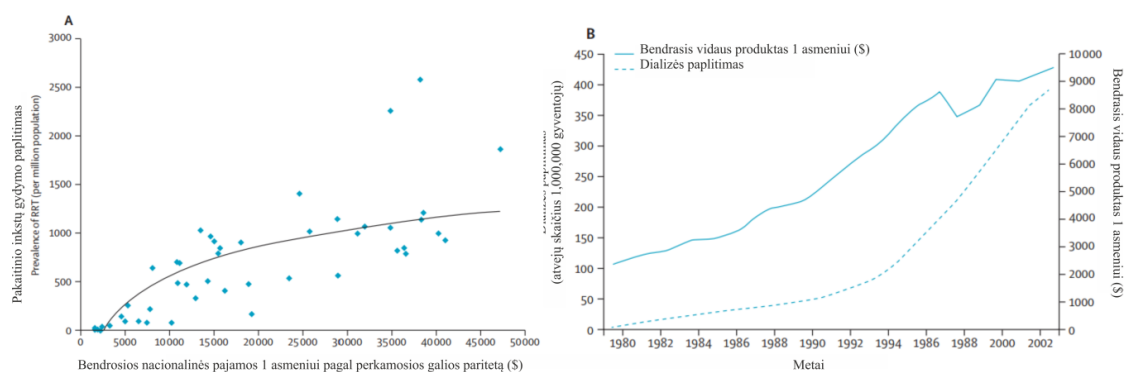
CARI - Australų su inkstų pažeidimu priežiūra (*Caring for Australasians with Renal Impairment*), KDOQI - Inkstų ligų išėičių kokybės iniciatyva (*Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*)

4.2. Inkstų pažeidimo paplitimas bendrojoje populiacijoje

Lėtinė inkstų liga (LIL) tampa viena svarbiausių sveikatos problemų. Ja sergančių pacientų skaičiaus didėjimą lėmė pasikeitusi LIL etiologija. Dvi pagrindinės dabartinės LIL priežastys – cukrinis diabetas ir hipertenzija [37]. Žinant patogenetinį LIL progresavimą, pacientai turi GSIL išsivystymo riziką – būklės, kuri norint pasiekti ilgesnį išgyvenamumą gydoma atliekant hemodializę, peritoninę dializę ar inksto transplantaciją. Dėl to svarbu anksti LIL atpažinti, nustatyti ir slopinti jos vystymąsi. GSIL gydymas taip pat

susijęs su labai didelėmis išlaidomis: pastaruosius dešimtmečius stebimas dializės paslaugų augimas 6-12%, ypač besivystančiose pasaulio šalyse. Brangų gydymą dialize šiuo metu gauna daugiau negu 2 mln. pacientų, tačiau tai yra vos 10% asmenų, kuriems pakaitinis inkstų gydymas reikalingas [38]. Išsivysčiusios šalys GSIL gydymui išleidžia 2-3% sveikatos apsaugos biudžeto, o šios lėšos skiriamos vos 0,02-0,03% populiacijos [39]. Šis ekonominio išsivystymo ir pakaitinio gydymo bei dializės paslaugų santykis pavaizduotas pav. nr. 2. Dėl asimptominio LIL pobūdžio dažnai ji nėra nustatoma iki progresavimo ir komplikacijų, o tokiu atveju jau neįmanomos prevencinės priemonės ir komplikacijų stabdymas. Ankstyvas LIL nustatymas ir gydymas nutolina GSIL išsivystymą [40].

2 pav. Ekonominio išsivystymo ir pakaitinio inkstų gydymo bei dializės paslaugų santykis



A. Bendrosios nacionalinės pajamos vienam asmeniui pagal perkamosios galios paritetą (pasaulio duomenys). B. Dializės paplitimo didėjimas priklausomai nuo bendrojo vidaus produkto vienam asmeniui (Malaizijos duomenys) [41]

LIL pasireiškimas susijęs su kitomis ligomis. Pastaruosiu metu dažnai nagrinėjamas jos ryšys su kardiovaskuline patologija, ir inkstų veiklos užtikrinimas naudingas širdies ir kraujagyslių ligų prevencijai. Pavyzdžiui, 2003 m. JAV širdies asociacija (*American Heart Association, AHA*) paskelbė, kad LIL sergantys asmenys turi būti laikomi aukščiausios kardiovaskulinės rizikos pacientais [42].

Didelės pastangos dedamos, kad LIL būtų nustatyta ankstyvosiose jos stadijose, taip užkertant kelią komplikacijų atsiradimui. 2002 m. NKF KDOQI publikavo praktines LIL gaires, kuriomis remiantis nustatytas LIL apibrėžimas – nepriklausomai nuo etiologijos nustatytas inksto pažeidimas ar aGFG sumažėjimas mažiau 60 ml/min./1,73 m², užtrukęs 3 mėnesius ar ilgiau [43]. Apskaičiuojant aGFG reikalingas serumo kreatininas – anksčiau inkstų pažeidimas vertintas vien jo koncentracijos padidėjimu - netaikant specialių formulų.

3 lentelė. Lėtinės inkstų ligos paplitimas įvairiose patikrų programų populiacijose [44-69]

Autorius	Šalis	Studija	Imties dydis	Amžius	Lytis		aGFG for-mulė
					Vyrai	Moterys	
Amato, 2005	Meksika	Atsitiktinai atrinkti asmenys iš didelių miestų pirminės sveikatos priežiūros grandies	3564	> 18	8,8%		Cockcroft-Gault
Brown, 2005	JAV	Ankstyvo inkstų veiklos įvertinimo programa (angl. <i>Kidney Early Evaluation Program</i> , KEEP)	6071	> 18	15,6%		MDRD
				18-30	2,4%	2,7%	
				31-45	5,4%	6,4%	
				46-60	9,5%	11,5%	
				61-75	24,3%	29,9%	
>75	45,6%	45,0%					
Bruce, 2013	JAV	Džeksono širdies studija (angl. <i>Jackson Heart Study</i>), afroamerikiečiai	3430	21-84	20%		MDRD
Brugts, 2005	Olandija	Roterdamo prospektyvinė studija	4484	≥55	44,9%		Cockcroft-Gault
Chadban, 2003	Austra-lija	Australijos diabeto, nutukimo ir gyvenimo būdo studija (angl. <i>Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle</i> , AusDiab)	11247	≥25	11,2%		Cockcroft-Gault
				25-44	9,3%	13,0%	
				45-64	-	0	
				≥65	1,8%	3,2%	
≥65	51,8%	57,2%					
Chen, 2005	Kinija	Azijos kardiovaskulinių ligų jungtinė studija (angl. <i>InterASIA</i>)	15540	35-74	2,5%		MDRD
				35-44	1,3%	3,8%	
				45-54	0,2%	1,2%	
45-54	0,7%	2,7%					

				55-64	1,6%	6,4%	
				65-74	5,8%	10,4%	
Chudek, 2014	Lenkija	Lenkijos senjorų (angl. <i>PolSenior</i>) studija	3797	>65 m.	29,4%		CKD-EPI
				65-69	9,1%	11,7%	
				70-74	21,1%	13,6%	
				75-79	29,8%	18,4%	
				80-84	39,5%	32,1%	
				85-89	45,7%	43,3%	
				≥90	56,0%	53,2%	
Cirillo, 2006	Italija	Centrinės Italijos studija	4574	18-95	6,4%		MDRD
					6,5%	6,2%	
				18-44	0,6%	1,3%	
				45-54	2,6%	1,3%	
				55-64	7,3%	5,4%	
				65-74	15,0%	11,0%	
				≥75	34,5%	31,6%	
Coresh, 2005	JAV	Nacionalinės sveikatos ir mitybos patikros (angl. <i>National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES III</i>) dalyviai	4101	≥20	3,8%		MDRD
				20-39	0,5%		
				40-59	1,5%		
				60-69	6,2%		
				≥70	23,1%		
Fox, 2006	JAV	Framingheno palikuonių studija (angl. <i>Framingham Offspring Study</i>)	3047	Vid. 59	8,6%		MDRD
Garg, 2004	Kanada	Pagyvenusių žmonių ilgalaikės priežiūros studija	9931	≥65	35,7%		MDRD
Hallan, 2006	Norvegija	Š.Trondelago antroji sveikatos apklausa (angl. <i>Nord-Trøndelag Health Study, HUNT II</i>)	65181	≥20	4,7%		MDRD
					3,6%	5,7%	
				20-39	0,2%		
				40-59	1,4%		
				60-69	6,3%		
				≥70	18,6%		
Hemmelgarn, 2006	Kanada	Kalgario bendruomenės prižiūrimų pagyvenusių žmonių studija	10184	≥66	35,4%		MDRD
Konta, 2006	Japonija	Molekulinės epidemiologijos studija	2321	≥40	28,8%		Cockcroft-Gault
Kramer, 2005	JAV	Dalaso širdies studija (angl. <i>Dallas Heart</i>	2660	30-65	1,5%		MDRD

		<i>Study)</i>					
Manjunath, 2003	JAV	Kardiovaskulinės sveikatos studija (angl. <i>Cardiovascular Health Study, CHS</i>)	4893	≥65	23,4%	MDRD	
					25%	22,2%	
McClellan, 2006	JAV	Atsitiktinai atrinktų dalyvių geografinės ir etninės įtakos insultui studija (angl. <i>Randomly selected participants of the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke, REGARDS</i>)	20667	≥45	43,3%	MDRD	
					38,9%	47,5%	
McDonald, 2003	Austra-lija	Aborigenų bendruomenės studija	237	≥18	12%	MDRD	
Ninomiya, 2005	Japonija	Cerebrovaskulinių ir kardiovaskulinių ligų studija	2634	≥40	10,3%	MDRD	
					5,3%	13,8%	
Nitsch, 2006	Šveica-rija	Šveicarų oro užterštumo ir suaugusiųjų plaučių ligų studija (<i>Swiss study on Air Pollution and Lung Disease in adults, SAPALDIA</i>)	6317	≥18	8,1%	MDRD	
					4,5%	11,5%	
					<55	1,1%	7,9%
					55-65	7,1%	23,5%
					>65	12,9%	35,9%
Otero, 2005	Ispanija	Epidemiologinė Ispanijos inkstų nepakankamumo studija (<i>Estudio Epidemiológico de la Insuficiencia Renal en Espana, EPIRCE</i>)	237	≥20	5,1%	MDRD	
Shankar, 2006	JAV	Miestelio Viskonsine gyventojų tyrimas	4898	43-86	6,6%	MDRD	
					43-59	1,8%	
					60-69	6,5%	
					70-79	11,5%	
					≥80	21,8%	
Ponte, 2013	Šveica-rija	CoLaus (<i>Cohorte Lausannoise</i>) studija	5921	35-75	10,0%	MDRD	
					13,8%	CKD-EPI	
Van Blijderveen, 2014	Olandija	Duomenys iš sveikatos apsaugos sistemos bazių	784,563	>18 m.	6.7%	CKD-EPI	
Verhave, 2004	Olandija	Inkstų ir kraujagyslių galutinės stadijos ligų	6022	28-75	4,2%	MDRD	

studija (<i>Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease, PREVEND</i>)							
Viktors- dottir, 2005	Islandija	Reikjaviko širdies studija	19256	33-85	7,2%		MDRD
					3,7%	10,9%	MDRD
				35-39	0,8%	2,2%	
				40-44	1,1%	3,0%	
				45-49	1,3%	4,4%	
				50-54	2,3%	6,3%	
				55-59	2,4%	7,6%	
				60-64	5,2%	11,7%	
				65-79	13,5%	36,1%	
				70-74	17,0%	38,1%	
				75-79	19,5%	35,3%	
	≥80	24,5%	53,1%				

LIL paplitimas studijose vertinamas remiantis skirtingomis aGFG formulėmis. Ankstesniuose tyrimuose aGFG skaičiuojamas pagal Cockcroft-Gault formulę, vėliau – pagal MDRD ir CKD-EPI formules. 2002 m. KDOQI gairės rekomenduoja aGFG skaičiuoti remiantis MDRD formule, o 2012 m. KDIGO gairės – remiantis CKD-EPI formule. Inkstų pažeidimo paplitimas įvairiose populiacijose parodytas lentelėje nr. 3.

2013-2014 m. tyrimuose apskaičiuojant aGFG jau naudojama CKD-EPI formulė. LIL hiperdiagnostikos sumažėjimas stebimas kintant aGFG apskaičiavimo tendencijoms: 2003-2005 m. aGFG dar buvo pateikiamas remiantis Cockcroft-Gault formule, 2006-2012 m. – MDRD, o nuo 2013 – MDRD ir CKD-EPI formulėmis. Šis konsensus leido sumažinti LIL hiperdiagnostiką.

Taip pat nagrinėjant šiuos epidemiologinius duomenis, stebimas GFG mažėjimas priklausomai nuo amžiaus – vyresnėse populiacijose LIL paplitimas siekia 30-50%. Todėl kyla diskusija, kur yra inkstų senėjimo ir LIL ribos vyresniame amžiuje, kai dėl glomerulosklerozės prarandamas organizmui senstant funkcionalių glomerulų skaičius. Didesnis LIL paplitimas nustatomas ir etninių mažumų grupėse.

4.3 Inkstų pažeidimas ir albuminurija

4.3.1 Proteinurijos mechanizmai

Baltymo šlapime kilmė gali būti kelių rūšių. Pirmiausia – tai baltymas, pasišalinantis per glomerulo barjerą; jo galutinę koncentraciją koreguoja kanalėliuose vykstanti nedidelė reabsorbcija. Kita proteinurijos kilmė – tubulinė sekrecija. Dar du proteinuriją sukeliantys mechanizmai – tai baltymo sintezė kanalėlių ląstelėse ir baltymo išskyrimas ne inkstuose (pavyzdžiui – dėl prostatos patologijos).

Glomerulų filtracijos barjerą sudaro trys skirtingi sluoksniai – glomerulų endotelio ląstelės, glomerulų bazinė membrana ir podocitai (arba visceralinės epitelio ląstelės). Endotelio ląstelėse yra daug angų („fenestrų“), kurios susiformuoja labiausiai išplonėjusioje ląstelių citoplazmos vietoje. Kadangi šių angų dydis yra pakankamas, kad per juos galėtų praeiti albumino molekulė. Tačiau endotelis turi specialų paviršinį iš proteoglikanų ir sialoproteinų sudarytą sluoksnį glikokaliksą, kuris įprastinėmis sąlygomis apsaugo nuo baltymų netekimo per endotelio plyšius [70]. Biofiziologiniai modeliai rodo, kad glikokaliksas sudaro apie 50% hidraulinio glomerulo barjero pasipriešinimo jėgos [71]. Yra eksperimentinių studijų, rodančių, kad proteinurijos išsivystyme svarbūs endotelio angų bei glikokalikso morfologiniai ir funkciniai pokyčiai [72].

Glomerulų filtracijos barjerui reikšmingas ir kraujagyslių endotelio augimo faktorius (VEGF), kurį gamina podocitai. Jo funkcinė svarba taip pat pademonstruota keliuose klinikiniuose ir eksperimentiniuose tyrimuose. Inkstų biopsijose pacientų, sergančių membraniniu glomerulonefritu, membranine nefropatija, endokapiliariniu nefritu ir pusmenuliniu glomerulonefritu, nustatytas VEGF padidėjimas podocituose, rodantis ryšį su inkstų pažeidimu [73]. Taip pat nustatyta, kad glomerulų filtracinio barjero išsivystymui ir palaikymui svarbi VEGF-A signalo reguliacija [74]. Taip pat VEGF ir jo receptorių sutrikusi reguliacija koreliuoja su proteinurija pacientams,

sergantiems nefroziniu sindromu dėl minimalių pakitimų nefropatijos ir cukrinio diabeto [75].

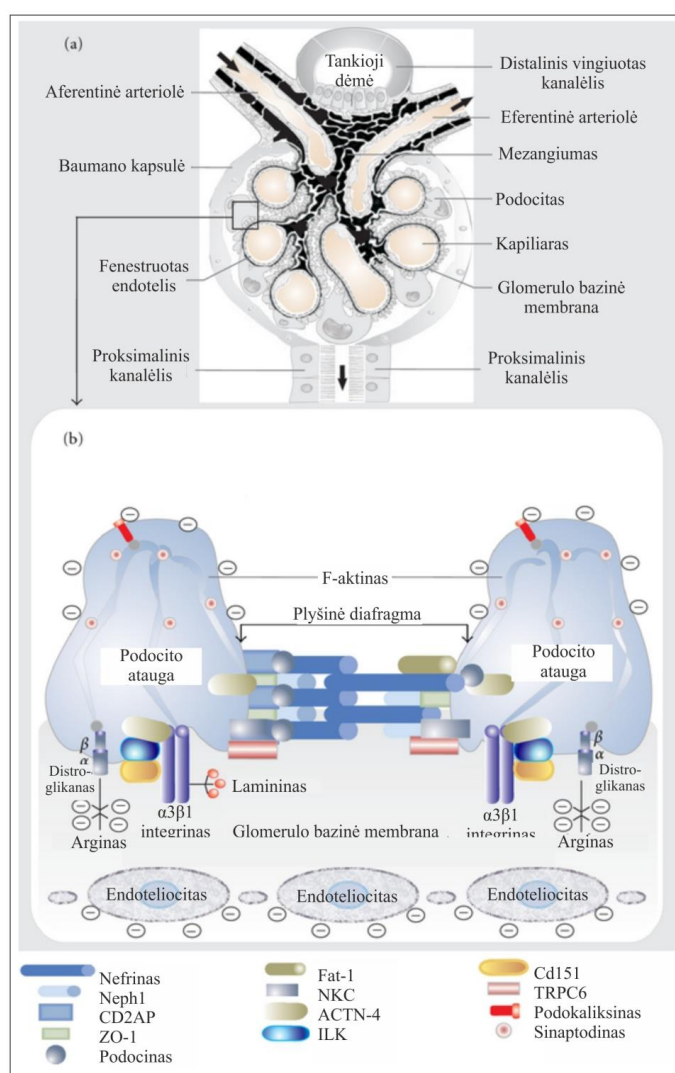
Glomerulų bazinės membranos (GBM) pagrindinis komponentas yra IV tipo kolagenas, kurį dar vaisiaus organizme sekretuoja endotelio ląstelės, o vėliau – podocitai. Taip pat GBM sudėtyje yra lamininas, nidogenas ir sulfuoti proteoglikanai, randami randami ir kitose bazinėse membranose, tačiau glomeruluose turintys unikalias izoformas [76]. Du labiausiai ištirti proteoglikanai yra garinas ir perlekanas, kurie dėl šoninės heparansulfato grandinės selektyviai sudaro neigiamai įkrautų molekulių transporto per GBM barjerą ir taip sumažina baltymų netekimą tam tikrų ligų atveju [77]. Kito GBM baltymas laminino mutacijos susiję su Piersono sindromu, kuriam be kitos patologijos būdingas įgimtas nefrozinis sindromas, tad lamininas taip pat turi reikšmę baltymų barjero veikloje.

Podocitai – didžiausios glomerulo ląstelės, turinčios citoplazmos ataugas, prisitvirtinančias prie GBM. Normaliomis sąlygomis atstumas tarp dviejų ataugų yra 25-60 nm, o tarpas tarp jų vadinamas plyšine diafragma. Podocitai sąveikauja su GBM per receptorius – distroglukanus ir integrinus. Eksperimentinėse studijose nustatyta, kad inaktyvavus integrino geną išsivysto masyvi proteinurija, o elektroninė mikroskopija rodo ataugų sunykimą ir GBM protruzijas [78]. Glomerulų filtracijos barjere taip pat svarbi į integriną panaši kinazė, kurios reguliacija sutrinka proteinurinių inkstų ligų metu, tetraspaninas CD151, kurio pokyčiai sutrikdo podocitų ataugų adheziją prie GBM. Daugelio nefroziniu sindromu pasireiškiančių ligų metu nustatomi plyšinės diafragmos reguliacijos ir funkcijos sutrikimai (žr. pav. nr. 3).

Klinikinėje praktikoje svarbu atskirti proteinuriją, pasireiškiančią dėl plyšinės diafragmos genetinių mutacijų, nuo proteinurijos, išsivystančios cukrinio diabeto, hipertenzijos ar progresuojančios lėtinės inkstų ligos. Pastaraisiais atvejais svarbiausias albuminurijos ar proteinurijos atsiradimo veiksnys – endotelio pokyčiai ir glokokalikso selektyvumo praradimas. Tai lemia podocitų efektą albumino ir kitų molekulių pralaidumui. Taip pat yra duomenų, rodančių, kad metabolinių ligų (ir diabeto) metu albuminas gali būti

glikuojamas ir nitrifikuojamas – dėl to praranda struktūrinę ir funkcinę proteino konfigūraciją [80]. Nuolatinė modifikuoto albumino ekspozicija sukelia podocitų veiklos ir plyšinės diafragmos struktūros pokyčius. Plyšinėje diafragmoje taip pat yra transmembraniniai proteinais nefrinas, Nep1, Fat-1, P-kadherinai ir kateninai, podocinas, tranzitinių receptorių potencialus katijonas (TRPC) ir kiti. Daugelio šių baltymų defektai sąlygoja įgintas nefropatijas, pasireiškiančias baltymų netekimu.

3 pav. Glomerulo filtracinio barjero schema



a) Normalus glomerulo filtracijos barjeras. b) Molekulinė podocito ir plyšinės membranos struktūra. ACTN4 - aktininas-4, CD2AP - CD2 susijęs baltymas, ILK – į integriną panaši kinazė, ZO-1 – jungties baltymas ZO-1, CD151 - tetraspaninas CD151, TRPC6 - tranzitinio receptoriaus potencialaus katijono kanalas 6, NCK – baltymo adaptorius NCK [pagal 79]

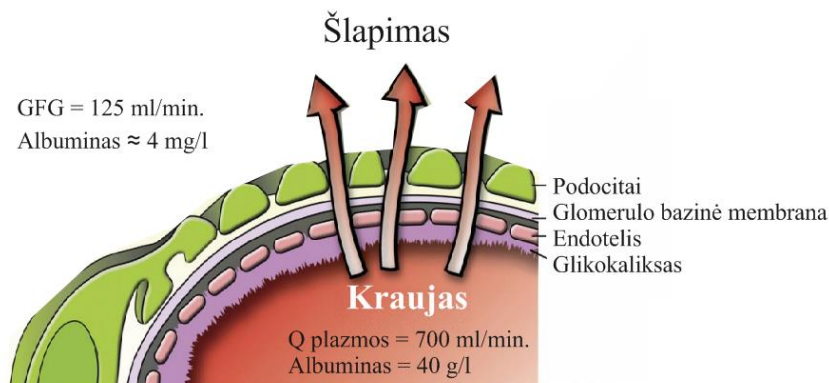
Podocitai dėl gerai išvystytos kontraktilinių baltymų sistemos ne tik suformuoja molekulinį glomerulų filtracijos barjerą, tačiau ir moduluoja filtracijos paviršių, įtakodami intrakapiliarinį spaudimą. Taip pat jos produkuoja vietiška aktyvius kai kuriuos hormonus ir turi vazoaktyvių medžiagų (prieširdžių natriuretino peptido, azoto oksido, angiotenzino II) receptorius [81].

Remiantis šiais duomenimis galima daryti išvadą, kad fiziologine prasme glomerulo barjero efektyvumas ir baltymo pralaidumas priklauso nuo barjero funkcinės struktūros, dydžio ir krūvio selektyviškumo.

4.3.2. Albumino apykaita inkstuose ir albuminurijos išsivystymas

Albuminurija - tai ankstyvas diabetinės nefropatijos markeris, kuris atsiranda dėl prieš tai jau aprašyto padidėjusio glomerulų filtracinio barjero pralaidumo ir glomerulinės hiperfiltracijos (žr. pav. nr. 4).

4 pav. Plazmos ir albumino apykaita per glomerulų bazinę membraną



Rodyklės žymi plazmos skysčių filtraciją per glomerulo barjerą, susidarant pirminiam šlapimui. Lyginant plazmos ir glomerulų filtracijos greičius, filtruojamoji frakcija sudaro 20%. Albumino kiekis šlapime sudaro apie 0,1% plazmos albumino [pagal 82]

Albuminas - elipsės formos 3,8 nm skersmens ir 15 nm ilgio molekulė, sudaranti tris sferinius domenų. Jo atominė masė - 69 kDa, o krūvis

– minus 15. Elektroninės tomografijos metodu nustatyta, kad plyšinės diafragmos angų dydis yra apie 35 Å (3.5 nm) [83].

Sveiko asmens inkstuose per parą filtruojasi apie 3,3 g albumino, didžioji jo dalis reabsorbuojama: 71% proksimaliniuose vingiuotuose kanalėliuose, 23% distaliniuose kanalėliuose, 3% surenkamuosiuose kanalėliuose. Tyrimai rodo, kad išfiltruotas albuminas prisijungia prie megalino-kubilino komplekso, patenka į ląstelę, degraduojamas iki amino rūgščių, kurios išskiriamos į kraują [84]. Efektyviai nuo pH priklausančiai albumino reabsorbcijai reikalinga H⁺ATP-azės, CLC-5, NHE-3 atliekama endosomų acidifikacija [85]. Albumino pralaidumo koeficientas (klirensas) skirtingas, priklausomai nuo eksperimento sąlygų autoriai jo reikšmę aprašo nuo 0,0006 iki 0,0341 (žr. lentelę nr. 4). Eksperimentinėse studijose nustatyta, kad albumino endocitozė proksimaliniuose inksto kanalėliuose gerai išvystyta ir greitai, tad kai kurie autoriai teigia, kad albuminas pašalinamas dideliais kiekiais, tačiau tokiais pat kiekiais ir grąžinamas, o albuminurija ir proteinurija vystosi pažeidus normalią homeostazę. Pavyzdžiui, eksperimentinėje studijoje streptozocinu sukėlus laboratorijos gyvūnams diabetą, dėl megalino deficito tubulinė albumino reabsorbcija sumažėjo, o filtracija nepadidėjo [86]. Toks mechanizmas būdingas ankstyvojoje cukrinio diabeto stadijoje.

4 lentelė. Albumino pralaidumo koeficientas [87-93]

Autorius	Metodas	Pralaidumo koeficientas	Gyvūnas
Bertolatus, Hunsicker (1985)	¹³¹ I žymėtas galvijų albuminas	0,0006 0,025	Žiurkė Adriamicinu sukėlus nefrozinį sindromą
Tojo, Endou (1992)	Frakcinė mikropunkcija	0,00062	Žiurkė
Ohlson (2000)	Kanalėlių funkcijos inhibicija šaldant	0,0019	Žiurkė

Norden (2001)	Fanconi sindromu sergantys pacientai	0,00008	Žmogus
Lund (2003)	¹²⁵ I žymėtas žmogaus serumo albuminas	0,0065 0,0591	Žiurkė Puromicinu sukėlus nefrozinį sindromą
Christensen (2007)	Megalino blokada	0,00016	Žiurkė
Russo (2007)	Alexa-žymėtas albuminas	0,0341	Žiurkė

Pastaruoju metu diskutuojama ir dėl per didelio išfiltruotų baltymų kiekio sukulto kanalėlių pažeidimo, kai persipildo baltymų degradacijos lizosomose sistema. Šis mechanizmas svarbus lėtinės inkstų ligos metu, o pagrindinės poveikio kryptys – šlapimtakinio kanalėlių poliaus obstrukcija, proteinurijos perteklius, lėtinė hipoksija ir uždegiminė reakcija [95]. Kita studija su žiurkėmis nustatė, kad renino-angiotenzino sistemos inhibitoriai atstato megalino ekspresiją, sumažindami kanalėlių disfunkciją ir albuminuriją [96]. Cukrinio diabeto metu padidėjęs angiotenzino II kiekis blokuoja H⁺ATP-azę, todėl sumažinama albumino reabsorbcija. Angiotenzino II receptorių blokatoriai turi atvirkštinį efektą, todėl atstato albumino metabolizmą proksimaliniuose kanalėliuose [97].

4.3.3 Albuminurijos matavimas

Albuminurijos tyrimas naudojamas diagnozuoti ir monitoruoti inkstų ligoms. Albuminui šlapime nustatyti egzistuoja keli metodai, todėl neretai skiriasi albuminurijos definicija ir jos vertinimas [94].

Standartinis ir plačiausiai prieinamas baltymo šlapime nustatymo metodas – juostelintis šlapimo tyrimas, naudojant kolorimetrinę albumino ir tetrabromfenolio mėlio reakciją. Šis testas yra pusiau kokybinis ir dėl savo trūkumų tinkamas atrankiniam skринingui, kai nėra tikslesnių metodų.

Australų atliktoje studijoje (*AusDiab, The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle study*) 10,944 pacientų juostelinio tyrimo rezultatai lyginti su albumino/ kreatinino santykiu (AKS) šlapime. Nustatyta, kad juostelinio tyrimo rezultatas „daugiau negu 1 +“ identifiko AKS ≥ 30 mg/g 57,8% jautrumu ir 95,4% specifiškumu, rezultatas „daugiau negu pėdsakai – identifiko AKS ≥ 30 mg/g 69,4% jautrumu ir 86,8% specifiškumu, AKS ≥ 300 mg/g – atitinkamai 100% jautrumu ir 86,8% specifiškumu. Neigiamas juostelintis tyrimas turėjo neigiamą prognozuojamą vertę 97,6%, kai AKS ≥ 30 mg/g, ir 100%, kai AKS ≥ 300 mg/g [98]. Remiantis šiuo tyrimu, juostelinio tyrimo atsakymas „1 +“ ir mažesnis susijęs su neigiama proteinurijos prognoze, tačiau didelis klaidingai teigiamų atsakymų skaičius reikalauja kito laboratorinio metodo.

Ilgą laiką albuminurijos „aukso standartu“ buvo laikomas albumino nustatymas 24 val. šlapime ar albumino ekskrecijos greitis per 24 val. [99]. Kadangi šie tyrimai reikalauja daug laiko ir pastangų, dažnos personalo ar paciento klaidos, albuminurijos diagnostikoje naudojami vienkartiniai šlapimo mėginiai.

Daugelyje studijų ir gairių pastaruoju metu naudojamas albuminurijos matas – albumino-kreatinino santykis šlapime. Simultaniškas albumino ir kreatinino matavimas panaikina šlapimo koncentracijos (organizmo hidracijos būklės) įtaką albumino apskaičiavimui. Kadangi vyrų ir moterų raumenų masė skirtinga, normos abiems lytims skirtingos. Rytinis albumino-kreatinino santykio nustatymas taip pat leidžia išvengti ortostatinių svyravimų. Įvairių proteinurijos ir albuminurijos metodų privalumai ir trūkumai išvardinti lentelėje nr. 5.

5 lentelė. Proteinurijos ir albuminurijos metodų privalumai ir trūkumai

Metodas	Privalumai	Trūkumai
		Nenustato proteinurijos < 15 mg/parą
		Nepatikimai nustato proteinuriją < 50 mg/ parą
<i>Juostelinis tyrimas</i>	Rutininis kasdieninėje praktikoje Nereikalinga laboratorija	Mažiau jautrus globulinui, hemoglobiniui, Bence-Jones baltymui Klaidingai teigiamas, jei šlapimas šarminis
	Specifiškesnis albuminui	Priklauso nuo gamintojo matavimų „slenksčio“
		Dažna klaidinga spalvinė interpretacija, jei vertinama „akimi“ arba jei šlapimo spalva pakitusi dėl kitų priesasčių
<i>24 val. šlapimo albuminas</i>	„Aukso standartas“ Labiau patikimas, kai tiriami ypač skirtingo amžiaus, kūno masės individai	Nepatogus, atimantis laiką Dažnai klaidingas dėl netinkamo šlapimo surinkimo Šaldymas ilgo rinkimo metu mažina jautrumą albuminui
<i>24 val. šlapimo baltymo ekskrecijos greitis</i>	Istorinis „aukso standartas“ Tikslesnis, kai proteinurija didelė, sergant inkstų ligomis	Nepatogus, atimantis laiką Dažnai klaidingas dėl netinkamo šlapimo surinkimo Šaldymas ilgo rinkimo metu mažina jautrumą albuminui
<i>Šlapimo albumino/</i>	Gerai atspindi 24 val.	Priklauso nuo dienos meto, streso,

<i>kreatinino santykis</i>	albuminuriją	fizinių pritimų
	Pirmo pasirinkimo, jei tiriama diabetinė nefropatija ar kitas liga, kai dominuoja albuminurija	Kreatinino ekskrecija priklauso nuo rasės, dietos, raumenų masės
	Gerai atspindi 24 val. proteinuriją	Priklauso nuo dienos meto, streso, fizinių pritimų
<i>Šlapimo baltymo/ kreatinino santykis</i>	Pirmo pasirinkimo, jei tiriama tubulointerstinė patologija (nes frakcijose yra retinoli surišantis baltymas, beta-2-mikroglobulinas, lengvosios grandinės, peptidiniai hormonai)	Kreatinino ekskrecija priklauso nuo rasės, dietos, raumenų masės Sunkiai standartizuojamas dėl baltymo kalibracijos skirtingose laboratorijose

Albuminas biochemiškai daugelyje laboratorijų matuojamas automatizuota spalvine technika: bromkrezolio žaliuoju ir bromkrezolio violetiniu. Bromkrezolio žaliasis yra mažiau specifiškas ir jungiasi su nealbumininiais baltymais, ir šį skirtumą rekomenduojama eliminuoti taikant formulę [100].

Pastaruju metu populiarėja albuminurijos nustatymas „poin-of-care“ kokybiniais, kiekybiniais ar pusiau kiekybiniais analizatoriais, kuriuose naudojami radioimuniniai, nefelometriniai, imunoturbidimetriniai, ELISA (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*) metodai. Dėl albumino šlapime heterogeniškumo galimos skirtingi albuminurijos reikšmės, priklausomai nuo taikytos reakcijos. Neseniai atliktoje studijoje vertintas 5 automatinių imunoturbidimetrinių albuminurijos matuoklių patikimumas: 108 pacientų

mėginiai lyginti su albumino/ kreatinino santykio tyrimo rezultatais. Tarp trijų metodų buvo rasti reikšmingi matavimų skirtumai, tačiau tik vieno iš jų rezultatai reikšmingai skyrėsi, kai albuminurija buvo suskirstyta pagal KDIGO kategorijas [101]. Metanalizėje nustatyta, kad neigiami pusiau kiekybinio „point-of-care“ aparato rezultatai neatmeta albuminurijos diagnozės, o kiekybinis matavimas gali būti naudojamas kaip atrankinis albuminurijos tyrimas [102].

Imunonereaktyvaus albumino nustatymas galimas ir aukšto slėgio skysčių chromatografija (HPLC), o tai didina albuminurijos skaitinę išraišką [103]. Nežinoma, ar asmenys, kuriems albuminurija nustatoma HPLC metodu, turi tokią pat prognostinę vertę.

Albuminurijos diagnostikos ir ligonių tolimesnių tyrimų dažnis remiantis įvairiomis gairėmis pavaizduotas lentelėje nr. 4. Daugelis gairių akcentuoja būklės, kurios priklauso padidintai LIL rizikai.

6 lentelė. Albuminurijos diagnostikos gairės [109-113]

Gairės	Metai	Padidintos rizikos grupės	Metodai
K/DOQI	2002	Etinės grupės, vyresnio amžiaus pacientai, šeimos anamnezė, diabetas, aukštas kraujospūdis, sisteminė infekcija, autoimuninės ligos, šlapimo takų infekcija, šlapimo takų akmenys, apatinių šlapimo takų obstrukcija, neoplazija, vaistų toksiskumas, rūkymas	Pirmo pasirinkimo – albuminurijos nustatymas Teigiamas juostelintis tyrimas privalo būti patvirtintas AKS ar BKS per 3 mėn. Imamas pirmas rytinis šlapimas Dažnumas neaprašytas
JNC-7	2003	Cukriniu diabetu ar inkstų liga sergantys pacientai	Pirmo pasirinkimo – AKS Tiriama 1 k./m.
NICE	2008	Diabetas, hipertenzija, kardiovaskulinės ligos, struktūrinės inkstų ligos, inkstų	AKS > BKS visiems pacientams proteinurijos nustatymui

		akmenligė, prostatos hipertrofija, sisteminės ligos, lėtinės inkstų ligos anamnezė šeimoje, paveldimos inkstų ligos, hematurija	BKS ne diabetu sergančių ligonių monitoravimui Juostelinis tyrimas nerekomenduojamas Imamas pirmas rytinis šlapimas Tiriama mažiausiai 1 k./m.
ADA	2013	1 tipo cukriniu diabetu sergantys pacientai, jei serga ≥ 5 metus 2 tipo cukriniu diabetu sergantys pacientai – diagnozės nustatymo metu	Pirmo pasirinkimo – AKS Patvirtinama 2 teigiamais tyrimais per 3-6 mėn. Tiriama 1 k./m.
KDIGO	2013	Diabetas, hipertenzija, kardiovaskulinės ligos, lėtinės inkstų ligos anamnezė šeimoje, nutukimas, hiperlipidemija, metabolinis sindromas, rūkymas, nefrotoksiniai vaistai, lėtinės ligos, neoplazijos, amžius > 60 m.	Pirmo pasirinkimo – albuminurijos nustatymas AKS ar BKS $>$ juostelintis tyrimas Imamas ankstyvas rytinis šlapimas Tiriama 1-4 k./m. priklausomai nuo aGFG ir albuminurijos kategorijos

ADA – Amerikos diabet asociacija (angl. *American Diabetes Association*), JNC – Jungtinis nacionalinis komitetas, (angl. *Joint National Committee*), KDIGO - KDIGO - Inkstų ligų pasaulinių išeičių pagerinimas (angl. *Kidney Disease Improving Global Outcomes*), KDOQI - Inkstų ligų išeičių kokybės iniciatyva (*Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*)

4.4 Inkstų pažeidimas ir glomerulų filtracijos greitis

4.4.1 Glomerulų filtracijos greičio matavimas

Glomerulų filtracijos greitis (GFG) apskaičiuojamas remiantis klirensu tam tikros medžiagos, kuri nėra susijungusi su kraujo baltymais, laisvai filtruojama glomeruluose, nesintezuojama, netransportuojama ir nemetabolizuojama inkstuose.

GFG apskaičiavimo standartu laikomas inulino klirensas. Inuliną kaip idealų filtracijos markerį yra patvirtinę kelios eksperimentinės studijos, naudojusios tiesioginį jo išvirkštimą į nefronus [114]. Įprastai inulinas tiriant žmones skiriamas nuolatine intravenine infuzija, siekiant išgauti pastovią jo koncentraciją serume, imami keli šlapimo mėginiai ir skaičiuojamas GFG. Dėl tokios komplikotos metodikos inulino klirenso apskaičiavimas klinikinėje praktikoje ir/ ar epidemiologinėse studijose nėra tinkamas. Kiti GFG apskaičiavimui naudojami egzogeniniai žymenis yra jotalamatas, dietileno triamino pentaacetinė rūgštis (DTPA), etileno tiamino tetraacetinė rūgštis (EDTA), joheksolis ir kiti preparatai, kurių skyrimas mažiau komplikotas, negu inulino [115]. Vis dėlto nėra vieningos metodikos ir standartizuotų protokolų, kuriais galima būtų naudotis kasdieninėje praktikoje, nes skiriasi žymenų koncentracijos, jų tyrimo būdai, kraujo ir šlapimo ėmimo laikas. Įvairių GFG matavimo metodų ir žymenų privalumai ir trūkumai pavaizduoti lentelėje nr. 7.

7 lentelė. Įvairių GFG matavimo metodų ir žymenų privalumai ir trūkumai

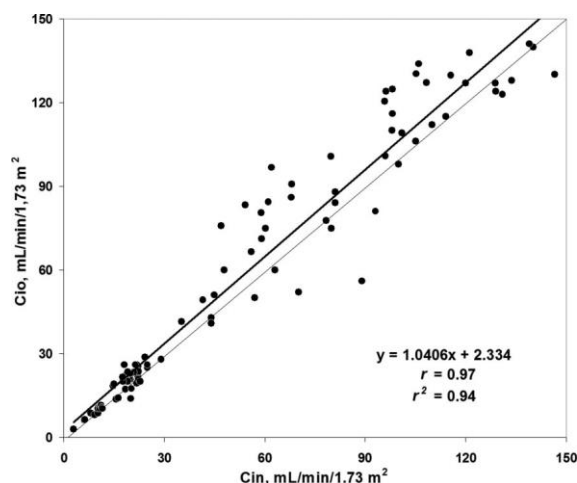
<i>Metodas</i>	<i>Privalumai</i>	<i>Trūkumai</i>
Šlapimo klirensas		
<i>Šlapimo pūslės kateterizacija ir pastovus intraveninis žymens skyrimas</i>	„Aukso standartas“	Invazinis
<i>Spontaninis šlapimo pūslės ištuštinimas</i>	Trumpesnė trukmė	Galimas nevisiškas ištuštinimas Mažas greitis, kai pacientas serga lėtine inkstų liga
<i>Žymens skyrimas vienkartinė injekcija</i>	Komfortiškesnis, mažiau invazyvus	Greitas koncentracijos mažėjimas esant dideliame GFG Ilgesnė ekvibracija esant ekstraląstelinio skysčio pertekliui
<i>24 val. rinkimas</i>	Atliekama stacionare, namuose	Lengvai suklystama, nepatogu
<i>Radiologinis vaizdavimas</i>	Nereikalingas šlapimo rinkimas, trumpesnė trukmė	Mažiau tikslus
Žymenys		
<i>Inulinas</i>	„Aukso standartas“ Nėra pašalinio poveikio	Brangus Sudėtinga ištirpinti ir laikyti tirpalo pavidalu Trumpas galiojimas
<i>Kreatininas</i>	Endogeninis markeris Lengvai prieinamas	Skirtinga sekrecija
<i>Jotalamatas</i>	Pigesnis Ilgas skilimo pusperiodis	Galima tubulinė sekrecija Radioaktyvus (¹²⁵ I) Alergija jodui

<i>Joheksolis</i>	Neradioaktyvus Nebrangus Reikalinga maža dozė	Galima tubulinė reabsorbicija, susijungimas su baltymais Alergija jodui Didelių dozių nefrotoksiškumas
<i>Cr-51 EDTA</i>	Prieinamas	Galima tubulinė reansorbicija Radioaktyvus (^{51}Cr)
<i>Tc-99m DTPA</i>	Prieinamas Naudojamas kaip „taikiny“ gadolinio kontrastui	Radioaktyvus ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) Gadolinio naudojimas sukelia sisteminę nefroginę fibrozę

EDTA - etilendiamintetraacto rūgštis, DTPA - dietilentiraminopentaacetinė rūgštis

Išvedant populiarias dabar vartojamas MDRD ir CKD-EPI formules, kurios vėliau bus aprašytos, naudota vienkartinė ^{125}I -jotalamato poodinė injekcija. Žinoma, kad ^{125}I -jotalamato naudojimas GFG apskaičiavimui yra artimas inulino naudojimui. Pavyzdžiui, Israeliti nustatė, kad 20 lėtine inkstų liga sergančių asmenų ir 2 sveikų asmenų šių markerių koreliacijos koeficientas $r=0,97$ [116].

5 pav. GFG ryšys, matuojant intraveninės inulino infuzijos (Cin) ir ^{125}I -jotalamato poodinės injekcijos (Cio) metodu



Vėliau atliktos didesnės apimties studijos pademonstravo, kad ^{125}I -jotalamato ir inulino metodais apskaičiuotas GFG gali skirtis, nepaisant geros koreliacijos. Pavyzdžiui, atlikus 5 studijų 94 asmenų analizę paaiškėjo, kad šis skirtumas yra 4,6 (-33.0 - 34.8) ml/min./1.73 m². Abiejų šių markerių pagalba apskaičiuotas GFG ryšys pavaizduotas pav. nr. 5 [117]. Vertinant šį skirtumą, galima teigti, kad skirtingi GFG nustatymo metodai naudojant egzogenines medžiagas dar nepakankamai iširti ir kalibruoti.

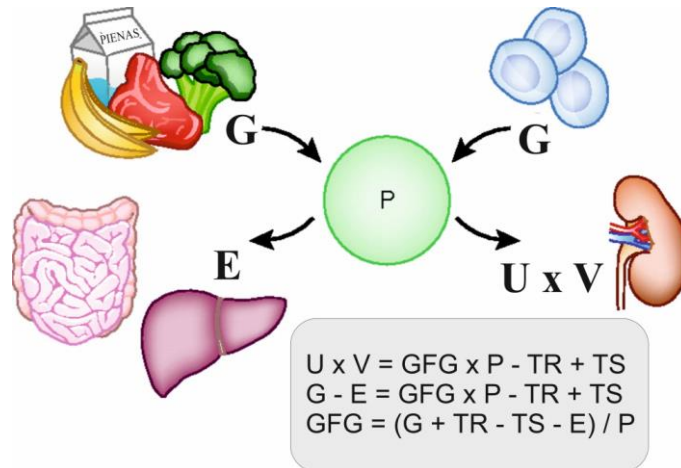
Apskaičiuojant GFG, svarbus kūno paviršiaus plotas. Nuo seno metabolinių procesų greičiai, taip pat ir GFG, buvo skaičiuojami remiantis kūno paviršiaus ploto dydžiu. Cockroft-Gault formulėje kūno masė jau savaime naudojama, tad papildoma korekcija pagal kūno paviršiaus plotą negali būti tiksli. MDRD ir CKD-EPI formulėse kūno paviršiaus plotas įtrauktas jas sudarant, todėl papildomai šių verčių koreguoti nereikia. MDRD ir CKD-EPI studijų tirtose populiacijose atitinkamai kūno paviršiaus ploto vidurkis buvo 1,91 ± 0,23 m² ir 1,93 ± 0,2 m², o kūno masės indeksas - 28 kg/m² ir 28,6 kg/m². Verta pastebėti, kad abiejose formulėse kūno paviršiaus ploto įvedimas sumažino tirtų populiacijų individų apskaičiuotą GFG MDRD atveju 4,1 ml/min. ir CKD-EPI atveju 7,9 ml/min. [118, 119]. Tad šios formulės taikytinos asmenims, turintiems antsvorį, ir mažiau tinka pacientams, kurių kūno paviršiaus plotas ar kūno masės indeksas yra mažas ar didelis – pavyzdžiui Azijos gyventojams ir nutukusiems asmenims.

4.4.2 Kreatinino naudojimas glomerulų filtracijos greičio apskaičiavime

Endogeninių filtracijos markerių serumo koncentraciją įtakoja jo gamyba (generacija su mitybinėmis medžiagomis ir medžiagų apykaitos ląstelėse metu), ekskrecija inkstuose (filtracija, sekrecija ir reabsorbcija) bei ekstrarenalinė eliminacija (žr. pav. nr. 6). Todėl vien tik filtracijos markerio serumo koncentracija neduoda pakankamos informacijos apie tikrąjį

medžiagos klirensą. Šių procesų surogatinis matmuo – apskaičiuotas GFG, kurio apskaičiavimo formulėse naudojami tam tikri koeficientai, pašalinantys aukščiau paminėtų apykaitos grandžių įtaką.

6 pav. Endogeninių filtracijos markerių apykaita organizme



Dažniausias endogeninis žymuo, naudojamas GFG apskaičiavimui, yra kreatininas. Tai 113 Da molekulinės masės ir 30 nm skersmens su baltymais nesusijungianti fiziologiškai inertiška ir su šlapimu išskiriama medžiaga. Tiesa, dalis su šlapimu pašalinamo kreatinino yra sekretuojama proksimaliniuose inkstų kanalėliuose, tad kai kurių autorių duomenimis inulino klirensą kreatinino klirensas gali viršyti 10-40%, o sunkios lėtinės inkstų ligos metu kreatinino ir inulino klirensų santykis gali siekti net 2,5 karto [120]. Aprašoma ir kreatinino tubulinė reabsorbcija pacientams, sergantiems dekompensuota širdies liga ar nekontroliuojamu cukriniu diabetu – kai sumažėja inkstų kraujotaka. Šie abu procesai lemia GFG ir kreatinino klirensų skirtumą.

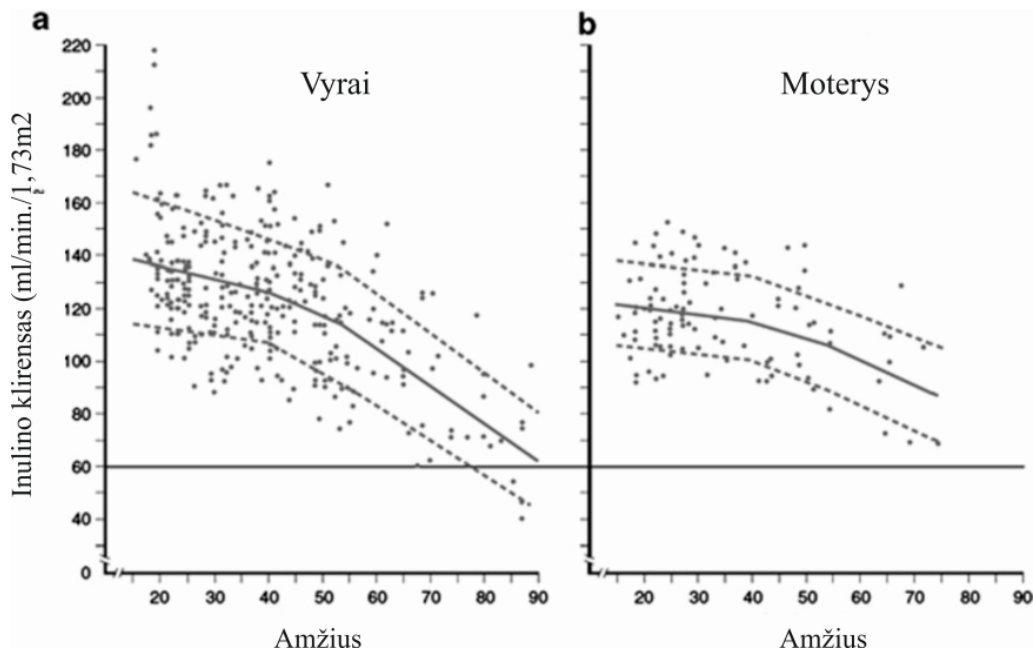
8 lentelė. Kreatinino serumo koncentraciją įtakojantys veiksniai

<i>Veiksny</i>	Efektas serumo kreatininui		Ar naudojama
	<i>Poveikis</i>	<i>Mechanizmas</i>	aGFG
<i>Amžius</i>	Mažina	Gamyba	Taip
<i>Moteriška lytis</i>	Mažina	Gamyba	Taip
	<i>Rasė</i>		
<i>Afroamerikiečiai</i>	Didina	Gamyba	Taip
<i>Lotynų amerikiečiai</i>	Mažina	Gamyba	Ne
<i>Azijiečiai</i>	Didina / mažina	Gamyba	Taip
<i>Kūno sandara</i>			
<i>Raumeninga</i>	Didina	Gamyba	Ne
<i>Amputacija</i>	Mažina	Gamyba	Ne
<i>Nutukimas</i>	Neįtakoja	-	Ne
	<i>Lėtinės ligos</i>		
<i>Malnutricija, uždegimas</i>	Mažina	Gamyba	Ne
<i>Neuromuskulinės</i>	Mažina	Gamyba	Ne
<i>Kepenų</i>	Mažina	Gamyba	Ne
	<i>Dieta</i>		
<i>Vegetariška</i>	Mažina	Gamyba	
<i>Virtos mėsos</i>	Mažina	Gamyba	
	<i>Vaistai</i>		
<i>Cimetidinas</i>	Didina	Tubulinė sekrecija	Ne
<i>Trimetoprimas</i>	Didina	Tubulinė sekrecija	Ne
<i>Antibiotikai</i>	Didina	Ekstrarenalinė eliminacija	Ne

GFG formulės, besiremiančios kreatinino koncentracija kraujo serume, naudoja amžių, lytį, rasę arba svorį – pagal pastarąjį sprendžiama apie kreatinino generaciją ir raumenų masės. Pacientams, turintiems didelę raumenų masę ar vartojantiems daug baltymų, esantiems blogos mitybos ar turintiems

sumažintą kūno masę, lėtinę ligą ar galūnės amputaciją, besiskiriantiems rase ar etnine kilme ar vartojantiems tam tikrus vaistus GFG apskaičiavimas pagal įprastines formules gali būti klaidingas, nes ne visos įmanomos asmenų grupės dalyvavo tyrimuose, kurių duomenimis remiantis sukurtos GFG formulės. Kreatinino serumo koncentraciją įtakojantys veiksniai pavaizduoti lentelėje nr. 8. taip pat nustatyta, kad aGFG dėl inkstų senėjimo mažėja priklausomai nuo amžiaus (žr. pav. nr. 7).

7 pav. Normalus vyrų ir moterų GFG pagal amžių. GFG išmatuotas remiantis šlapimo inulino klirensu



Horizontali linija žymi GFG reikšmę 60 ml/min/1.73 m² – lėtinės inkstų ligos ribą; išsistinės linijos žymi GFG vidutinę reikšmę amžiaus dekadose; brūkšnelinės linijos žymi 1 SD vidutines reikšmes [128]

Kreatinino matavimas naudojant anksčiau įprastą Jaffe reakciją pateikia didesnes kreatinino reikšmes dėl sąveikos su tam tikrais į kreatiną panašiais chromogenais. Todėl GFG gali būti apskaičiuojamas mažesnis, negu yra iš tikrųjų [121]. Skirtingų laboratorijų kreatinino matavimo suvienodinimui NKDEP (*National Kidney Disease Education Program*) Laboratorijų darbo

grupė sudarė kreatinino standartizacijos programą, todėl daugelyje pasaulio laboratorijų kreatininas dabar imtas matuoti izotopų diliucijos masės spektrometrijos (IDMS) pagalba. Studijos rodo, kad pasitelkus naujus metodus GFG apskaičiavimo paklaidų sumažėja nuo 6,7% iki 0,4% (IDMS) [122], nuo 8,8% iki 3,4% (*Roche* fermentinis metodas) [123].

4.4.3 Glomerulų filtracijos greičio apskaičiavimui naudojamos formulės

Pirmoji GFG apskaičiavimo formulė buvo pasiūlyta 1976 m. Ją sukūrė Cockcroft ir Gault, išvedę ją iš duomenų 249 hospitalizuotų baltaodžių vyrų, kurių amžiaus vidurkis buvo 57 metai, o vidutinis kreatinino klirensas – 73 ml/min. Kuriant formulę buvo naudojami du 24 val. rinkto šlapimo mėginiai. Formulėje nebuvo atsižvelgta į kūno paviršiaus plotą, o moterų GFG apskaičiavimui tiesiog pritaikytas koeficientas [124]. Ilgą laiką ši formulė buvo naudota klinikinėje praktikoje. Vis dėlto ji labiau parodo kreatinino klirensą, o ne GFG. Kadangi kreatininas glomeruluose ne tik filtruojamas, tačiau ir šiek tiek sekretuojamas, ši formulė neteisingai padidina apskaičiuojamą GFG.

9 lentelė. Įvairių GFG formulių matematinės išraiškos

Formulė	Lytis	Kreatininas (mkmol/l)	aGFG (ml/min./1,72 m ²)
<i>Cockcroft-Gault</i>	Moterys	-	$((140 - \text{amžius}) \times \text{svoris/serumo kreatininas}) \times 0.85$
	Vyrai	-	$(140 - \text{amžius}) \times \text{svoris/serumo kreatininas}$
<i>MDRD</i>	Moterys	-	$175 \times (\text{serumo kreatininas} / 88.4)^{-1.154} \times \text{amžius}^{-0.203} \times 0.742$

	Vyrai	-	$175 \times (\text{serumo kreatininas} / 88.4)^{-1.154} \times \text{amžius}^{-0.203}$
CKD-EPI	Moterys	≤ 62	$144 \times (\text{serumo kreatininas} / 88.4 / 0.7)^{-0.329} \times (0.993)^{\text{amžius}}$
	Moterys	>62	$144 \times (\text{serumo kreatininas} / 88.4 / 0.7)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{amžius}}$
	Vyrai	≤80	$141 \times (\text{serumo kreatininas} / 88.4 / 0.7)^{-0.411} \times (0.993)^{\text{amžius}}$
	Vyrai	>80	$141 \times (\text{serumo kreatininas} / 88.4 / 0.7)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{amžius}}$

MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) formulė buvo sukurta taikant išmatuoto GFG regresinę analizę. GFG išmatuotas 1628 pacientams paskyrus vienkartinę poodinę ¹²⁵I-jotalamato injekciją. Studijoje dalyvavo lėtine inkstų liga sergantys asmenys, kurių serumo kreatininas buvo 202±106 mkmol/l, tačiau nedalyvavo ligoniai po inksto transplantacijos ir cukriniu diabetu sergantieji. Formulėje naudojama kraujo serumo kreatinino koncentracija, rasė, amžius, lytis, o rezultatas koreguojamas pagal kūno paviršiaus plotą [119]. MDRD formulę gairėse rekomenduoja NKF KDOQI (*The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*). Kliniškai ši formulė turi apribojimus pacientams, kurių GFG didesnis, taip pat klaidingai didina lėtinės inkstų ligos 3 stadijos pacientų skaičių bendrojoje populiacijoje [125].

10 lentelė. Įvairių GFG formulių aprašymas

Formulė	Cockcroft-Gault	MDRD	CKD-EPI
Bendroji informacija			
<i>Publikacijos metai</i>	1973	1999	2006
<i>Pamatuoto GFG standartas</i>	Šlapimo kreatinino klirensas	Šlapimo ¹²⁵ I-jotolamato klirensas	Šlapimo ¹²⁵ I-jotolamato klirensas
<i>Vienetai</i>	ml/min.	ml/min./1,73m ²	ml/min./1,73m ²
Naudojami rodikliai			
<i>Kreatininas</i>	Taip	Taip	Taip
<i>Amžius</i>	Taip	Taip	Taip
<i>Lytis</i>	Ne (vėliau pridėtas koeficientas)	Taip	Taip
<i>Rasė</i>	Ne	Juodaodžiai vs. baltaodžiai ir kiti (vėliau pridėtas koeficientas kinams, japonams)	Juodaodžiai vs. baltaodžiai ir kiti (vėliau pridėtas koeficientas japonams)
<i>Svoris</i>	Taip	Ne	Ne
<i>Kreatinino standartizacija</i>	Ne	Taip (2006)	Taip
Tiriamųjų charakteristika			
<i>Asmenų skaičius</i>	249	1626	5504
<i>Amžius (vidutinis)</i>	53	51	47
<i>Pamatuotas GFG (vidutinis)</i>	73	40	67
<i>Lytis (vyrai, %)</i>	100	60	57

<i>Rasė (%)</i>			
<i>Juodaodžiai</i>	-	12	32
<i>Azjiečiai</i>	-	-	1
<i>Lotynų amerikiečiai</i>	-	-	5
<i>Baltaodžiai, kiti</i>	100	88	63
<hr/>			
<i>Lėtinė inkstų liga (%)</i>	-	100	73
<hr/>			
<i>Diabetas (%)</i>	-	6	29
<hr/>			
<i>Transplantuoti pacientai (%)</i>	-	-	4
<hr/>			
<i>Validacija</i>			
<hr/>			
<i>Tame pačiame aprašyme</i>	Ne	Ne	Taip
<hr/>			
<i>Kituose aprašymuose</i>	Daug	Daug	Yra
<hr/>			
<i>Formulių palyginimas</i>			
<hr/>			
<i>Paklaidos</i>	mGFG padidinimas	mGFG sumažinimas, kai aGFG <60 ml/min./1,73m ²	mGFG sumažinimas didesnėse reikšmėse Mažiau paklaidų, nei MDRD
<hr/>			
<i>Tikslumas</i>	Ribotas aGFG kategorijose	Tikslesnė, negu Cockcroft-Gault	Tikslesnė, negu MRDR
<hr/>			
<i>GFG panaudojimas</i>			
<hr/>			
<i>Ligos nustatymas ir paplitimas</i>	Didesnis paplitimas, palyginus su MDRD	10-13% skirtingose populiacijose	Mažesnis paplitimas, kai amžius < 70 m., moterims,
<hr/>			

			baltaodžiams, palyginus su MDRD
<i>Prognozė</i>	Mirtingumas	Mirtingumas	Tikslesnė 3a stadijoje, palyginus su MDRD
	Lėtinės kraujagyslių ligos	Lėtinės kraujagyslių ligos	
	Inkstų ligos progresavimas	Inkstų ligos progresavimas	
	Sunku vertinti pagal stadijas	Netikslumai 3a stadijoje	
<i>Pritaikymas klinikinėje praktikoje</i>	Vaistų dozavimas	Lėtinės inkstų ligos stadijos pagal KDOQI, veiksmų planas	Lėtinės inkstų ligos stadijos, veiksmų planas (siūloma) Vaistų dozavimas (siūloma)
		Vaistų dozavimas (siūloma)	

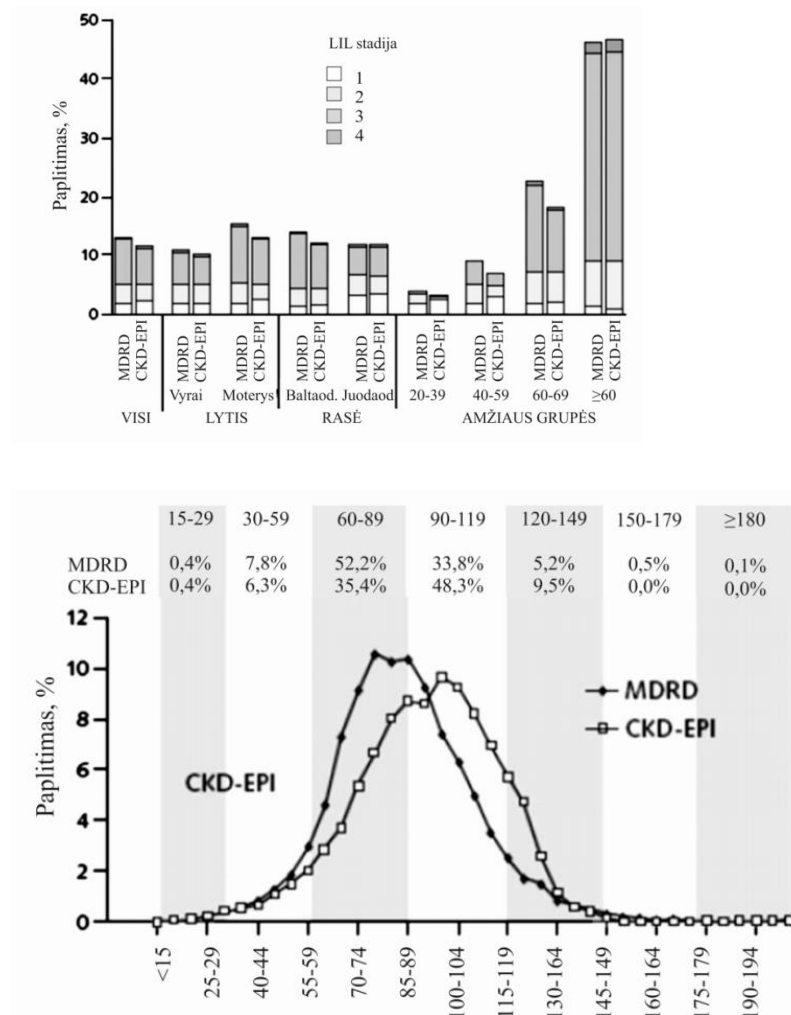
2009 m. MDRD formulė buvo perskaičiuota ir išvesta nauja formulė – CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*). Ji pasinaudojo rezultatais 10 studijų, kuriose GFG buvo išmatuotas 8254 pacientams, kurių vidutinis amžius buvo 47 metai, o vidutinis GFG - 67 ml/min./1,73m². Tiriamieji priklausė ir didelės rizikos pacientams – pavyzdžiui, lėtine inkstų liga sergantiems su vidutiniu GFG < 90 ml/min./1,73m², ir mažos rizikos pacientams – pavyzdžiui, potencialūs inkstų donorai, kurių vidutinis GFG > 90 ml/min./1,73m². Priešingai negu MDRD studijoje, šioje dalyvavo didelis skaičius vyresnių pacientų, afroamerikiečių, cukriniu diabetu sergančių ligonių, taip pat – inkstų recipientai.

CKD-EPI formulė turėjo ir vidinę, ir išorinę validaciją, pastarajai panaudota duomenys dar 3896 asmenų iš 16 studijų, kuriose 72% tiriamųjų priklausė didelės lėtinės inkstų ligos progresavimo rizikos grupei [118]. Įvairių

GFG formulių matematinės išraiškos pavaizduotos lentelėje nr. 9, o jų aprašymas – lentelėje nr. 10.

Pav. nr. 8 pademonstruota, kaip kinta aGFG toje pačioje tiriamojoje populiacijoje (NHANES duomenų analizėje) pagal lytį, rasę, amžių ir aGFG kategorijas (16032 pacientai). Tai demonstratyviai atskleidžia, kad CKD-EPI formulė sumažina LIL atvejų skaičių, perklasifikuojant pacientus iš vėlesnės stadijos į ankstyvesnę.

8 pav. MDRD ir CKD-EPI formulių pasiskirstymas toje pačioje populiacijoje



Viršuje – pagal apskaičiuoto glomerulų filtracijos greičio kategorijas kas 4 ml/min./1,75 m²; apačioje – pagal lytį, rasę ir amžiaus grupes [119]

4.5 Inkstų pažeidimas ir metabolinis sindromas

4.5.1 Metabolinio sindromo kriterijai

Metabolinis sindromas – sutrikimų kompleksas, pirmą sykį aprašytas 1988 m. kaip rezistentiškumas insulinui sindromas, turintis svarbų poveikį aterosklerozės vystymuisi [132]. Pagrindiniai šio sindromo komponentai yra centrinio tipo (pilvinis) nutukimas, hipertrigliceridemija, sumažintas labai didelio tankio cholesterolio kiekis, aukštas arterinis kraujospūdis ir padidinta alkio glikemija. Nepaisant kartais ginčytinos definicijos ir savarankiškumo, metabolinis sindromas atspindi svarbias klinikines situacijas, leidžiančias vykdyti ankstyvą kardiovaskulinės patologijos ir 2 tipo cukrinio diabeto nustatymą.

Nuo 2002 m. plačiausiai buvo naudojami Nacionalinės cholesterolio edukacijos programos suaugusiųjų gydymo gairių III (angl. *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*, NCEP ATP III) kriterijai, apimantys rezistentiškumo insulinui, pilvinio nutukimo, aterogeninės dislipidemijos ir hipertenzijos rodiklius. Jų nustatymas lengvai prieinamas daugeliui gydytojų. Tačiau šie kriterijai yra tolygios reikšmės, nerodantys patogenetinio mechanizmo – užtenka patvirtinti bet kuriuos tris iš jų. Ankstesnės 1998 m. WHO ir 1999 m. EGIR definicijos kaip pagrindinį kriterijų buvo išskyrę rezistentiškumą insulinui arba hiperinsulinemiją.

11 lentelė. Metabolinio sindromo kriterijai [133-138]

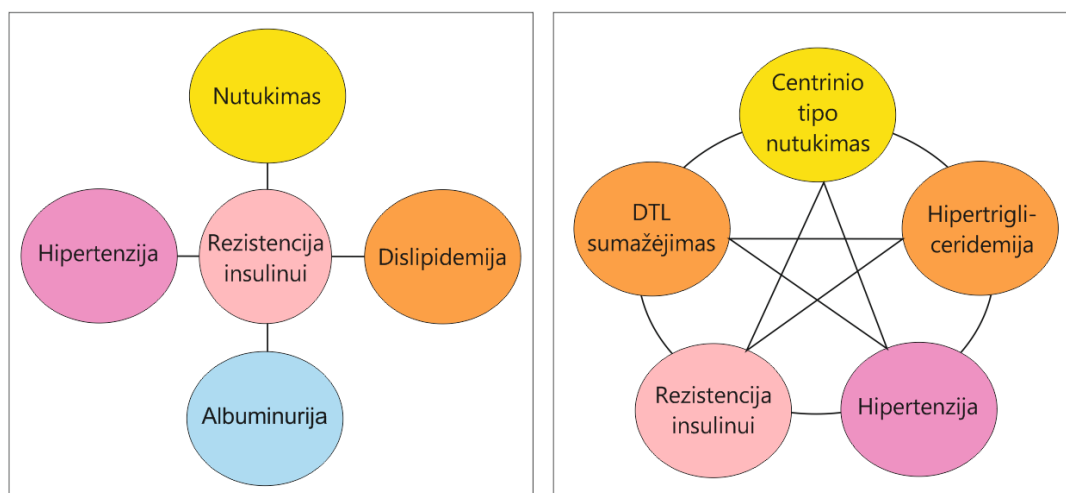
Orga ni- zacija	Pagrindinis kriterijus	Papildomi kriterijai	Diagnozė
WHO	<ul style="list-style-type: none"> ● 2 tipo cukrinis diabetas ● Gliukozės tolerancijos sutrikimas ● Padidinta alkio glikemija ● Rezistentiškumas insulinui 	<ul style="list-style-type: none"> ● Hipertenzija: AKS \geq 140/90 mmHg ● Dislipidemija: TAG \geq 1.695 mmol/L ir DTL-ch \leq 0.9 mmol/L (V), \leq 1.0 mmol/L (M) ● Centrinio tipo nutukimas: juosmens-klubų apimtis $>$ 0.90 (V), $>$ 0.85 (M) KMI $>$ 30 kg/m² ● Mikroalbuminurija: AEG \geq 20 μg/min arba ALKS \geq 30 mg/g 	1 iš pagrindinių kriterijų ir \geq 2 papildomi
EGIR	<ul style="list-style-type: none"> ● Hiperinsulinemija: plazmos insulinas $>$75-os percentilės 	<ul style="list-style-type: none"> ● Centrinio tipo nutukimas: juosmens apimtis \geq 94 cm (V), \geq 80 cm (M) ● Dislipidemija: TAG \geq 2.0 mmol/L ar/ir DTL-ch $<$ 1.0 mmol/L ar gydymas dėl dislipidemijos ● Hipertenzija: AKS \geq 140/90 mmHg ar antihipertenzinis gydymas ● Alkio glikemija \geq 6.1 mmol/L 	Pagrindinis kriterijus ir \geq 2 papildomi
NCEP ATP III	<ul style="list-style-type: none"> ● Centrinio tipo nutukimas: juosmens apimtis \geq 102 cm (V), \geq 88 cm (M) ● Dislipidemija: TAG \geq 1.7 mmol/L ● Dislipidemija: DTL-ch $<$ 1 mmol/L (V), $<$ 1.3 mmol/L (M) ● Hipertenzija: AKS \geq 130/85 mmHg ar antihipertenzinis gydymas 		\geq 3 kriterijai

	• Alkio glikemija ≥ 6.1 mmol/L		
AHA/ NCEP	• Atitinka NCEP ATP III, tik alkio glikemija $\geq 5,6$ mmol/L		≥ 3 kriterijai
AAC E	• Gliukozės tolerancijos sutrikimas • Padidinta alkio glikemija	• KMI ≥ 25 kg/m ² • Dislipidemija: TAG ≥ 1.695 mmol/L ir DTL-ch ≤ 0.9 mmol/L (V), ≤ 1.0 mmol/L (M) • Hipertenzija: AKS $\geq 130/85$ mmHg • Kiti rezistentiškumo insulinui požymiai ^a	1 iš pagrindinių kriterijų ir bet kuris iš papildomų kriterijų
IDF	• Centrinio tipo nutukimas: juosmens apimtis europidų, Viduržemio regiono ir Azijos Vidurio Rytų gyventojų ≥ 94 cm (V), ≥ 80 cm (M); R.Azijos, Malaizijos, Indijos, Kinijos, Japonijos, etninės P. Ir C. Amerikos gyventojų ≥ 90 cm (V), ≥ 80 cm (M)	• Dislipidemija: TAG ≥ 1.7 mmol/L • Dislipidemija: DTL-ch < 1 mmol/L (V), < 1.3 mmol/L (M) • Hipertenzija: AKS $\geq 130/85$ mmHg • Alkio glikemija $\geq 5,6$ mmol/L	Pagrindinis kriterijus ir ≥ 2 papildomi

AHA – Amerikos širdies asociacija (angl. *American Heart Association*), AKS – arterinis kraujospūdis, DTL-ch – didelio tankio cholesterolis, EGIR – Europos rezistentiškumo insulinui grupės studija (angl. *European Group for the Study of Insulin Resistance*), IDF – Tarptautinė diabeto federacija (angl. *International Diabetes Federation*), KMI – kūno masės indeksas, M – moterys, NCEP ATP III – Nacionalinės cholesterolio edukacijos programos suaugusiųjų gydymo gairės III (angl. *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*), TAG- triacilgliceridai, V – vyrai, WHO – Pasaulinė sveikatos organizacija (angl. *World Health Organization*). ^a 2 tipo cukrinio diabeto šeiminė anamnezė, policistinių kiaušidžių sindromas, nejudrus gyvenimo būdas, vyresnis amžius, 2 tipo diabetui riziką turinčios etninės grupės

2005 m. Tarptautinė diabeto federacija (angl. *International Diabetes Federation*) publikavo naujus kriterijus, kuriuose pagrindinis diagnozei reikalingas veiksnys – centrinio tipo nutukimas. Nors papildomi kriterijai liko tokie patys, nutukimo apibrėžtis išskirta priklausomai nuo populiacijos specifikos – remiantis epidemiologiniais duomenimis skirtinga juosmens apimtis taikoma europidų, Viduržemio regiono ir Azijos Vidurio Rytų gyventojams bei Malaizijos, Indijos, Kinijos, Japonijos, etninės P. Ir C. Amerikos gyventojams.

9 pav. Metabolinio sindromo patogenezės teorijos

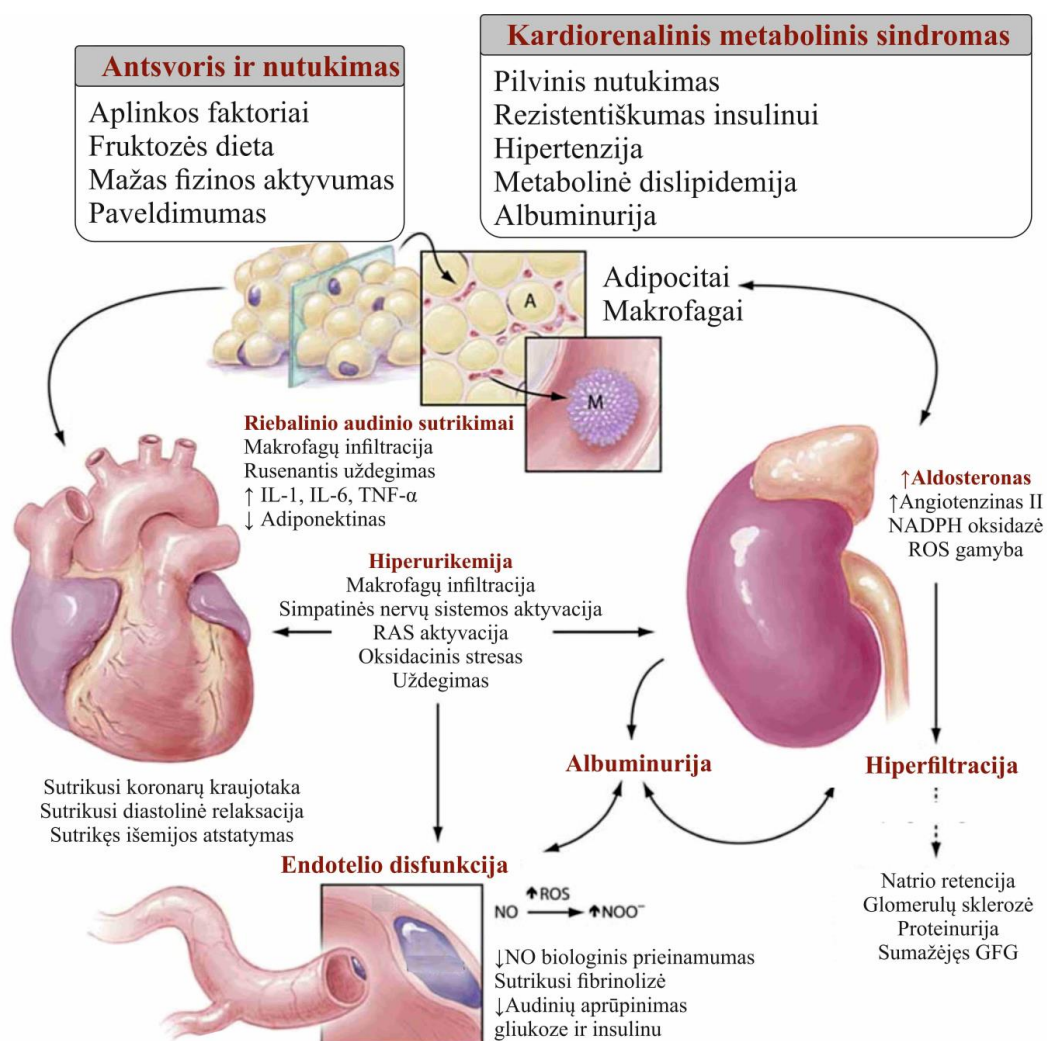


Įvairios klasifikacijos atsirado remiantis keliomis teorijomis: viena jų teigė, kad kertinis metabolinio sindromo komponentas – rezistencija insulinui, kita – kad visi sindromo komponentai lygiaverčiai (žr. pav. nr. 9).

4.5.2 Metabolinio sindromas ir albuminurijos paplitimas

Metabolinis sindromas susijęs su keliomis klinikinėmis būklėmis: 2 tipo cukrinio diabeto išsivystymu, kardiovaskulinių ligų rizika, kepenų steatoze, policistinių kiaušidžių sindromu, miego sutrikimais ir pan. Apie inkstų pažeidimą sergant metaboliniu sindromu duomenų yra mažiau, tačiau dėl persidengiančios patologijos kai kurie autoriai metabolinio sindromo ir inkstų sutrikimo derinį vadina kardiorenaliniu metaboliniu sindromu (žr. pav. nr. 10).

10 pav. Kardiorenalinio metabolinio sindromo koncepcija [pagal 139]



Studijos rodo metaboliniu sindromu sergančių pacientų padidintą proteinurijos riziką, tačiau sunku jas sistemiškai įvertinti dėl skirtingų matavimo metodų ir išeičių pasirinkimo. Pavyzdžiui, Stiprios širdies studijoje (angl. *Strong Heart Study*) aprašyta 45-74 metų amžiaus 896 JAV indėnų, sergančių metaboliniu sindromu, albuminurijos (albumino-kreatinino santykis >30 mg/g) pasireiškimo rizika – rizikos santykis rastas 1,26 (95% PI, 0,99-1,60) [140].

Niigatos prevencinės medicinos studijoje (angl. *Niigata Preventive Medicine Study*) nagrinėta japonų populiacija – 3679 metaboliniu sindromu sergantys asmenys per 5,8 m. turėjo ryšį su proteinurijos atsiradimu: visiems asmenims rizikos santykis buvo 1,67, nesergantiems hipertenzija, diabetu ar kardiovaskuline patologija – 1,64, o vyresniems negu 60 metų amžiaus, nesergantiems diabetu, hipertenzija ar kardiovaskuline liga – 2,14 [141]. Dar vienas japonų tyrimas parodė, kad 5 metus stebėtų 6371 asmenų proteinurijos riziką metabolinis sindromas didina dvigubai – reliatyvi rizika 2,09 (95% PI, 1,55-2,81) [142].

Prancūzijoje vykusiame Rezistentiškumo insulinui sindromo epidemiologinėje studijoje (*Data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance syndrome, DESIR*) 2738 pacientai stebėti 6 metus ir rasta padidinta proteinurijos rizika pasireiškimo rizika, tačiau tik vyrams – reliatyvi rizika siekė 1,87 (95% PI, 1,25-2,81) [143].

Apibendrinant galima teigti, kad metabolinis sindromas yra susijęs su albuminurija, tačiau nėra vieningos albuminurijos diagnostikos strategijos, todėl duomenys pateikiami įvairiai ir ne visoms pacientų grupėms albuminurijos pasireiškimas panašus.

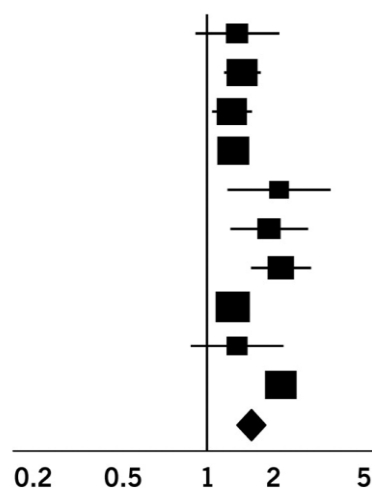
4.5.3 Metabolinis sindromas ir sumažėjęs glomerulų filtracijos greitis

Thomas 2011 m. publikuota 11 studijų (30146 pacientų) analizė nagrinėjo metabolinio sindromo reikšmę lėtinės inkstų ligos pasireiškimui

(aGFG < 60 ml/min./1,73 m²). Analizė parodė, kad metabolinis sindromas lėmė tirtų asmenų riziką sirgti lėtine inkstų liga 1,55 (95% PI, 1,34-1,80) karto dažniau, negu asmenų, neturinčių šio sindromo (žr. lentelę nr. 12) o lėtinės inkstų ligos šansų santykiai tarp skirtingų metabolinio sindromo kriterijų pasiskirstė taip: hipertenzija – 1,61 (1,29-2,01), padidintas trigliceridų kiekis – 1,27 (1,11-1,46), sumažintas MTL cholesterolis – 1,23 (1,12-1,36), pilvinis nutukimas – 1,19 (1,05-1,34), padidinta alkio glikemija – 1,14 (1,03-1,26).

12 lentelė. Metaboliniu sindromu sergančių asmenų lėtinės inkstų ligos* rizika [146]

Studijos autorius	Statistinės vertės					Šansų santykis, 95% PI
	Šansų santykis	Apatinė riba	Viršutinė riba	z lygmuo	p lygmuo	
Kitiyakara, 2007	1,36	0,89	2,09	1,40	0,16	
Kurella, 2005	1,43	1,18	1,73	3,66	0,00	
Lucove, 2008	1,29	1,05	1,59	2,41	0,02	
Luk, 2006	1,31	1,12	1,54	3,32	0,00	
Nimomiya, 2006	2,08	1,23	3,52	2,73	0,01	
Rashidi, 2007	1,88	1,26	2,80	3,10	0,00	
Ryu, 2009	2,12	1,56	2,89	4,75	0,00	
Sun, 2010	1,3	1,24	1,36	11,13	0,00	
Tozawa, 2007	1,36	0,84	2,19	1,26	0,21	
Watanabe, 2010	2,12	1,80	2,49	9,12	0,00	
	1,55	1,34	1,80	5,88	0,00	Maža rizika Didelė rizika



* aGFG <60 ml/min./1,72 m²

Taivanyje atlikta kohortinė kinų studija, kurioje dalyvavo 4248 suaugę asmenys. Metabolinio sindromo paplitimas nustatytas 15% jų, o per 5,4 metų laikotarpį 4,9% išsivystė lėtine inkstų liga. Rizikos santykis susirgti

inkstų liga buvo didesnis tų asmenų, kurie sirgo metaboliniu sindromu – 1,42 (95% PI, 1,03-1,73), o ryšys buvo stipresnis, kai KMI viršijo 27,5 kg/m² [147].

Mažesnės apimties japonų studijoje stebėti 213 asmenų, iš kurių 40,4% atitiko metabolinio sindromo kriterijus, ir vertintos lėtinės inkstų ligos išeitys: aGFG sumažėjimas 50% ar < 25 ml/min./1,73 m², GSIL išsivystymas, mirtis ar visų trijų išeičių kombinacija. Išgyvenamumo kreivės parodė ankstyvą metaboliniu sindromu sergančių ir nesergančių pacientų išeičių atsiskyrimą bei geresnį pacientų be metabolinio sindromo išgyvenamumą (p=0,0086), o su išeitimis buvo susijęs pradinis aGFG ir pradinė albuminurija – atitinkamai rizikos santykiai 8,286 (2,360-28,044, p=0,0012) ir 2,338 (1.442-3.861, p=0,0005) [148].

Šios aprašytos studijos rodo ryšį, esantį tarp metabolinio sindromo ir inkstų veiklos sutrikimų, tačiau dėl būklių kompleksškumo sunku nustatyti priežasties ir poveikio mechanizmą. Daugelis metabolinį sindromą turinčių asmenų serga hipertenzija ar cukriniu 2 tipo diabetu – šie veiksniai yra pagrindiniai, lemiantys GSIL atsiradimą. Pavyzdžiui, jau aprašytoje NHANES III studijoje hipertenzija ir alkio glikemija buvo susijusi su didesne albuminurijos ar mažesnio aGFG rizika, negu kiti metabolinio sindromo kriterijai [149].

4.5.4 Nutukimas ir inkstų veiklos sutrikimas

Nutukimo ir inkstų pažeidimo sąsajos žinomos jau nuo 1974 m., kai aprašyta nefrozinė proteinurija, sukelta didelio laipsnio nutukimo [150]. Tiriant kraštutiniai nutukusių pacientų inkstų biopsijas, randama glomerulomegalija, neretai lydima segmentinės glomerulosklerozės, nesant pirminės ar kitos antrinės inkstų ligos. Tokie histologiniai požymiai aprašomi kaip su nutukimu susijusi glomerulopatija. Kliniškai šis glomerulų pažeidimas ir susijęs su proteinurija ir progresuojančia lėtine inkstų liga. Kambham išanalizavo 6818 asmenų natyvinių inkstų biopsijų duomenis rasta, kad su

nutukimu susijusios glomerulopatijos per 15 metų laikotarpį (1986-1990 m.) padidėjo nuo 0,2% iki 2,0%, o vidutinis tokių pacientų KMI siekė 41,7 kg/m². Multivariantinė analizė parodė, kad su bloga prognoze buvo susijęs serumo kreatininas ir proteinurijos lygis [151]. Šie duomenys atspindi ir bendrą nutukimo plitimo tendenciją – per panašų laikotarpį JAV (1991-1998 m.) stebėtas nutukimą (KMI \geq 30 kg/m²) turinčių asmenų skaičiaus didėjimas nuo 12,0% iki 17,9% [152].

Kelios epidemiologinės studijos parodė, kad nutukimas yra susijęs su LIL ir GSIL. Iseki nustatė, kad kūno masės indeksas susijęs su padidėjusia GSIL rizika, kuri buvo nepriklausoma nuo hipertenzijos ar proteinurijos [153]. Per 17 metų prevencinės programos periodą 100753 pacientų kumuliacinis GSIL pasireiškimas priklausomai nuo KMI intervalų 1000-iui tiriamųjų nustatytas 2,48, 3,79, 3,86, ir 5,81. Koregavus duomenis pagal amžių, lytį, sistolinį arterinį kraujospūdį ir proteinuriją, padidinto KMI galimybių santykis GSIL išsivystymui nustatytas 1,273 vyrams ir 0,950 moterims.

Ejerblad tyrimas patvirtino, kad vyrų ir moterų KMI \geq 25 kg/m² 20, 40 ir 60 metų amžiaus perioduose yra susijęs su 3 kartus padidinta LIL rizika. Pacientų, kurių KMI \geq 35 kg/m², galimybių santykis susirgti LIL rastas 2,2 nesergant diabetu ir 2,8 nesergant hipertenzija [154].

Speckman (2004) ištyręs 25883 hemodialize JAV gydytus pacientus patvirtino nutukimo ryšį su GSIL šeimos anamneze: 5,5% teigiamą anamnezę turinčių respondentų buvo menkos mitybos, 32,5% - turintys normalų KMI, 28,0% - turintys antsvorį, 17,3% - nutukę, o 16,7% diagnozuotas morbinis nutukimas. Koregavus duomenis pagal amžių, rasę, lytį, GSIL priežastį, diabetą, hipertenziją ir apskaičiuotą GFG hemodializės pradžioje, GSIL šeimos anamnezės galimybių santykis pacientams su antsvoriu buvo 1,17, su nutukimu – 1,25, o su morbidiniu nutukimu – 1,4 [155].

Remiantis šiomis studijomis, galima teigti, kad daugeliu atveju padidintas KMI yra nepriklausomas rizikos veiksnys, greičiausiai susijęs su

genetiniai ir/ar aplinkos faktoriais. Verta atkreipti dėmesį, kad nė viena šių studijų nenurodė LIL ar GSIL ryšio su riebalinio audinio pasiskirstymu (centrinis ar periferinis nutukimas), nors žinoma, kad centrinio tipo nutukimas yra stipresnis hipertenzijos, dislipidemijos ar netabolinio sindromo prediktorius negu vien tik KMI vertė [158].

4.5.5 Lipidų apykaitos sutrikimas ir inkstų pažeidimas

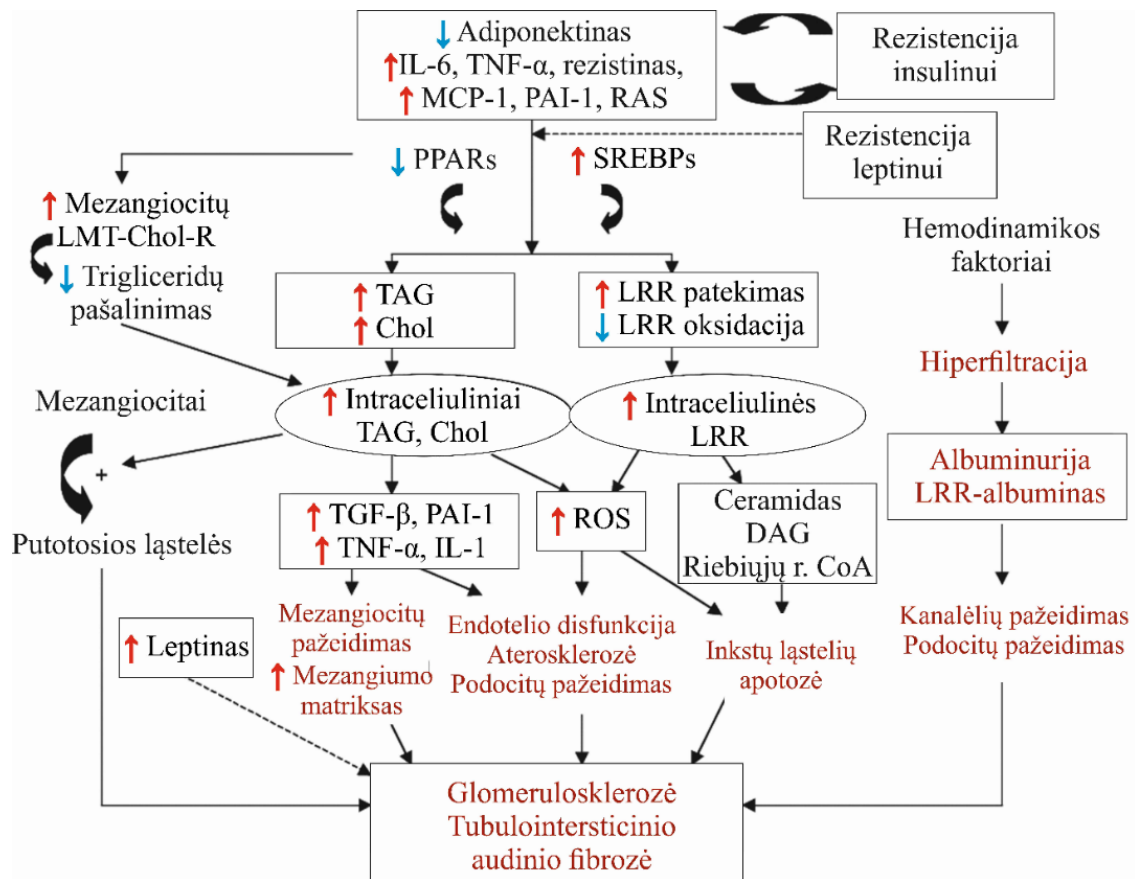
Vienas svarbiausių metabolinio sindromo komponentų – lipidų apykaitos sutrikimas. Sindromo kriterijuose naudojami du parametrai – DTL cholesterolio kraujo serume sumažėjimas ir trigliceridų kiekio padidėjimas.

Progresuojanti lėtinė inkstų liga, ypač esant proteinurijai, susijusi su lipoproteinų transporto sutrikimais, o vienas iš nefrozinio sindromo komponentų – hipercholesterolemija. Dislipidemiją dažniausiai atspindi serumo trigliceridų padidėjimas, didelis LMTL cholesterolio, apolipoproteino B ir prie- β DTL kiekis ir DTL bei apolipoproteino A sumažėjimas [159]. Šiuos pakitimus sąlygoja keli patogenetiniai mechanizmai. Pirmiausia, baltymo netekimas su šlapimu sukelia padidintą MTL cholesterolio sintezę kepenyse. Labiausiai tikėtina, kad sumažėjus serumo albuminui sutrinka 3-hidroksi-3-metilgliutaril-kofermeto A reduktazės reguliacija [160]. Proteinurijos metu taip pat su šlapimu netenkama lecitin-cholesterol-aciltransferazės, todėl sutrinka DTL-3 virtimas DTL-2 [161]. Sutrikęs chilomikronų klirensas ir LMTL – svarbiausias veiksnys, įtakojantis serumo trigliceridų koncentracijos didėjimą. Chilomikronų ir LMTL lipolizę vykdo lipoproteinlipazė, prisitvirtinusi prie heparansulfato proteoglikanų ląstelių endotelio paviršiuje. Lėtinės inkstų ligos metu pastebėtas sumažėjęs jos aktyvumas ir reguliacija [160].

Glomerulų endotelis primena aterosklerozės pažeidžiamų ląstelių sienelę, todėl panašūs patogenetiniai veiksniai gali sukelti ir aterosklerozę, ir apsunkinti lėtinę inkstų ligą [164]. Cirkuliuojantys lipidų kompleksai pagaunami ekstraceliulinės matricos molekulių, kur jei oksiduojami,

formuojantis reaktyviosioms deguonies atmainoms [165]. Tokiu būdu sutrinka endotelio kilmės vazodilatatorių (prostaciklino, azoto oksido) ir vazokonstriktorių (angiotenzino II, endotelino-1, plazminogeno aktyvatoriaus inhibitoriaus-1) santykis.

11 pav. Uždegiminių citokinių ir riebalinio audinio toksiškumo poveikis inkstams, esant metabolinam sindromui



Chol – cholesterolis, CoA – koenzimas A, DAG – diacilgliceroliai, LMTL-R – labai mažo tankio lipoproteinų receptoriai, LRR – laisvosios riebalų rūgštys, MCP-1- makrofagų kolonijas stimuliuojantis faktorius-1, PAI-1- plazminogeno aktyvatoriaus inhibitorius-1; RAS - renino-angiotenzino-aldosterono sistema; PPARs - peroksisomų proliferatorių aktyvuojami receptoriai, SREBPs - sterolių reguliacijos elementą sujungiantys baltymai, ROS, reaktyvios deguonies formos, TAG – trigliceridai [163]

Gyvūnų modelių eksperimentinėse studijose aprašyta, kad hipercholesterolemija sukelia lėtinio inkstų pažeidimo progresavimą, o lipidais

įsotinta dieta – makrofagų infiltraciją bei putotų ląstelių formavimąsi inksto parenchimoje bei glomerulosklerozę [166]. Putotos ląstelės (tai makrofagai, fagocitavę oksiduotus lipidus) išskiria citokinus, pritraukiančius į uždegimo vietą daugiau reaktyvių ląstelių, sukeldamos lipidų depoziciją, endotelio ląstelių disfunkciją ir lygiųjų raumenų ląstelių proliferaciją [162]. Galutiniame etape isivystančios glomerulosklerozės ir tubulointerstinio audinio fibrozės mechanizmai pavaizduoti pav. nr. 11.

Kai kurie autoriai randa svarbų lėtinės inkstų ligos ir lipidų apykaitos sutrikimo ryšį. 14728 asmenų, dalyvavusių ARIC studijoje, duomenys rodo, kad per 2,9 metus 191 lėtine inkstų liga sergančiam pacientui (pradinis vyrų kreatininas 176 $\mu\text{mol/l}$ ir moterų 158 $\mu\text{mol/l}$) kreatininas padidėjo $\geq 35,2$ $\mu\text{mol/l}$. Koregavus pagal rasę, lytį, amžių, cukrinį diabetą, serumo kreatinimą, sistolinį arterinį kraujospūdį ir antihipertenzinių medikamentų vartojimą, greitesnis lėtinės inkstų ligos nustatytas tiems pacientams, kuriems rastas pradinis didelis trigliceridų, mažas DTL cholesterolio ir DTL cholesterolio 2 subfrakcijos kiekis. Reliatyvi lėtinės inkstų ligos progresavimo rizika palyginus didžiausią ir mažiausią trigliceridų kvartiles buvo 1,65 (95% PI, 1,1-2,5, $p=0.01$), o DTL cholesterolio – 0,47 (95% PI, 0,3-0,8, $p=0.003$) [167].

Nacionalinio diabeto, virškinamojo trakto ir inkstų ligų instituto (angl. *National Institute of Diabetes, Digestive, and Kidney Diseases*, NIDDK) vykdomoje Lėtinio inkstų nepakankamumo kohortinėje studijoje (angl. *Chronic Renal Insufficiency Cohort Study*, CRIC) 4,1 metų sekti 21-74 m. amžiaus lėtine inkstų liga sergantys pacientai, kurių 48% sirgo cukriniu diabetu, o vidutinis aGFG buvo 44,9 ml/min./1,73 m²; vertintas lipidų profilis ir aGFG 50% sumažėjimas. Priešingai negu anksčiau aprašytame tyrime, nė viena lipoproteinų frakcija nebuvo susijusi su lėtinės inkstų ligos progresavimu. Tačiau aprašyta proteinurijos reikšmė: kai proteinurija buvo < 0,2 g/parą, 1 standartiniu nuokrypiu aukštesnė MTL cholesterolio vertė buvo susijusi su 26% mažesniu aGFG padvigubėjimu (rizikos santykis 0,74; 95% PI, 0,59–0,92; $p=0.01$), o 1 standartiniu nuokrypiu didesnis bendras cholesterolis –

atitinkamai 23% (rizikos santykis 0,77; 95% PI, 0,62- 0,96, p=0.02). šis efektas nestebėtas pacientų su proteinurija >0,2 g/parą tarpe [168].

Nedidelėje italų Miego arterijų pažeidimo nustatymo ir progresijos (angl. *Presence and Progression of Lesions in Carotid Arteries*, PLIC) substudijoje tirti 176 lėtine inkstų liga sergantys pacientai, kurių vidutinis aGFG 50,3 ml/min./1,73 m². aGFG padvigubėjimas ir dializės pradžia buvo susiję su mažu DTL cholesterolio kiekiu – lėtinės inkstų ligos progresavimo rizikos santykis nepriklausomai nuo cukrinio diabeto nustatytas 0,951 (95% PI, 0,917-0,986, p=0.007) [169].

Didelėje japonų studijoje, surinkus duomenis iš nacionalinės sveikatos patikrinimo programos, įvertinti 216007 suaugusių asmenų lipidų profilio, aGFG pakitimai ir proteinurija. Asmenys, kuriems nustatyta viršutinė trigliceridų ir DTL cholesterolio kvartilė, koregavus duomenis pagal rizikos veiksnius, rasta padidinta lėtinės inkstų ligos rizika – šansų santykis 1,57 (95% PI, 1,49-1,65 vyrams; 1,41, 1,34-1,48 moterims). Lėtinės inkstų ligos rizika linijiškai didėjo didėjant trigliceridų ar DTL cholesterolio kiekiui asmenims su ir be hipertenzijos, diabeto, nutukimo [170].

Yra duomenų, rodančių lipidų apykaitos sutrikimų ryšį ne tik su lėtine inkstų liga ar albuminurija, tačiau ir su inkstų piktybiniais procesais. Švedų apolipoproteino mirštamumo rizikos studijoje (angl. *Swedish Apolipoprotein Mortality Risk study*, AMORIS) studijoje tirti 85621 asmenys ir pastebėta, kad per 13 metų 2, 3 ir 4 trigliceridų kvartilės buvo susijusios su inkstų vėžio išsivystymu, palyginus su 1 kvartile - atitinkamai rizikos santykis 1,25 (95% PI, 0,99-1,60), 1,29 (1,01-1,66) and 1,66 (1,30-2,13) [171]. Tiesa, šios sąsajos patogenetinis mechanizmas nežinomas.

4.5.6 Metabolinis sindromas ir oksidacinis stresas inkstų pažeidimo metu

Oksidacinis stresas susijęs su lėtiniais degeneraciniais procesais. Dislipidemijos ir oksidacinio streso ryšys buvo parodytas Scheuer eksperimentiniame tyrime: sukėlus hiperlipidemiją, tiriamoms žiurkėms

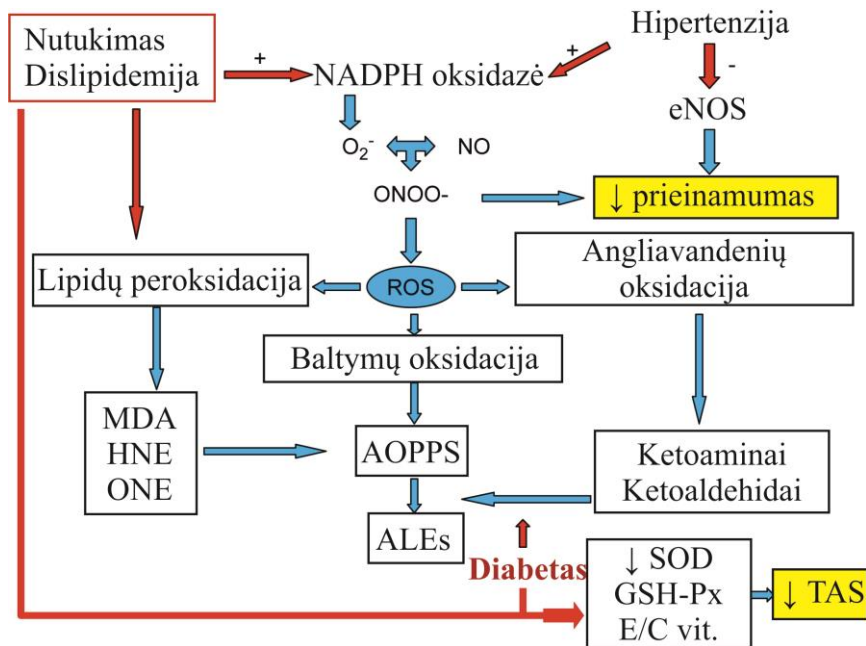
pagilėjo tubulointerstinio audinio infiltracija, o inksto audinyje ir šlapime nustatytas tam tikrų oksidaciniam stresui būdingų baltymų padidėjimas [172].

Nutukimui ir metaboliniam sindromui būdingi sutrikę oksidacijos ir antioksidacijos procesai bei subkliniškas uždegimas, kurie turi stiprų ryšį su ateroskleroze. Uždegimo ir hiperglikemijos metu padidėja reaktyviųjų deguonies radikalų gamyba ir nikotinamido adenino dinukleotido fosfato (NADPH⁺) aktyvacija. Šis procesas sumažina azoto oksido (NO) biologinį prieinamumą [173], o tai paaiškina sumažėjusį azoto oksido kiekį pacientų su metaboliniu sindromu organizme bei azoto oksido koreliaciją su KMI, kraujospūdžiu ir trigliceridemija [174]. Pagrindinis laisvasis deguonies radikalas – superoksido anijonas (O₂⁻), produkuojamas NADPH-oksidadzės. Fiziologinė NO produkcija viršija O₂⁻ gamybą, kuris greitai neutralizuojamas antioksidacinių fermentų. Endotelio disfunkcijos metu O₂⁻ gamyba tampa intensyvesne už NO, O₂⁻ perteklius oksiduoja NO, susidarant peroksinitritui. Taip prasideda laisvųjų deguonies radikalų generacijos kaskada, sukianti angliavandenių, lipidų ir baltymų oksidaciją. Lipidų peroksidacijos metu iš polinesočiųjų riebiųjų rūgščių susidaro malonildialdehidai (MDA), 4-hidroksinonenalis (HNE) ir 4-oksi-2-nonenalis (ONE). Oksidacinio aktyvumo neturi galutiniai baltymų oksidacijos produktai (AOPPs)– jie rodo azotinių medžiagų sukeltą stresą. Nustatytas AOPPs padidėjimas metabolinio sindromo metu, jie susiję su ditirozino ir galutinių glikozilinimo produktų (AGE) apykaita [175]. HNE ir ONE reaguoja su baltymų nukleofilais, sudarydami Schiffo bazės priedus, kurie modifikuojami kitų reakcijų (tautomerizacijos, oksidacijos, dehidratacijos) kondensuojasi į antrinius aldehidus – galutinius lipooksidacijos produktus (ALEs) [176].

Fiziologinėmis sąlygomis ląstelės turi saviginos mechanizmus, sudarytus iš fermentinių sistemų: tai superoksido dismutazė, katalazė, gliutationo peroksidazė, ir nefermentinius, kuriems priklauso vitaminai E ir C. Reikšmingai sumažėjusi bendra antioksidacinė būklė dėl nuslopinto enzimų bei vitaminų E ir C aktyvumo aprašyta metabolinio sindromo metu [178]. Pavyzdžiui, ištyrus 65 metaboliniu sindromu sergančius pacientus, nustatyta,

kad bendra antioksidacinė būklė turi neigiamą koreliaciją su DNR pakenkimu, o amžius, KMI, metabolinio sindromo komponentų skaičius yra nepriklausomi DNR pakenkimo prediktoriai [179].

12 pav. Metabolinio sindromo komponentų įtaka oksidacinio streso išsivystymui



Oksidacijos ir antioksidacijos būklę įtakoja visi metabolinio sindromo komponentai, sąlygodami angliavandenių, lipidų ir baltymų oksidaciją, O_2^- : superoksido anijonas; NO: azoto oksidas; ONOO⁻: peroksinitirtas; ROS: reaktyvūs deguonies radikalai; eNOS: endotelio azoto oksido sintazė; MDA: malonildialdehidas; HNE: 4-hidroksi-nonenalis; ONE: 4-oksi-2-nonenalis; AOPPs: galutiniai oksiduoti plazmos baltymai; ALEs: galutiniai lipoksidacijos produktai; SOD: superoksido dismutazė; GSH-Px: gliutaciono peroksidazė; TAS: bendra antioksidacinė būklė [177]

Uremijos metu taip pat stebimas prooksidacinės sistemos suaktyvėjimas, siejamas su tipiniais LIL lydinčiais veiksniais – vyresnis amžius, cukrinis diabetas, toksinų kaupimasis, lėtinis uždegimas, malnutricija, gydymas dialize. Įvairūs oksidacinio streso biomarkeriai aptinkami ir lėtinės inkstų ligos metu – jie išvardinti lentelėje nr. 13.

13 lentelė. Cirkuliuojantys oksidacinio streso biomarkeriai lėtinės inkstų ligos metu [180]

Grupė	Pavyzdžiai
<i>Angliavandeniai</i>	Galutiniai glikozilinimo produktai, reaktyvieji aldehidai, redukuoti cukrai: askorbatas, ribozė
<i>Baltymai</i>	Aminų oksidacija, galutiniai oksidacijos baltymų produktai, karbonilų formavimasis, tiolių oksidacija
<i>Amino rūgštys</i>	Cisteinas, homocisteinas, izoaspartatas, nitrotirozinas
<i>Lipidai</i>	Galutiniai lipidų oksidacijos produktai, išskvepiamieji alkanai, malondialdehidas, lipidų hidroperoksidai, oksiduotieji MTL
<i>Arachidono rūgšties derivatai</i>	F2 izoprostanai, izolevuglandinai
<i>Nukleininųjų rūgščių derivatai</i>	8-hidroksi-2-deoksiguanozinas

4.6. Inkstų pažeidimas ir kardiovaskulinė rizika

4.6.1 Kardiovaskulinės rizikos įvertinimas

Kardiovaskulinė patologija – pagrindinė mirties priežastis išsivysčiusiose šalyse. 1 iš 3 suaugusių amerikiečių serga kuria nors iš aterosklerozės formų: koronarine širdies liga, smegenų kraujagyslių liga ar periferinių kraujagyslių liga [181]. Remiantis Framinghemo širdies studija (angl. *Framingham Heart Study*, FHS), penkiasdešimties metų sulaukusio asmens širdies ir kraujagyslių ligos rizika moterims siekia 39%, o vyrams -

52% [182]. Tinkamas pacientų širdies ir kraujagyslių rizikos įvertinimas reikalingas skiriant prevencinį gydymą tiems asmenims, kurie yra besimptomiai, bet turi didelę širdies ir kraujagyslių ligų riziką.

Rizikos įvertinimą aprašo keletas algoritmų. Daugelyje skalių naudojami amžius, lytis, arterinis kraujospūdis, rūkymas, cukrinis diabetas ir lipidų profilis. Modernesnės skaičiuoklės įveda antihipertenzinį gydymą, C reaktyvųjį baltymą (CRB), šeimos anamnezę, socialinius faktorius, glikozilintą hemoglobina (HbA1c). Nutukimas atskirai į skales neįtraukiamas dėl to, kad jo poveikis pasireiškia per kitas sistemas.

14 lentelė. Kardiovaskulinės rizikos vertinimo skalės [185-191]

Studija	Kriterijai	Išeitys	Studijos populiacija	ROC
ASSIGN	Amžius, lytis, SAKS, Ch, DTL, šeimos anamnezė, socialinis statusas	Mirtis dėl širdies ir kraujagyslių ligos, hospitalizacija dėl LŠD, AKJO, PTKA	Škotijos gyventojai i 30-74 m.	0,7841 (M) 0,7644 (M)
FRS	Amžius, lytis, rūkymas, antihipertenzinis gydymas, Ch, DTL	LŠL: KŠL, MI, staigi mirtis	JAV baltaodžiai i 30-62 m.	0,7744 (M) 0,7598 (V)
GCR	Amžius, lytis, SAKS, rūkymas, Ch, DTL, CD, antihipertenzinis gydymas	LŠL, insultas, LŠN, PKL	JAV baltaodžiai i 30-74 m.	0,793 (M) 0,763 (V)
QRESEARCH kardiovaskulinės	Amžius, lytis, SAKS, Ch/DTL	MI, LŠL, insultas, TIA	UK gyventojai	0,7879 (M)

rizikos algoritmas	santykis, antihipertenzinis gydymas, KMI, socialinis statusas		i 35-74 m.	0,7674 (V)
Reinoldso (Reynolds) moterų skalė	Amžius, SAKS, rūkymas, Ch, DTL, hsCRB, šeimos istorija, HbA1c jei CD	MI, insultas, koronarų revaskuliarizacija, mirtis dėl širdies ir kraujagyslių ligos	JAV moterys > 45 m.	0,808 (M)
Reinoldso (Reynolds) vyrų skalė	Amžius, lytis, SAKS, rūkymas, Ch, DTL, hsCRB, šeimos istorija, HbA1c jei CD	MI, insultas, koronarų revaskuliarizacija, mirtis dėl širdies ir kraujagyslių ligos	JAV vyrai 50-80 m.	0,7–0,714 (V)
SCORE	Amžius, lytis, rūkymas, Ch arba Ch/DTL santykis	Mirtis dėl širdies ir kraujagyslių ligos	Europiečiai ai 45-64 m.	0,71–0,84

AKJO – aorto-koronarinių jungčių operacija, ASSIGN – Škotijos tarpkolegialaus tinklo gairių kardiovaskulinės rizikos įvertinimas (angl. *Assessing Cardiovascular Risk to Scottish Intercollegiate Guidelines Network*), CD - cukrinis diabetas, hsCRB - aukšto jautrumo C reaktyvinis baltymas, GCR - pasaulinė kardiovaskulinė rizika (angl. *Global cardiovascular risk*), FRS - Framinghemo rizikos skalė (angl. *Framingham risk score*), KMI - kūno masės indeksas, LŠL - lėtinė širdies liga, M – moterys, MI- miokardo infarktas, V- vyrai, PTKA- perkutaninė transluminarinė koronarų angioplastika, ROC - *receiver operating characteristic* kreivė, SAKS- sistolinis arterinis kraujospūdis, SCORE - Sisteminis koronarinės rizikos įvertinimas (angl. *Systematic Coronary Risk Evaluation*), TIA - tranzitinė išeminė ataka

Bendrojoje populiacijoje daugelis asmenų turi 1 ar daugiau kardiovaskulinės ligos rizikos veiksnių [183]. Pavyzdžiui, 52 šalyse vykusioje INTERHEART studijoje 27 098 asmenims nustatyti 9 lengvai išmatuojami

faktoriai, kuriuos turėjo > 90% pacientų, susirgusių pirminiu miokardo infarktu. Labiausiai su miokardo infarkto išsivystymu susiję buvo šie: hipertenzija vyrams riziką didino 2,95 karto ir moterims 2,32 karto, cukrinis diabetas 4,26 ir 2,67, fizinio aktyvumas riziką mažino atitinkamai 0,48 ir 0,77, alkoholio nevartojimas – 0,41 ir 0,88; kitų penkių faktorių rizika miokardo infarkto išsivystymui buvo panaši tiek vyrų, tiek moterų tarpe – tai dislipidemija, rūkymas, pilvinis nutukimas, didelės rizikos dieta ir psichosocialinis stresas [184].

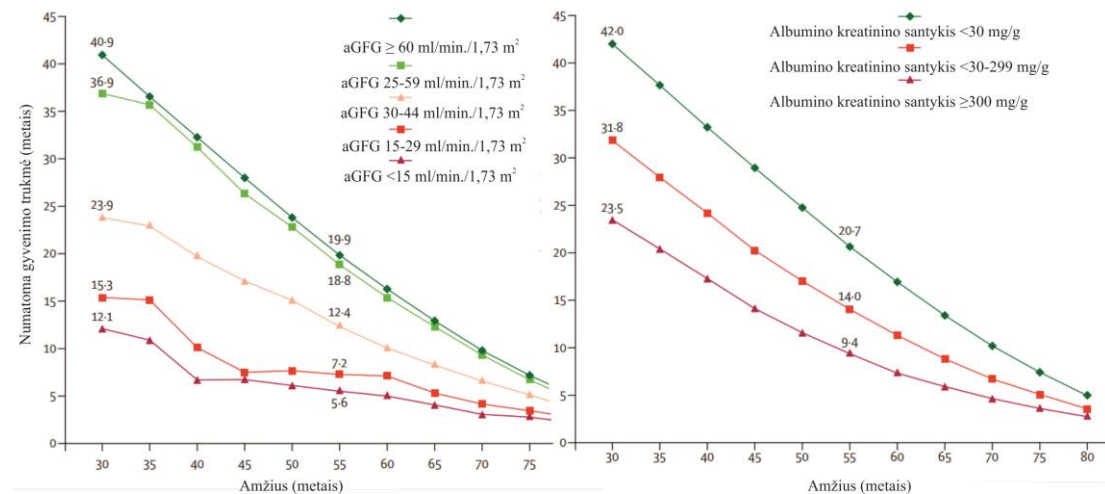
Framinghemo rizikos skalė (FRS) prognozuoja 10 metų lėtinės širdies ligos įvykių riziką simptomų neturintiems asmenims. Rizikos veiksniai joje apima amžių lytį, bendrą cholesterolį, DTL, kraujospūdį ir rūkymą. FRS buvo įdiegta keliose širdies ir kraujagyslių ligų prevencijos gairėse. Nacionalinės cholesterolio mokymo programos Suaugusiųjų aukšto kraujospūdžio aptikimo, įvertinimo ir gydymo ekspertų grupės (*National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults*, NCEP ATP III) rekomendacijose FRS naudojama dislipidemijos patikrai ir gydymui [192]. Nors FRS validuota daugelyje populiacijų – baltaodžių amerikiečių, afroamerikiečių, jos tikslumas nepilnai atspindi Europos ir Azijos gyventojų riziką, joje įtraukti ne visi rizikos veiksniai. Sisteminiame 27 studijų, naudojusiu FRS koronarinės patologijos perspėjimui, apžvalgoje, nustatyta FRS nepakankamo tikslumo galimybė didelės rizikos populiacijose 0,43 ir klaidingos rizikos tikimybė mažos rizikos populiacijose 2,87 [193]. Platesnės validacijos taip pat reikia kitų FRS prognostinių rodiklių vertei įrodyti: FRS aprašo cerebravaskulinių įvykių, periferinių kraujagyslių ligų ir širdies nepakankamumo riziką.

Europos pacientams specialiai sukurta ir tikslesnė yra SCORE (Sisteminės koronarinės rizikos įvertinimo, *Systematic Coronary Risk Evaluation*) skalė. Ji sudaryta remiantis >200000 pacientų duomenimis iš 12 Europoje vykusiu kohortinių studijų. SCORE aprašo 10 metų pirmo mirtino

aterosklerozės sukkelto įvykio riziką – miokardo infarkto, insulto, aortos aneurizmos. Šio skalės apribojimas – nemirtini atvejai, kurių rizika nenusakyta. SCORE naudoja amžių, lytį, bendrą cholesterolį, bendro cholesterolio ir DTL cholesterolio santykį, sistolinį arterinį kraujospūdį ir cigarečių rūkymą. Unikalus SCORE aspektas – mažos ir didelės kardiovaskulinės rizikos Europos šalių išskyrimas.

Lėtinės inkstų ligos rodikliai į klasikines rizikos vertinimo anketas taip pat kol kas nėra įtraukti, tačiau jau kuriami modeliai, kaip inkstų veikla įtakoja mirtingumą. Pav. nr. 13 pavaizduota pagal standartines medicinos patikros programas tirtų 949,119 asmenų Albertoje (Kanada) ir 515,648 asmenų Taivanyje (Kinija) duomenis nustatyta gyvenimo prognozės skalė pagal aGFG ir albuminurijos kategorijas [194, 195].

13 pav. Numatoma gyvenimo trukmė, remiantis aGFG ir albuminurijos kategorijomis [194, 195]



Tinkamiausias kardiovaskulinės rizikos įvertinimo modelis yra rutininis rizikos veiksnių įvertinimas. FRS, SCORE ir kitų rizikos įvertinimo skalių aprašymas pateiktas lentelėje nr. 14. Kiekviena skalė turi privalumų ir trūkumų dėl skirtingų naudojamų faktorių, jų normų specialiose populiacijose ir nestandartizuotų išeičių. Naudingiausia praktikoje pritaikyti rizikos

skaičiuoklę, sudarytą ir validuotą populiacijoje, kuriai priklauso tiriamas asmuo.

4.6.2 Inkstų ir širdies sutrikimų patogenetiniai ryšiai

Albuminurijos ir inkstų veiklos sąsaja su širdies ir kraujagyslių ligomis yra nepriklausoma nuo kitų kardiovaskulinių faktorių. Papildomą kardiovaskulinę patologiją (nepaisant hipertenzijos ir diabeto poveikio) sąlygoja specialūs inkstiniai mechanizmai. Šių mechanizmų išaiškinimas gali sumažinti širdies ir kraujagyslių ligų riziką.

Hipertenzija – vienas labiausiai ištirtų LIL išsivystymo veiksnių. Tačiau šis efektas gali būti ir atgalinis – LIL sąlygoja antrinę hipertenziją. Pavyzdžiui, 64395 japonų studijoje palyginus optimalaus, normalaus, padidinto normalaus ir aukšto kraujospūdžio grupes su ir be LIL, kardiovaskulinių ligų ir insulto rizika progresiškai didėjo, o padidinto kraujospūdžio įtaka ryškesnė buvo vyrams, negu moterims [196].

Pacientams, turintiems ankstyvą inkstų pažeidimą ar LIL, stebima koncentrinė kairiojo skilvelio hipertrofija. Vienoje studijoje nustatyta, kad aGFG esant > 50 ml/min./1,73 m kairiojo skilvelio hipertrofija (kairiojo skilvelio masės indeksas moterims > 100 g/m² ir vyrams > 131 g/m²) stebima 26,7% pacientų, jei aGFG 25-49 ml/min./1,73 m² – 30,8% ir kai aGFG < 15 ml/min./1,73 m² – 45,2% [197]. Kairiojo skilvelio hipertrofijos išsivystyme svarbią įtaką dėl sumažėjusio koronarinio rezervo turi inkstinė anemija ir padidėjęs kraujagyslių standumas. Ankstyvose inkstų ligos stadijose taip pat sutrinka endotelio azoto oksido reguliacija ir išsivysto koronarų endotelio disfunkcija [198]. Histologiniai kairiojo skilvelio hipertrofijos požymiai LIL metu yra miokardo fibrozė, dėl kurios sutrinka raumens kontraktiliškumas. LIL

pacientams dažniau negu bendroje populiacijoje pasireiškia staigi kardialinė mirtis, kuri gali būti paaiškinta širdies ritmo sutrikimais dėl šių pokyčių [199].

Dislipidemija ir rusenantis uždegimas taip pat susiję su LIL. Pacientų su LIL ir albuminurija lipidų profilis yra aterogeninis – ypač dėl defektyvaus DTL cholesterolio ir MTL cholesterolio perteklinės oksidacijos. Manoma, kad be padidėjusios mediatorių sintezės ir oksidacinio streso poveikio akumuliuojasi toksinai ir proteinais, kurių klirensas sutrinka LIL metu [200]. Simpatinė nervų sistema prisideda prie renino-angiotenzino-aldosterono sistemos aktyvinimo, reaktyvios deguonies formų gamybos, imuninės sistemos aktyvinimo. Išskiriamas neuropeptidas Y, kuris dalyvauja vazokonstrikcijoje ir keičia imuninės sistemos funkciją.

Kardiovaskulinę patologiją LIL sergantiems asmenims taip pat aštrina padidinta renino-angiotenzino-aldosterono sistemos ir simpatinės nervų sistemos aktyvacija. Angiotenzinas stimuliuoja superoksido, IL-6 ir kitų citokinų produkciją. Tuo pačiu sumažėja biologinis prieinamumas azoto oksido, dalyvaujančio kraujagyslių lygiųjų raumenų kontrakcijose ir augime, trombocitų agregacijoje leukocitų adhezijoje prie endotelio. LIL metu sumažėja ir renalazės – fermento, kraujyje skaidančio katecholaminus, aktyvumas. Šie vazoaktyvūs veiksniai sutrikdo endotelio funkciją. Tad albuminurija gali būti interpretuojama ir kaip inkstų sutrikimo žymuo, ir kaip endotelio pažeidimo žymuo, nesusijęs su inkstų liga [201]. Kitas endotelio pažeidimo žymuo – asimetrinis dimetilargininas, kurio koncentracija didėja blogėjant inkstų veiklai ir susijęs su padidintu mirtingumu dėl kardiovaskulinių komplikacijų [202]. Asimetrinis dimetilargininas inhibuoja azoto oksido gamybą, sumažina širdies išmetimo frakciją, padidina sisteminį kraujagyslių pasipriešinimą ir arterinį kraujospūdį. Padidinta asimetrinio dimetilarginino koncentracija bei aukštas simpatinės nervų sistemos aktyvumas sukelia kairiojo skilvelio koncentrinę hipertrofiją [203].

Pacientams su ankstyvu inkstų pažeidimu ar LIL dažnai stebima aterosklerozė ir širdies vožtuvų liga. Pagrindiniai šių procesų modulatoriai – kalcifikacijos inhibitoriai (fetuinas-A ir matricos Gla baltymas), hiperfosfatemija, kalcio-fosforo produktai, parathormonas ir leptinas [204]. LIL sukelia aktyvaus vitamino D deficitą dėl prekursorių stokos ir/ar sutrikusios 1α -hidroksilazės veiklos inkstuose (pastarasis fermentas prekursorių verčia aktyvia vitamino D forma) [205]. Eksperimentinės studijos įrodo, kad vitamino D apykaitos sutrikimas susijęs su miokardo struktūros pokyčiais.

15 lentelė. Kardiorenalinio sindromo tipai [pagal 206]

Tipas	1	2	3	4	5
Apibrėžimas	Ūminis širdies veiklos pablogėjimas, sukėlęs inkstų pažeidimą	Lėtinė širdies liga, sukėlusinkstų pažeidimą	Ūminis inkstų veiklos pablogėjimas, sukėlęs širdies pažeidimą	Lėtinė inkstų liga, sukėlusisirdies pažeidimą	Sisteminė liga, sukėlusisirdies ir inkstų pažeidimą
Pirminiai įvykiai	ESC, AHA/ACC	ESC, AHA/ACC	RIFLE, AKIN, KDIGO stadijos	KDOQI	Priklausomai nuo ligos
Pirminių įvykių kriterijai	ŪŠN, ŪKS, kardiogeninis šokas	LŠL: KS ir disfunkcija, diastolinė disfunkcija, kardiomiopatija	ŪIP	LIL	Sisteminė liga: sepsis, amiloidozė, kt.

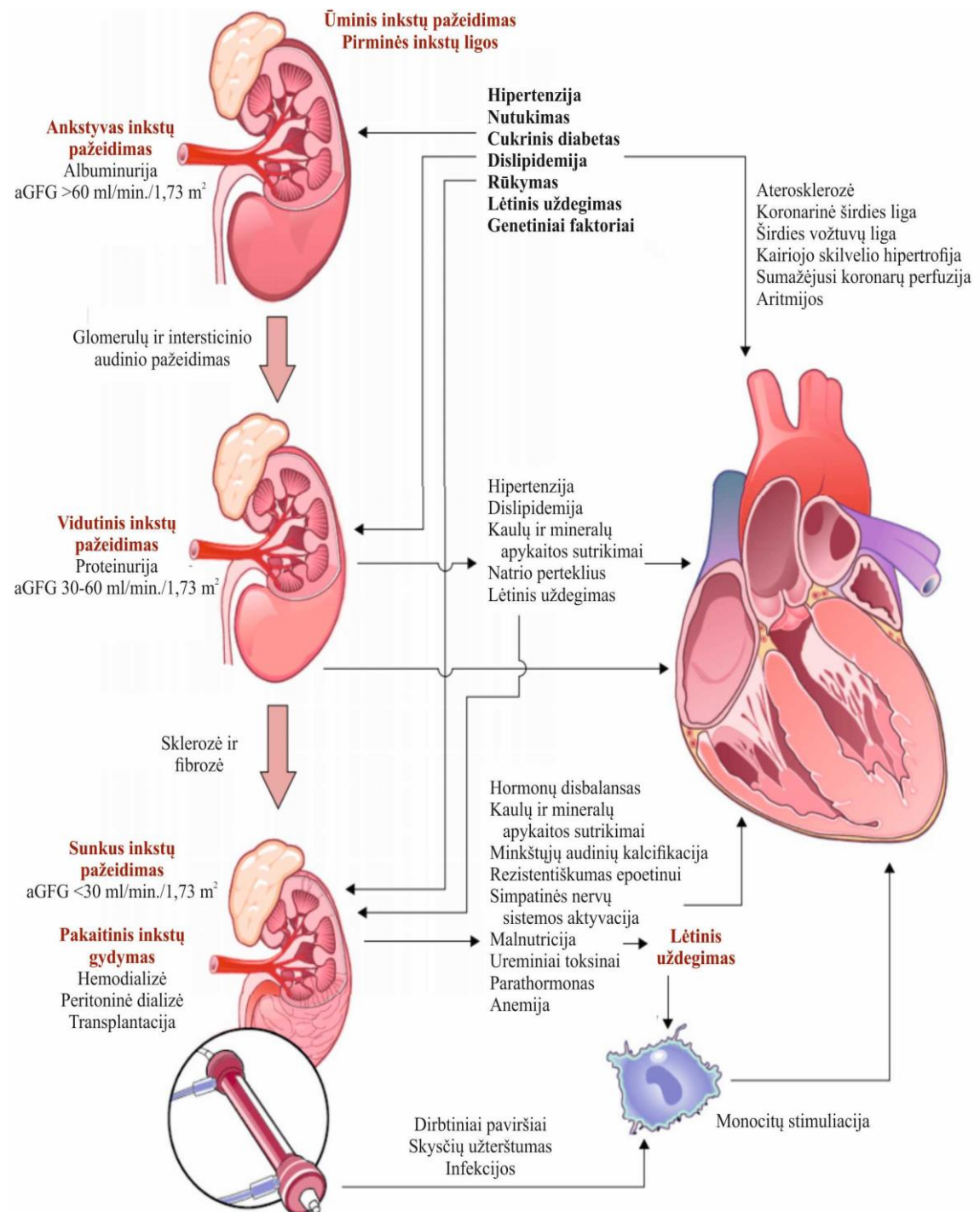
Antriniai įvykiai	ŪIP	LIL, ŪIP	ŪŠN, ŪKS, aritmijos, šokas	LŠL: KS remodeliacija ir disfunkcija, diastolinė disfunkcija, kardiomiopatija, ŪŠN, ŪKS	ŪŠN, ŪKS, ŪIP, LŠL, LIL
Antrinių įvykių kriterijai	RIFLE, AKIN, KDIGO stadijos	KDOQI	ESC, AHA/ACC	ESC, AHA/ACC	ESC, AHA/ACC, RIFLE, AKIN, KDIGO stadijos, KDOQI
Širdies biomarkeriai	Troponinas, CK-MB, BNP, NT-proBNP, MPO, IMA	BNP, NT-proBNP, CRB	BNP, NT-proBNP	BNP, NT-proBNP, CRB	CRB, prokalci-toninas, BNP
Inkstų biomarkeriai	Serumo cistatinas C, kreatininas, NGAL, šlapimo KIM-1, IL-18, NGAL, NAG	Serumo kreatininas, cistatinas C, šlapalas, šlapimo r., CRB, aGFG	Serumo kreatininas, cistatinas C, NGAL, šlapimo KIM-1, IL-18, NGAL, NAG	Serumo kreatininas, cistatinas C, šlapalas, šlapimo r., aGFG	Kreatininas, KIM-1, IL-18, NGAL, NAG

aGFG - apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis, AHA/ACC - *American Heart Association/American College of Cardiology*, CK-MB - kreatinkinazės raumenų ir kaulų

frakcija, CRB - C reaktyvusis baltymas, ESC - *European Society of Cardiology*, KDIGO - Inkstų ligų pasaulinių išeičių pagerinimas, *Kidney Disease Improving Global Outcomes*, KDOQI - Inkstų ligų išeičių kokybės iniciatyva, *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*, LIL - lėtinė inkstų liga, LŠL - lėtinė širdies liga, KIM-1 - inkstų pažeidimo molekulė 1, NAG - N-acetil- β -gliukozaminidazė, NGAL - su lipokaliniu susijusi neutrofilų želatinazė, ŪIP - ūminis inkstų pažeidimas, ŪKS - ūminis koronarinis sindromas, ŪŠN - ūminis širdies nepakankamumas

Išvardintieji patofiziologiniai mechanizmai sieja LIL su padidinta kardiovaskulinės sistemos rizika; čia išvardintieji būdingesni ankstyvajam inkstų pažeidimui, nes tyrime nagrinėjami būtent tokie pacientai. Vėlesnėse ligos stadijose progresuojant LIL komplikacijoms ir esant pakaitiniam inkstų gydymui dalyvauja ir daugiau įvairių veiksnių. Kompleksinė šių mechanizmų sąveika vadinama kardiorenaliniu sindromu, turinčiu penkis tipus Lentelėje nr. 15 išvardintas organų pakenkimo eiliškimas, pirminės ir antrinės išeitys bei jų diagnostika. 2 kardiorenalinio sindromo tipas aprašomas kaip LIL pasireiškimas lėtinės širdies ligos metu, o 4 tipo - kaip LIL sukeltas širdies pažeidimas. Pav. nr. 14 pavaizduota inkstų ir širdies sąveika per įvairius faktorius skirtingose LIL stadijose.

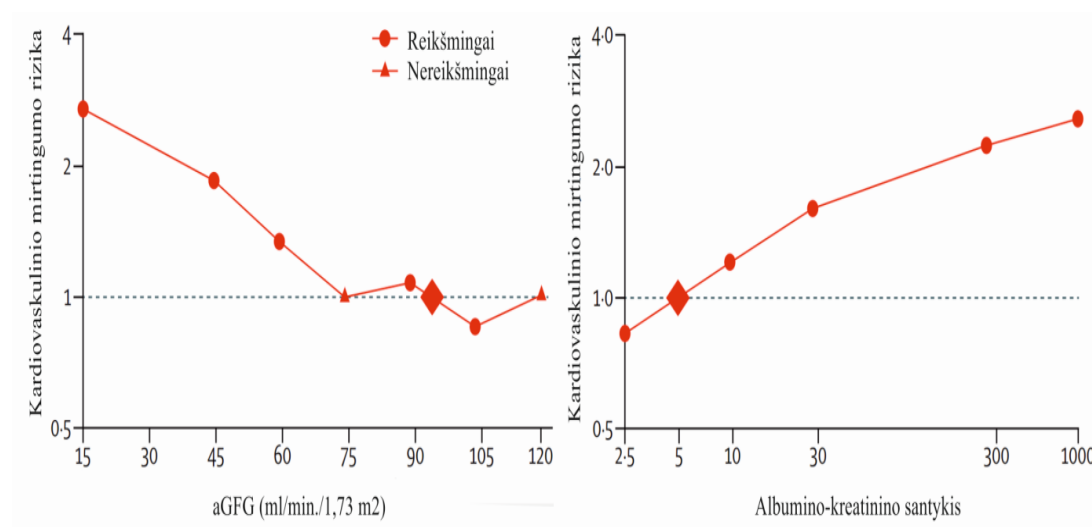
14 pav. Inkstų ir širdies sąveikos mechanizmai [pagal 207]



4.6.3 Lėtinė inkstų liga ir kardiovaskuliniai įvykiai

Įvairių populiacijų tyrimai rodo glomerulų filtracijos greičio sumažėjimo ir albuminurijos ryšį su kardiovaskuline patologija. Dviejose neseniai atliktose metanalizėse įvertinta 30 kohortinių studijų, apimančių 1,4 mln. asmenų. Koregavus duomenis pagal tradicinius kardiovaskulinius rizikos veiksnius ir albuminuriją nustatyta, kad mirtingumas dėl kardiovaskulinės patologijos auga aGFG sumažėjus žemiau 75 ml/min./1,73 m². Palyginus su normalia inkstų veikla, mirtys dėl širdies ir kraujagyslių ligų 2 kartus dažnesnės 3 LIL stadija sergantiems pacientams ir 3 kartus dažnesnės 4 LIL stadijos ligoniams [19, 208]. Palyginus su linijine aGFG priklausomybe, albuminurija neturi tokios sąsajos ir aiškios ribos, tačiau kardiovaskulinio mirtingumo rizika padvigubėja A2 kategorijoje (albumino-kreatinino santykis 30-299 mg/g), palyginus su albuminurijos norma. Tad albuminurijos padidėjimas taip pat turi svarbią klinikinę reikšmę. Kardiovaskulinio mirtingumo rizikos ir aGFG bei albuminurijos priklausomybė pavaizduota pav. nr. 15.

15 pav. Kardiovaskulinio mirtingumo rizikos ir aGFG (kairėje) bei albuminurijos (albumino-kreatinino santykio, dešinėje) priklausomybė [19]



Daugelis kardiovaskulinių ligų taip pat siejamos su inkstų veikla. 14857 pacientus tyrusioje ARIC studijoje nustatyta, kad širdies nepakankamumo rizika yra dvigubai didesnė, kai aGFG < 60 ml/min./1,73 m² (rizikos santykis 1.94; 95%PI, 1,49-2,53), o naujai pasireiškusių širdies nepakankamumo atvejų skaičius buvo 18 vs. 6 per 1000 asmens metų [209]. Įvertinus 12 metų stebėtą 14871 pacientą, taip pat nustatyta, kad koregavus duomenis pagal diabetą, lipidų profilį, kraujospūdį ir antihipertenzinių medikamentų vartojimą, sumažėjęs aGFG susijęs su grįžtamais lėtinės širdies ligos įvykiais bei mirtingumu dėl jų ar visų priežasčių [210].

Tos pačios studijos 13,716 pacientams vertintas ir insulto pasireiškimas. Nustačius kreatinino klirensą <60 ml/min., insulto rizikos santykis nesant anemijos buvo 1,41 (95% PI, 0,93-2,14); esant anemijai – netgi 5,43 (95% PI, 2,04-14,41) [211].

Išanalizavus ARIC 14,280 tiriamųjų duomenis, rasta padidėjusi periferinių kraujagyslių ligos rizika: reliatyvi rizika, kai aGFG 60-89 ml/min./1,73 m² – 1,04 (95% PI, 0,91- 1,18), kai aGFG 15-59 ml/min./1,73 m² – 1,82 (95% PI, 1,34- 2,47) o koregavus pagal kitus kardiovaskulinės rizikos veiksnius LIL pacientų rizika susirgti periferinių kraujagyslių liga – 1,56 (95% PI, 1,13- 2,14) [212].

ARIC per 10,1 metų vertino ir prieširdžių virpėjimo riziką pacientams su inkstų pažeidimu. Palyginus su normalų aGFG turinčiais asmenimis, prieširdžių virpėjimo rizika didėjo, kai aGFG 60-89, 60-59 ir 15-29 ml/min./1,73 m² – atitinkamai 1,3 (95% PI, 1,1-1,6), 1,6 (95% PI, 1,3-2,1) ir 3,2 (95% PI, 2,0-5,0) karto. Taip pat ir albuminurijos lygmuo buvo susijęs su prieširdžių virpėjimu: albumino-kreatinino santykis 30-299 mg/g ir ≥300 mg/g didino riziką 2,0 (95% PI, 1,6-2,4) ir 3,2 (95% PI, 2,3-4,5) karto [213].

Verta paminėti, kad inkstų pažeidimo ir kardiovaskulinės sistemos ligos sąsajos neturi aiškios priklausomybės nuo amžiaus, lyties, etniškumo ar regiono – panašūs duomenys publikuoti JAV, Europos, Azijos autorių.

Remiantis Hallan atliko analizę, kurioje nagrinėjo 33 bendros populiacijos ar didelės kardiovaskulinės rizikos kohortos bei 13 lėtine inkstų liga sergančių asmenų kohortų iš Azijos, Australijos, Europos ir Šiaurės bei Pietų Amerikų (2,051,244 atvejai). Nepaisant tiriamųjų heterogeniškumo, mažas aGFG ir didelė albuminurija buvo susijusi su mirtingumu bei GSIL išsivystymu, nepriklausomai nuo amžiaus [214]. Nitsch išanalizavusi 2051158 pacientų duomenis nustatė, kad aGFG 45 ml/min./1,73 m² vs. 95 ml/min./1,73 m² labiau didina vyrų mirtingumą (1,32, 95% PI, 1,08-1,61) negu moterų (1,22, 95% PI, 1,00-1,48) [215].

Kadangi LIL yra neretai sukeliama hipertenzijos ar cukrinio diabeto, padidinta kardiovaskulinė rizika sieta su šių patologijų poveikiu. Fox atliktoje 1 024 977 pacientų metanalizėje nustatyta, kad aGFG ir albuminurijos vertės buvo panašios tiek pacientų, sergančių diabetu, tiek nesergančių – pavyzdžiui visų priežasčių mirtingumo rizikos santykiai kaip aGFG 45 vs. 95 ml/min./1,73 m² sergančiųjų diabetu 1,35 (95% PI, 1,18-1,55) ir nesergančių – 1,33 (95% PI, 1,19-1,48), o albumino-kreatinino santykis 30 vs. 5 mg/g – atitinkamai 1,5 (95% PI, 1,35-1,65) ir 1,52 (95% PI, 1,38-1,67) [216]. Panašūs duomenys gauti ir išanalizavus 1,127,656 pacientų hipertenzijos sąsajas su LIL: aGFG 45 vs. 95 ml/min./1,73 m² mirtingumo rizika pacientų su hipertenzija buvo 1,77 (95% PI, 1,57-1,99), o be hipertenzijos – 1,24 (95% PI, 1,11-1,39) [217]. Remiantis šiomis metanalizėmis – inkstų pažeidimo įtaka nepriklausomai nuo diabeto ar hipertenzijos didina pacientų mirtingumą. Tad pacientai su LIL turi būti vertinami kaip didžiausios kardiovaskulinių ligų rizikos asmenys.

4.6.4 Inkstų pažeidimas ir širdies morfologiniai pokyčiai

Įvairiose LIL stadijose kairiojo skilvelio hipertrofijos (KSH) paplitimas yra 17-70% (žr. lentelę nr. 17). Jo patogenezė LIL metu yra daugiaveiksnė. Pagrindiniai ją sukeliantys faktoriai – hipertenzija, skysčių ir elektrolitų balanso pokyčiai ir anemija. Hemodinamikos požiūriu, KSH visų pirma atspindi adaptacinę remoduliacijos procesą, kompensuojantį padidintą širdies darbą. Schematiškai tai galima aprašyti kaip tūrio ir spaudimo perkrovą. Spaudimo perkrova, pavyzdžiui, sukelta hipertenzijos ar aortos stenozės, sąlygoja koncentrinę hipertrofiją, o perpildymas tūriu (anemijos metu, funkcionuojant hemodializės arterioveninei fistulei) – ekscentrinę hipertrofiją [218]. LIL pacientams neretai nustatoma mišrus pažeidimas – padidėjęs ir kairiojo skilvelio diametras, ir sustorėjusi sienelė [219]. Kitas su KSH susijęs hemodinaminis veiksnys – padidėjęs arterijų standumas. LIL sergantiems asmenims nustatytas pulsinės bangos greičio padidėjimas kartu su padidintu kairiojo skilvelio masės indeksu, kairiojo skilvelio hipertrofija, ir kairiojo skilvelio dilatacija [220].

16 lentelė. Kairiojo skilvelio hipertrofijos paplitimas tarp pacientų, sergančių lėtine inkstų liga [221-228]

Auto-rius	Populiacija	KSH kriterijai	KSH paplitimas	aGFG/ KK	GFG metodas
Tucker, 1997	85	KSMI >131 g/m ² vyrams, >100 g/m ² moterims	16-38%	39	KK
Levin, 1999	318	Neaprašyti	34%	<40	Cockcroft-Gault
Stack, 2002	2257	Neaprašyti	16,4%	<8	MDRD

Paoletti, 2005	244	KSMI >134 g/m ² vyrams, >110 g/m ² moterims	74%	36	Cockcroft-Gault
Peterson , 2007	599	KSMI >49,2 g/m ^{2,7} vyrams, >46,7 g/m ^{2,7} moterims	69,4%	44	Lewis
Moran, 2008	4,971	KSMI >95-a percentilė	12%	81	MDRD
Nardi, 2009	293	KSMI >125 g/m ² vyrams, >110 g/m ² moterims	47,1%	39	Cockcroft-Gault

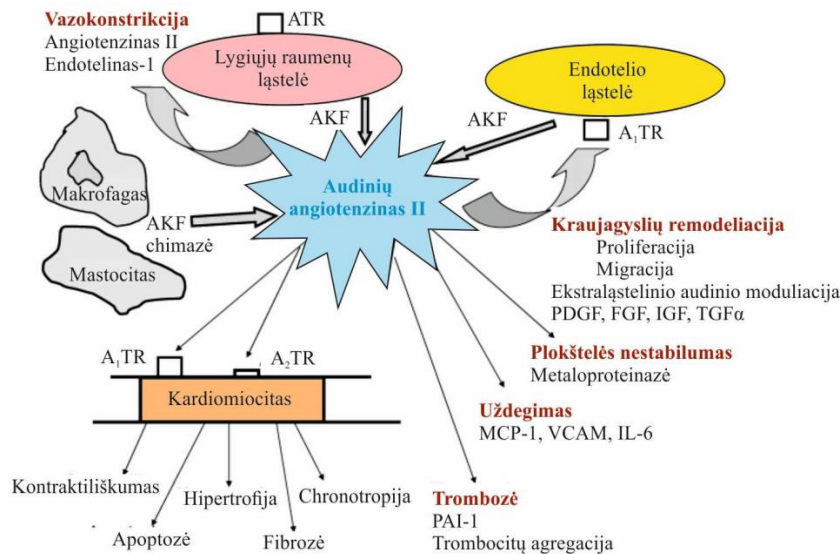
KK - kreatinino klirensas, KSH - kairiojo skilvelio hipertrofija, KSMI - kairiojo skilvelio masės indeksas

Svarbų vaidmenį KSH išsivystyme užima ir nehemodinaminiai veiksniai: renino-angiotenzino-aldosterono sistemos, oksidacinio streso, uždegiminio proceso, kolageno ir raumenų ląstelių augimo faktorių aktyvacija.

Renino-angiotenzino-aldosterono sistema dalyvauja daugelio inkstų ligų patogenezėje. Angiotenzinas II stimuliuoja NADPH-oksidazę, kuri skatina superoksido anijono gamybą ir sukelia endotelio disfunkciją bei kraujagyslių remodeliaciją ir neoangiogenezę [229]. Renino-angiotenzino-aldosterono sistemos aktyvacijos mechanizmai LIL metu įvairialypiai, jie priklauso nuo inkstų hemodinamikos adaptacijos, vykstančios prarandant funkcionalią inkstų masę. Kai angiotenzinas II veikia per AT₁ receptorius, jis taip pat aktyvuoja laisvųjų deguonies atmainų generaciją – inicijuojama uždegiminių mediatorių (citokinų, chemokinų, adhezijos molekulių, plazminogeno aktyvatoriaus inhibitoriaus-1) disreguliacija, o šie mechanizmai neatsiejami nuo tolimesnio endotelio disfunkcijos progresavimo, kraujagyslių remodeliacijos ir aterosklerozės gilėjimo [230]. Sisteminė ir vietinė (audinių) renino-angiotenzino-aldosterono sistemos įtaka svarbi ir aterosklerozės plokštelės stabilumui, protrombotinei būsenai, o audinių angiotenzinas II susijęs ne tik su KSH, tačiau ir su kardiomiocitų kontraktiliškumu, apoptoze,

fibroze ir chronotropija; jo veikimas parodytas pav. nr. 16. Tyrimai rodo, kad renino-aldosterono sistemos supresija teigiamai veikia KSH dinamiką, o nepakankama supresija įtakoja KSH progresavimą [231].

16 pav. Audinių angiotenzino II kardiovaskulinis poveikis



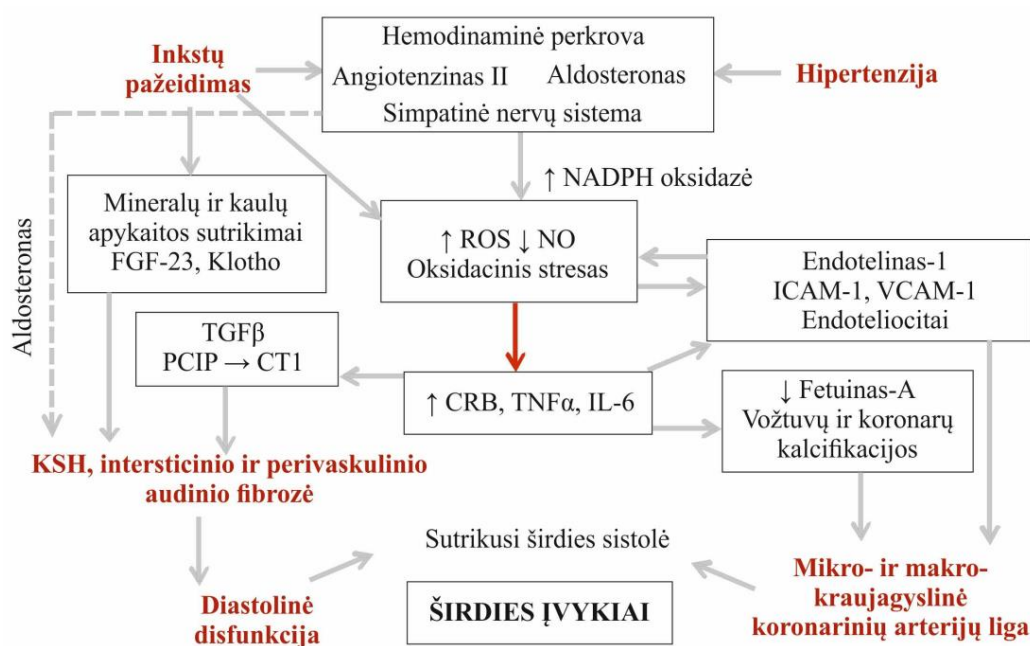
ATR - angiotenzino receptoriai (1 ir 2 tipo), FGF - fibroblastų augimo faktorius, IL-6 - interleukinas-6, MCP - monocitų chemoatrakcijos baltymas-1, PAI-1 - plazminogeno aktyvatorius-1, PDGF - trombocitų kilmės augimo faktorius, TGF α - transformuojantis augimo faktorius, VCAM - kraujagyslių sienelės adhezijos molekulė [230]

KSH hipertrofijos išsivystyme svarbūs keli mediatoriai - karboksiterminalinis propeptidas (PICP) ir kardiostrofinas-1 (CT-1) [232, 234]. CT-1 perteklius susidaro dėl sutrikusios eliminacijos inkstuose, PICP apykaita vyksta kepenyse, todėl jo padidėjimo LIL metu nepaaiškina sumažėjusi ekskrecija. PICP ir CT-1 padidėjusios koncentracijos nustatytos ir hipertenzija sergantiems asmenims su normalia inkstų veikla, ir esant sumažėjusiam GFG. Su GFG taip pat rasta endotelino-1, F2-izoprostano, TGF β ir hsCRB koreliacija [235].

Dar vienas KSH patogenezėje dalyvaujantis veiksnys – fibroblastų augimo faktorius-23 (FGF-23), kurį sekretuoja osteoblastai ir osteocitai. Šis fosfaturinis hormonas LIL metu palaiko normalią serumo fosfatų koncentraciją stimuliuodamas fosfatų ekskreciją su šlapimu ir mažindamas fosforo absorbciją žarnyne per 1,25-dihidroksivitanimo D sintezės slopinimą [236]. FGF-23 apykaitoje svarbus jo koreceptorius Klotho, kuris, kaip manoma, taip pat turi tiesioginį efektą kraujagyslių ir miokardo audiniui. Tiesa, įvertinus 2-4 stadijos LIL sergančių 444 CARE FOR HOME studijos pacientų tyrimus, tirpios Klotho formos sąsajų su kardiovaskuliniais įvykiais nebuvo rasta, kai tuo tarpu FGF-23 padidėjimas buvo susijęs su dekompenсуotu širdies nepakankamumu [237]. Kitoje panašioje didesnės apimties (3860 pacientų) studijoje koregavus duomenis pagal demografines charakteristikas, inkstų veiklą, tradicinius kardiovaskulinius rizikos veiksnius ir medikamentus, FGF-23 nepriklausomai buvo susijęs su lėtinio širdies nepakankamumo rizika - rizikos santykis buvo 2,98 (95% PI, 1,97-4,52) palyginus viršutinę su apatine FGF-23 kvartile, ir aterosklerozės sukeltais įvykiais – atitinkamai 1,76 (95% PI, 1,20-2,59) [238].

Dėl įvairių čia aprašytų faktorių LIL sergančių asmenų padidėjusi miokardo fibrozė sukelia miokardo išemiją dėl kapiliarų tankio ir koronarinio rezervo sumažėjimo. Duomenys rodo, kad ir ankstyvas inkstų pažeidimas gali būti susijęs su sutrikusia koronarine apytaka [239]. Toliau progresuojanti miokardo fibrozė turi įtaką ir diastolinės disfunkcijos išsivystymui. Širdies pažeidimo patogenezė pavaizduota pav. nr. 17.

17 pav. Širdies pažeidimo mechanizmai lėtinės inkstų ligos metu



CT-1 - kardiortrofinas-1, CRB - C reaktyvinis baltymas, FGF-23 - fibroblastų augimo faktorius-23, ICAM-1 - intraceliulinė adhezijos molekulė-1, NO - azoto oksidas, PICP - karboksiterminalinis propeptidas, ROS - reaktyvios deguonies atmainos, TGF β - tumoro augimo faktorius β , VCAM-1 - kraujagyslių sienelės adhezijos molekulė-1

4.6.5 Arterijų standumas ir jo įvertinimas

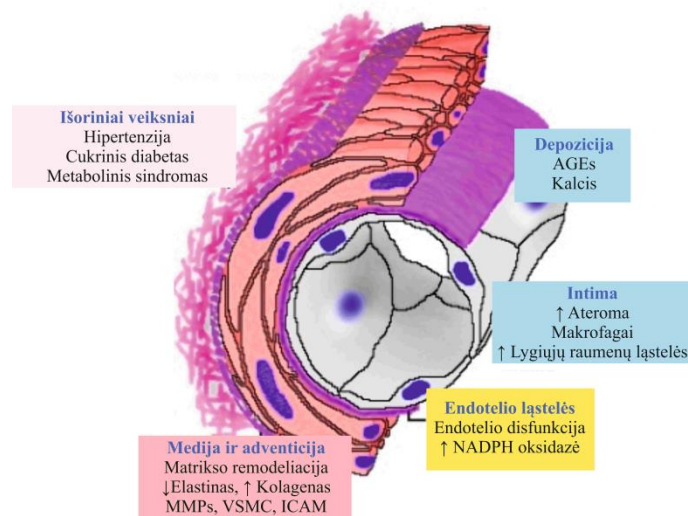
Arterijų sienelės standėja organizmui senstant. Labiausiai aprašytas šio proceso mechanizmas – arteriosklerozė. Arteriosklerozės metu mažėja elastinės arterijos sienelės savybės ir ji storėja [240]. Organizmo arterijų medyje tai vyksta heterogeniškai – distalinės raumenų arterijos neįgyja tokių pokyčių – priešingai negu aterosklerozės atveju [241].

Didelių kraujagyslių medija daugiausiai sudaryta iš lygiųjų raumenų ląstelių bei elastinių ir kolageno skaidulų. Esminiai senėjimo pokyčiai – medijos degeneracija, sukianti stambių elastinių arterijų standėjimą [242]. Užsitęsusi arterinė centrinių arterijų pulsacija sąlygoja tiesioginį poveikį

struktūrinio matrikso baltymams – kolagenui ir elastinui – ir sukelia elastino skaidulų nuovargį ir plyšimą. Senėjimas periferinių arterijų struktūrą keičia labai nežymiai - sutrinka vazomotorinė funkcija dėl endotelio pokyčių. Sustorėjęs intimos-medijos sluoksnis gali sąlygoti periferinį pasipriešinimą. Endotelio disfunkcija galima dėl sumažėjusios antioskidacinės talpos ir oksidacinio streso [243]. Taip pat kraujagyslių pokyčius sukelia pačių lygiųjų raumenų ląstelių adhezijos molekulių ekspresija [244].

Fizikines arterijų savybes taip pat įtakoja galutinių glikozilinimo produktų ir kalcio kaupimasis [245]. Kalcio atsidėjimas taip pat priklauso nuo amžiaus, o LIL sergančių ligonių – tai viena iš ligos komplikacijų. Kraujagyslių senėjimo veiksniai parodyti pav. nr. 18.

18 pav. Kraujagyslių senėjimo koncepcija



AGEs - galutiniai glikozilinimo produktai, ICAM - intraceliulinė adhezijos molekulė, MMPs - matrikso metaloproteazės, NADPH - nikotinamido adenino dinukleotido fosfatas, VSCM - raumenų lygiųjų raumenų ląstelės

Kraujagyslių standumui įvertinti naudojami keli neinvaziniai metodai, kurių svarbiausieji – pulsinės bangos greitis (PWV) ir augmentacijos

indeksas (AIx). PWV atspindi segmentinių arterijų elastingumą. Padidėjus arterijų standumui, padidėja PWV [246]. Širdies susitraukimai generuoja pulsinę bangą, kuri plinta išilgai į galūnes, o PWV parodo tos bangos greitį – jį galima matuoti tarp dviejų regionų, o „aukso standartu“ laikoma karotidžių-femoralinių arterijų PWV. Lengviau pamatuojamas žasto-kulkšnies arterijų PWV, tačiau jis atspindi ne tik centrinių tačiau ir periferinių kraujagyslių pokyčius [247]. Nepaisant to, abiejų šių rodiklių koreliacija gana artima [248].

PWV įtakoja kraujospūdis. Hipertenzijos metu padidėjęs arterijų sienelių įtemptumas prideda kraujagyslėms funkcinio standumo. Kraujospūdžio įtaką sumažinama paskaičiavus standumo indeksą β , tačiau jis negali būti naudojamas kaip standumo matmuo, jei skiriasi proksimalinių ir distalinių matavimo vietų kraujospūdis. Kitas nepriklausomas nuo kraujospūdžio arterijų standumo žymuo – širdies ir kulkšnies kraujagyslių indeksas (CAVI) [249]. CAVI apskaičiuojamas matuojant PWV ir adaptuojant jį pagal standumo indeksą β .

Sisteminio arterinio medžio standumą rodo AIx [250]. Arterinio spaudimo banga susideda iš pirminės spaudimo bangos, kylančios dėl kairiojo skilvelio kraujo išmetimo, ir reflektinių spaudimo bangų. Atgalinis spaudimas atsiranda dėl bangos refleksijos, kuri susidaro dėl arterinės sistemos ir mažų arteriolių rezistencijos impedansų skirtumo. Pulsinės bangos analizė išreiškiama kaip AIx, įrašius suapdimo bangą iš radialinės arterijos aplanaciniu tonometru [251]. Centrinių arterijų standumas ir periferinis reflektiškumas – svarbūs AIx determinantai. Refleksinė banga normaliomis sąlygomis kyla aortos šaknyje per diastolę ir augmentuojama koronarinėje cirkuliacijoje. Padidėjęs aortos standumas didina aortos PWV ir reflektavusi banga grįžta anksčiau – per vėlyvą sistolę, kol skilvelis dar vis išmeta kraują į apytaką – taip atsiranda reflektinė banga ant pirminės bangos. Padidėjęs centrinis sistolinis spaudimas sukelia arterijos sienelės stresą – progresuoja aterosklerozė ir kairiojo skilvelio hipertrofija dėl padidėjusio kairiojo skilvelio pokrūvio [252]. Ankstyvas bangos grįžimas taip pat sukelia centrinės diastolės spaudimo sumažėjimą, įtakodamas koronarinių arterijų sumažėjimą [253]. AIx taip pat

įtakoja kraujospūdis ir širdies ritmas – centrinį kraujospūdį didina bradikardija, kuri gali būti reikšminga atliekant matavimus [254]. Dėl to AIX koreguojamas pagal širdies susitraukimo dažnį – apskaičiuojamas AIXHR (angl. *heart rate*).

4.6.6 Arterijų standumas ir inkstų pažeidimas

Nustatyta, kad arterijų standumas padidintas pacientams su GSIL ar su 3-4 stadijos LIL, palyginus su bendra populiacija [255, 256]. Standumas taip pat susijęs su kardiovaskulinės rizikos veiksniais, tokiais kaip amžius, hipertenzija, cukrinis diabetas, dislipidemija ir rūkymas [257-59].

Mažiau ištirtos ankstyvųjų LIL stadijų sąsajos su arterijų standumu. Kawamoto studijoje dalyvavo 310 vienos bendruomenės asmenų. Nustatyta, kad aGFG susijęs su PWV ($r=-0,317$, $p<0,001$) [260]. Dar vienoje japonų studijoje tirti 1873 vyrai, kurių aGFG ≥ 60 ml/min./ $1,73$ m², o amžius 42 ± 9 m. Ši studija taip pat surado PWV koreliaciją su aGFG ($r=-0,19$, $p<0,01$) [261].

Hermans tyrė 50- 87 m, amžiaus 806 bendros populiacijos asmenis, kurių aGFG buvo 60.6 ± 11.1 ml/min./ $1,73$ m². Koregavus duomenis pagal amžių, vidutinį arterinį kraujospūdį, lytį ir gliukozės tolerancijos būklę, aGFG 5 ml/min./ $1,73$ m² sumažėjimas susijęs su žemesniu karotidžių elastingumo koeficientu β (regresijos koeficientas $\beta -0,20 \cdot 10^{-3}/\text{kPa}$, 95% PI, $-0,34 - -0,07 \cdot 10^{-3}/\text{kPa}$) ir žasto arterijos ($-0.15 \cdot 10^{-3}/\text{kPa}$; 95% CI $-0,28 - -0.03 \cdot 10^{-3}/\text{kPa}$) bei inkrementiniu karotidžių moduli (E_{inc}) ($0,02$ kPa, 95% PI, $0,0004- 0,04$ kPa). Albuminurijos sąsaja rasta tik su trumpesniu karotidžių-femoralinių arterijų tranzito laiku [262].

Mourad atliktoje studijoje dalyvavo 1290 asmenų, turinčių normalų ar padidintą arterinį kraujospūdį ir plazmos kreatinina ≤ 130 $\mu\text{mol/l}$.

Neigiamas PWV ryšys nepriklausomai nuo standartinių rizikos veiksnių ir kraujospūdžio nustatytas trečiojoje aGFG tercileje [263].

Framinghemo širdies studijoje 6,7% (171 iš 2682) tirtų asmenų turėjo lėtinę inkstų ligą ir 8,2% (479 iš 5818) – padidintą albuminuriją. Ištyrus šių pacientų duomenis, arterijų standumo ryšys su aGFG nepatvirtintas, tačiau karotidžių-femoralinių arterijų PWV buvo susijęs su albuminurija ir albumino-kreatinino santykiu šlapime [264].

Remiantis šiais tyrimais, arterijų standumo ryšys su ankstyvu inkstų pažeidimu nėra pilnai ištirtas, nes analizuojant aGFG ir arterijų standumo rodiklių pokyčius gaunami skirtingi duomenys.

4.6.7 Miego arterijų pokyčiai ir inkstų pažeidimas

Miego arterijų pokyčių nustatymas padeda įvertinti aterosklerozės subklinikinį pasireiškimą, išplitimą, ir sunkumo laipsnį, taip pat leidžia spręsti apie kardiovaskulinės rizikos dydį [266]. Seniai žinoma intimos-medijos storio (IMS) ir aterosklerotinių plokštelių asociacija su kitais širdies ir kraujagyslių rizikos veiksniais: padidėjusiu cholesterolio kiekiu, hipertenzija, cukriniu diabetu [267, 268], o prospektyvinėse studijose miego arterijų IMS patvirtintas kaip įvykių prediktorius nepriklausomai nuo kitų klasikinių rizikos veiksnių [269]. Pavyzdžiui, 0,1 mm IMT padidėjimas susijęs su 39% padidėjusia kardiovaskulinio mirštamumo rizika tarp asmenų, neturėjusių širdies ir kraujagyslių ligos anamnezės, o tarp dializuojamų pacientų - 31% [270, 271]. Žinoma, kad dėl padidėjusios ekstrarenalinės kalcifikacijos LIL pacientai turi didelę kalcio atsidėjimo riziką minkštuosiuose audiniuose.

Duomenys apie miego arterijų pokyčių ir inkstų pažeidimą nėra tolygūs, nes studijos dažniausiai mažos apimties. Pavyzdžiui, Preston nenustatė koreliacijos tarp IMS ir kitų rizikos veiksnių, ištyręs 70 LIL sergančių pacientų [272]. Kitoje panašioje studijoje Chhaged nustatė ryšius su rizikos faktoriais,

tačiau nerado IMS ryšio su aGFG, nors vėlesnėse LIL stadijose IMS pokyčiai buvo ryškesni [273]. Rigatto kohortinėje 318 LIL pacientų studijoje nustatė, kad mažesnis kreatinino klirensas neturi ryšio su plokštelių progresija – kaip tik jų augimo greitis mažiausioje kreatinino klirenso kvartilėje rastas mažiausias ($0.4 \text{ mm}^2/\text{metus}$) [275].

Briet studija įdomi tuo, kad joje inkstų veikla 95 LIL sergantiems pacientams, 141 hipertenzija sergančiam individui ir 57 normotenziniams sveikiems asmenims vertinta ne pagal aGFG, o matuotas kreatinino klirensas (naudotas žymuo ^{51}Cr -etilenediaminetetraacetatas). Pacientams su LIL nustatytas didesnis karotidžių vidinis diametras ($6,32 \pm 1,05$ vs. $5,84 \pm 0,74$ vs. $5,5 \pm 0,64 \text{ m} \times 10^{-3}$, $p < 0,001$). Karotidžių-femoralinių arterijų PWV taip pat reikšmingai buvo didesnis tarp LIL sergančių ligonių [265]

Kinijoje ištyrus didelę hipertenzija sergančių asmenų grupę (2809 pacientai) nustatyta, kad aGFG greitis buvo mažesnis grupėje, kurioje nustatas IMS sustorėjimas ar kaklo kraujagyslių aterosklerotinės plokštelės [274].

Nesant vieningų duomenų ypač ankstyvo inkstų pažeidimo stadijoje, buvo naudinga įvertinti kaklo kraujagyslių pokyčius mūsų tirtoje grupėje.

4.6.8 Inkstų pažeidimas ir periferinių arterijų liga

Periferinės arterijų ligos diagnostikai naudojamas kulkšnies-žasto indeksas (KŽI). Kraujagyslių skerspjūvio sumažėjimas $> 50\%$ sumažina KŽI $< 0,9$, ir tai laikoma ribine verte. KŽI vertė $> 1,4$ susijusi su reliatyviai neužspaudžiama kulkšnies kraujagyslių sienoje dėl medialinės (Mönchenbergo) kalcifikacijos – tokie pokyčiai stebimi dializuojamiems asmenims arba ligoniams po inksto transplantacijos [276].

Epidemiologinės studijos rodo, kad LIL yra periferinės arterijų ligos rizikos veiksnys. Pavyzdžiui, O'Hare nustatė, kad 24% vyresnių kaip 40

m. amžiaus asmenų, kurių KK < 60 ml/min./1,73 m², žasto-kulkšnies indeksas < 0,9 [277]. Panašūs rezultatai gauti ir ištyrus 136 asmenis, kurių vidutinis KK < 60 ml/min./1,73²: periferinė arterijų liga nustatyta 22% LIL pacientų, 30,6% GSIL sergančių asmenų, 14,6% inkstų transplantacijos recipientų, kai tuo tarpu kontrolinėje grupėje – vos 1,7 [278]. Kitame tyrime pademonstruotas papildomas albuminurijos efektas žasto-kulkšnies indekso sumažėjimui: esant aGFG 60 ml/min./1,73², albuminurija padidina šio rodiklio pataloginių verčių nuo 27% iki 46% [279]. Periferinės kraujotakos sutrikimų dažnis tarp LIL sergančių asmenų pavaizduotas lentelėje nr. 17.

17 lentelė. Periferinės kraujotakos sutrikimai tarp asmenų su ankstyva LIL [280-284]

Studija	Populiacija	aGFG/ KK	Paplitimas	Diagnozė
NHANES	212	<60 ml/min./1,73 ²	24%	KŽI < 0,9
CRIC	3199	<60 ml/min./1,73 ²	15,9%	KŽI < 0,9
CHS	648	LIL diagnozė	12%	KŽI < 0,9
ARIC	376	<60 ml/min./1,73 ²	8,6/ 1000 asmens metų	Klinika, KŽI < 0,9
CHS	648	LIL diagnozė	10,7/ 1000 asmens metų	Klinika

ARIC – Aterosklerozės rizikos bendruomenėse studija (angl. *Atherosclerosis Risk in Communities*), CHS – Kardiovaskulinės sveikatos studija (*CHS, Cardiovascular Health Study*), CRIC – Lėtinio inkstų nepakankamumo kohortinė studija (angl. *Chronic Renal Insufficiency Cohort Study*), NHANES – Nacionalinės sveikatos ir mitybos patikros (angl. *National Health and Nutrition Examination Survey*)

Įvertinus šiuos duomenis, galima teigti, kad LIL sąsajos su periferinės kraujotakos pakenkimu ryškios, todėl naudinga specifinius tyrimus atlikti ir populiacijoje su ankstyvu inkstų pažeidimu, norint sustabdyti aterosklerozės progresavimą.

5. TYRIMO METODOLOGIJA

5.1 Bendrieji duomenys

5.1.1 Tiriamųjų atranka ir tyrimo eiga

Atliktas kohortinis tyrimas 2010–2014 m. Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikose. Tyrimui gautas Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto pritarimas Nr. 158200-05-490-144. Gauti visų tiriamųjų raštiški sutikimai dalyvauti tyrime.

Tyrimui atlikti panaudoti duomenys 4952 asmenų, kurie 2010 m. sausio mėn. – 2014 m. liepos mėn. kreipėsi pirminės sveikatos priežiūros įstaigų siuntimu į VUL Santariškių klinikų Prevencinės kardiologijos poskyrį pagal Lietuvos didelės kardiovaskulinės rizikos pacientų atrankos ir prevencijos priemonių programą (angl. *The Lithuanian High Cardiovascular Risk primary prevention programme*).

Tyrime dalyvaujantiems asmenims buvo nustatyta didelė širdies ir kraujagyslių ligų rizika, remiantis bent vienu iš šių kriterijų: ankstyvos išeminės širdies ligos anamnezė šeimoje, arterinis kraujospūdis, cukrinis diabetas, arterijų liga, metabolinis sindromas, didelis SCORE balų skaičius ir sunki dislipidemija. Kriterijų vertės nurodytos lentelėje nr. 18. Tiriamieji privalėjo būti nesirgę sunkia širdies ir kraujagyslių patologija (miokardo infarktu, galvos smegenų kraujotakos sutrikimu, tromboze). Tiriamųjų amžius pasirinktas pagal didžiausią kardiovaskulinės rizikos pasireiškimo tikimybę – moterų 50–65 m. ir vyrų 40–55 m.

18 lentelė. Padidintos kardiovaskulinės rizikos kriterijai

Kriterijus	Rezultatas
<i>Ankstyvos išeminės širdies ligos anamnezė šeimoje</i>	Pirmos eilės giminaičiai, sirgę miokardo infarktu ar mirę staiga; vyrai ≤ 45 m., moterys ≤ 55 m.
<i>Arterinis kraujospūdis</i>	SAKS ≥ 180 mmHg ir/ar DAKS ≥ 110 mmHg ar SAKS > 16 mmHg su DAKS < 70 mmHg
<i>Cukrinis diabetas</i>	Diagnozuotas per paskutinius 6 mėn. ar patikros metu
<i>Besimptomė aterosklerozė</i>	Kaklo, šlaunies kraujagyslių, širdies vainikinių arterijų
<i>Metabolinis sindromas</i>	≥ 3 NCEP-ATP III kriterijai
<i>SCORE balų skaičius</i>	≥ 11
<i>Sunki dislipidemija</i>	Bendras cholesterolis $> 7,5$ mmol/l, MTL > 6 mmol/l

DAKS – diastolinis arterinis kraujospūdis, NCEP-ATP III - Nacionalinės cholesterolio mokymo programos Suaugusiųjų gydymo grupė III (angl. *National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III*), SAKS – sistolinis arterinis kraujospūdis, SCORE - Sisteminės koronarinės rizikos įvertinimas (angl. *Systematic Coronary Risk Evaluation*)

Visi tyrimai vienam asmeniui atlikti tą pačią dieną patalpose, kuriose palaikoma pastovi 22°C oro temperatūra. Rekomenduota atvykti nevalgius, nerūkius, negėrus alkoholio ir kofeiną turinčių gėrimų mažiausiai 12 valandų, nevartojus arterijų sienelės struktūrą ir funkciją veikiančių vaistų – (angiotenzino receptorių inhibitorių, kalcio kanalų blokatorių) - 24 val.

5.1.2 Tyrimo grupių sudarymas

Pacientai suskirstyti į grupes pagal inkstų pažeidimą, remiantis apskaičiuotu glomerulų filtracijos greičiu (aGFG) ir albuminurija. Duomenų analizei pritaikyta lėtinės inkstų ligos klasifikacija, remiantis Inkstų ligų

pasaulinių išeičių pagerinimo (angl. *Kidney Disease Improving Global Outcomes*, KDIGO) gairėmis (žr. 19 lentelę).

19 lentelė. Lėtinės inkstų ligos stadijos

LIL stadija	aGFG kategorija	aGFG aprašymas	aGFG vertė
1	G1	Padidėjęs/normalus	≥ 90
2	G2	Nedaug sumažėjęs	60-89
3	G3a	Nedaug- vidutiniškai sumažėjęs	45-59
	G3b	Vidutiniškai – daug sumažėjęs	30-44
4	G4	Daug sumažėjęs	15-29
5	G5	Inkstų nepakankamumas	<15

Pacientai suskirstyti į kategorijas pagal lėtinės inkstų ligos stadijas: G1 ≥ 90, G2 60-89, G3a 45-59, G3b 30-44, G4 15-29, G5 <15 ml/min./1,73 m² ir/ar dializė, pagal albuminuriją: albumino-kreatinino santykis A1 < 3, A2 3-30, A3 >30 mg/mmol (žr. lentelę nr. 20). Albuminurijos ir aGFG kategorijos panaudotos apskaičiuoti inkstų pažeidimo progresavimo rizikai: R1 (maža), R2 (didelė), R3 (vidutinė), R4 (didelė), R5 (labai didelė).

20 lentelė. Inkstų pažeidimo progresavimo rizika

				Albuminurijos kategorijos (albumino/kreatinino santykis)				
				A1		A2		A3
				<i>Normali arba normali didelė</i>	<i>Didelė</i>	<i>Labai didelė ir nefrozinė</i>		
				<1	1-2,9	3-29	30-199	≥200
aGFG kategorijos	G1	<i>Padidėjęs/normalus</i>	>105	R1	R2	R3	R5	
			90-104					
	G2	<i>Nedaug sumažėjęs</i>	75-89					
			60-74					
	G3a	<i>Nedaug-vidutiniškai sumažėjęs</i>	45-59	R2	R3	R4		
	G3b	<i>Vidutiniškai – daug sumažėjęs</i>	30-44	R3				
	G4	<i>Daug sumažėjęs</i>	15-29					
G5	<i>Inkstų nepakankamumas</i>	<15						

5.1.3 Kardiovaskulinės rizikos įvertinimas ir veiksnių nustatymas

Anamnezės duomenys apie kardiovaskulinės rizikos veiksnius, kitas ligas, rūkymą, gimimo svorį, vartojamus vaistus surinkti apklausiant tiriamuosius. Rūkymas buvo laikomas rizikos veiksniu, jei per dieną tiriamasis surūkydavo bent vieną cigaretę ir rūkė daugiau nei mėnesį. Fiziškai aktyviu buvo vadinamas 3 ir daugiau kartų per savaitę daugiau kaip 30 min. aktyvia fizine veikla užsiimantis asmuo. Metabolinio sindromo diagnostika atlikta remiantis NCEP-ATP III ir IDF kriterijais (žr. lentelę nr. 21).

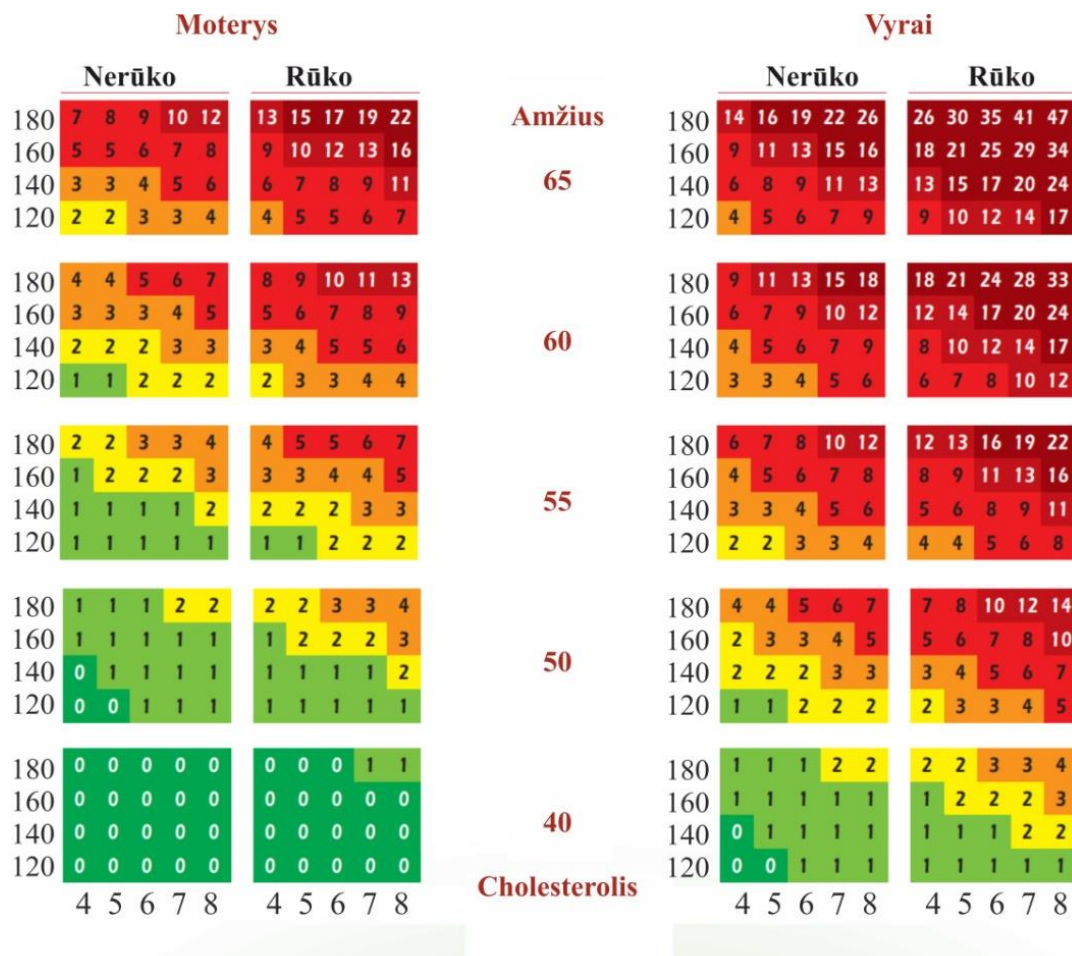
Pacientų širdies ir kraujagyslių rizika apskaičiuota remiantis SCORE skalę. Joje vertinama lytis, rūkymas, bendrojo cholesterolio koncentracija kraujyje, amžius, sistolinis kraujospūdis. SCORE nustato riziką mirti 40–65 metų asmenims dėl širdies ir kraujagyslių ligų per artimiausius 10

metų. Rizika išreiškiama procentais, skalė koduojama spalvomis (žr. pav. nr. 19). Rizika laikoma padidėjusia, jei rezultatas yra $\geq 5\%$.

21 lentelė. Tyrime naudoti metabolinio sindromo kriterijai

Pavadinimas	Kriterijai	Vertinimas
NCEP ATP III	Centrinio tipo nutukimas: juosmens apimtis ≥ 102 cm (V), ≥ 88 cm (M) Dislipidemija: TAG ≥ 1.7 mmol/L Dislipidemija: DTL-ch < 1 mmol/L (V), < 1.3 mmol/L (M) Hipertenzija: AKS $\geq 130/85$ mmHg ar antihipertenzinis gydymas Alkio glikemija $\geq 5,6$ mmol/L	≥ 3 kriterijai
IDF	Centrinio tipo nutukimas: juosmens apimtis ≥ 94 cm (V), ≥ 80 cm (M) Dislipidemija: TAG ≥ 1.7 mmol/L Dislipidemija: DTL-ch < 1 mmol/L (V), < 1.3 mmol/L (M) Hipertenzija: AKS $\geq 130/85$ mmHg Alkio glikemija $\geq 5,6$ mmol/L	Centrinio tipo nutukimas ir ≥ 2 papildomi

19 pav. Sisteminės koronarinės rizikos įvertinimo skalė



5.1.4 Antropometriniai duomenys

Visiems asmenims standartizuotu ūgio matuokliu išmatuotas ūgis, standartizuotomis ir kalibruotomis medicininėmis elektroninėmis svarstyklėmis - kūno masė. Apskaičiuotas kūno masės indeksas, remiantis formule $KMI = \text{kūno masė} / \text{ūgis}^2$, ir kūno paviršiaus plotas, remiantis DuBois and DuBois formule: $KPP = (\text{svoris}^{0,425} \times \text{ūgis}^{0,725}) \times 0,007184$. Liemens apimtis išmatuota tiriamajam nekvpuojant vidurinėje liemens linijoje tarp apatinės šonkaulių ribos ir klubakaulio sparno.

5.1.5 Arterinio kraujospūdžio matavimas

Arterinis kraujospūdis (AKS) matuotas tiriamajam pasėdėjęs 5 min., atlošus nugarą į atkaltę ir abiem kojom remiantis į grindis. Pakankamos apimties manžetę uždėjus širdies lygyje, auskultuota žasto arterijos pulsacija proksimaliau ir distaliau alkūnės duobės. Pacientai nebuvo rūkę, vartoję kofeino mažiausiai 30 min. iki matavimo. AKS automatiniu oscilometriniu prietaisu matuotas 2 sykius su 5 min. pertrauka ir išvestas jų vidurkis. Jei skirtumas rastas > 5 mmHg, matavimas pakartotas.

Arterinė hipertenzija diagnozuota, jei sistolinis kraujo spaudimas \geq 140 mmHg, diastolinis kraujo spaudimas \geq 90 mmHg arba pacientas vartojo vaistus hipertenzijai gydyti. Lentelėje nr. 22 nurodyta tyrime naudota arterinės hipertenzijos klasifikacija.

Pulsinis spaudimas (PS) paskaičiuotas iš sistolinio ir diastolinio AKS skirtumo ($PS = SAKS - DAKS$). Pagrindinis AKS (PAKS) paskaičiuotas pagal formulę $PAKS = DAKS + 1/3 (SAKS - DAKS)$.

22 lentelė. Arterinės hipertenzijos klasifikacija

Kategorija	Kraujospūdis
<i>Optimalus</i>	<120/80 mmHg
<i>Normalus</i>	120-129/80-84 mmHg
<i>Aukštas normalus</i>	130-139/85-89 mmHg
<i>I° hipertenzija</i>	140–159/90–99 mmHg
<i>II° hipertenzija</i>	160–179/100–109 mmHg
<i>III° hipertenzija</i>	\geq 180/110 mmHg

5.2 Laboratoriniai tyrimai

5.2.1 Kraujo tyrimai

Veniniame kraujyje ištirta gliukozės koncentracija plazmoje nevalgius, C reaktyviojo baltymo, natrio, kalio, šlapalo, bendrojo cholesterolio, insulino, glikozilinto hemoglobino, didelio tankio lipoproteinų cholesterolio (DTL), trigliceridų (TAG) koncentracija, koncentracija plazmoje; mažo tankio lipoproteinų (MTL) koncentracija apskaičiuota pagal Friedewald formulę. Kreatininas kraujyje matuotas izotopų diliucijos masės spektrometrijos metodu.

5.2.2 Albuminurijos tyrimas

Albuminurija apskaičiuota remiantis albumino kiekiu rytiniame šlapime (mg/l) ir albumino-kreatinino santykiu rytiniame šlapime (mg/mmol). Albuminas šlapime matuotas imunoturbimetriniu metodu, kreatininas šlapime nustatytas kinetiniu šarminiu citrato metodu. Albuminurijos norma remiantis kiekybiniu pamatavimu laikyta < 20 mg/g, albumino-kreatinino santykio norma laikyta vyrams $\geq 2,5$ mg/mmol, moterims $\geq 3,5$ mg/mmol. Tyrime naudotos albuminurijos ribos ir santykis su kitais albuminurijos šlapime matavimo metodais parodytas lentelėje nr. 23.

23 lentelė. Albuminurijos vertės matuojant įvairiais tyrimais

Albumi- nuriija	24 val. šlapimo albuminas (mg/24 val.)	Albuminas naktiniame šlapime (µg/min.)	Vienkartinis mėginys			
			Albuminas (mg/l)	Lytis	Albumino- kreatinino santykis	
					mg/mmol	mg/g
<i>Norma</i>	<15	<10	<10	V	<1,25	<10
				M	<1,75	<15
<i>Nedaug padidėjusi</i>	15–29	10-19	10-19	V	1,25-2,49	10-19
				M	1,75-3,49	15-29
<i>Daug padidėjusi</i>	30–299	20-199	20-199	V	2,5-24,9	20- 199
				M	3,5-34,9	30- 299
<i>Labai daug padidėjusi</i>	≥ 300	≥200	≥200	V	≥25	≥200
				M	≥35	≥300

5.2.3 Glomerulų filtracijos greičio apskaičiavimas

Glomerulų filtracijos greitis (GFG) apskaičiuotas pagal šias formules: Cockcroft-Gault, MDRD (Dietos modifikacijos sergant inkstų liga, angl. *Modification of Diet in Renal Disease*), ir CKD-EPI (Lėtinės inkstų ligos epidemiologinis bendradarbiavimas, angl. *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*). Apskaičiavimo formulės parodytos lentelėje nr. 24.

24 lentelė. Glomerulų filtracijos greičio apskaičiavimo formulės

Formulė	Lytis	Serumo kreatininas ($\mu\text{mol/l}$)	aGFG (ml/min./1,72 m ²)
<i>Cockcroft-Gault</i>	Moterys	Nesvarbu	$((140 - \text{amžius}) \times \text{svoris} / \text{Kr}) \times 0,85$
	Vyrai	Nesvarbu	$(140 - \text{amžius}) \times \text{svoris} / \text{Kr}$
<i>MDRD</i>	Moterys	Nesvarbu	$175 \times (\text{Kr} / 88,4)^{-1,154} \times \text{amžius}^{-0,203} \times 0,742$
	Vyrai	Nesvarbu	$175 \times (\text{Kr} / 88,4)^{-1,154} \times \text{amžius}^{-0,203}$
<i>CKD-EPI</i>	Moterys	≤ 62	$144 \times (\text{Kr} / 88,4/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{amžius}}$
	Moterys	>62	$144 \times (\text{Kr} / 88,4/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{amžius}}$
	Vyrai	≤ 80	$141 \times (\text{Kr} / 88,4/0,7)^{-0,411} \times (0,993)^{\text{amžius}}$
	Vyrai	>80	$141 \times (\text{Kr} / 88,4/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{amžius}}$

5.3 Instrumentiniai tyrimai

5.3.1 Širdies echoskopinis tyrimas

Tyrimai atlikti aparatu *General Electric Vivid 4*. Širdies ertmių dydžiai, sienelių storis, išstūmimo frakcija, vožtuvų funkcija (regurgitacija) ir kiti rodikliai buvo vertinami taikant standartines metodikas bei kriterijus. Žinant, kad LIL susijusi su kairiojo skilvelio hipertrofija ir diastoline disfunkcija, vertinti šie du širdies pažeidimo atvejai.

Kairiojo skilvelio matuoti rodikliai pavaizduoti lentelėje nr. 25.

25 lentelė. Tyrime vertinti kardioechoskopijos kairiojo skilvelio hipertrofijos įvertinimo parametrai, išvestiniai dydžiai ir jų normos

Rodiklis	Norma	Pokytis			Apskaičiavimas
		Lengvo laipsnio	Vidutinio laipsnio	Didelio laipsnio	
<i>Tarpskilvelinės pertvaros storis diastolėje (cm), TSPd</i>	M 0,6-0,9	1,0-1,2	1,3-1,5	≥1,6	
	V 0,6-1,0	1,1-1,3	1,4-1,6	≥1,7	
<i>Kairiojo skilvelio diastolinis diametras (cm), KSdd</i>	M 3,9-5,3	5,4-5,7	5,8-6,1	≥6,2	
	V 4,2-5,9	6,0-6,3	6,4-6,8	≥6,9	
<i>Kairiojo skilvelio užpakalinės sienelės storis diastolėje (cm), KSUSd</i>	M 0,6-0,9	1,0-1,2	1,3-1,5	≥1,6	
	V 0,6-1,0	1,1-1,3	1,4-1,6	≥1,7	
<i>Santykinis sienelių storis (cm), SSS</i>	M 0,22-0,42	0,43-0,47	0,48-0,52	≥0,53	TSPd +
	V 0,24-0,42	0,43-0,46	0,47-0,51	≥0,52	KSUSd / KSdd
<i>Miokardo masės indeksas (g/m²), MMI</i>	M 43-95	96-108	109-121	≥122	0,8 × (1,04
	V 49-115	116-131	132-148	≥149	[KSdd+TSPd +KSUSd) ³ – (KSdd) ³] + 0,6/kūno paviršiaus plotas
<i>Kairiojo skilvelio indeksas, KSI(cm/m²)</i>	M 2,4-3,2	3,3-3,4	3,5-3,7	≥3,8	KSdd/ kūno paviršiaus plotas
	V 2,2-3,1	3,2-3,4	3,5-3,6	≥3,7	
<i>Kylančioji aorta (cm)</i>	≤3,8	>3,8			

Vertinant diastolinę funkciją, matuoti šie kairiojo skilvelio diastolinio prisipildymo rodikliai:

E – didžiausias ankstyvojo diastolinio prisipildymo greitis (m/s)

A – didžiausias tėkmės greitis prieširdžių susitraukimo metu (m/s)

E/A santykis - normali ankstyvoji tėkmė yra didesnio greičio ir tūrio, palyginti su antrąja tėkmės dalimi, kuri atspindi prieširdžio sistolę, todėl normalus $E/A > 1$

E' med - dviburio vožtuvo žiedo medialinės pusės judėjimo greičio banga diastolėje (norma 0,10–0,14 cm/s)

E' lat - dviburio vožtuvo žiedo lateralinės pusės judėjimo greičio banga diastolėje (cm/s)

A' med - dviburio vožtuvo žiedo medialinės pusės judėjimo banga prieširdžių kontrakcijos metu (cm/s)

A' lat - dviburio vožtuvo žiedo lateralinės pusės judėjimo banga prieširdžių kontrakcijos metu (cm/s)

E/E' lat, E/E' med santykiai - kai $E/E' \leq 8$, kairiojo skilvelio prisipildymo spaudimas yra normalus, jei $E/E' \geq 15$ – galima įtarti labai padidėjusį kairiojo skilvelio prisipildymo spaudimą

DT – deceleracijos laikas (ms), norma 160-200 ms

IVRT – izovoliometrinis relaksacijos laikas, norma 100-150 ms

PPKS - pleištinis plaučių kapiliarų spaudimas, paskaičiuotas pagal *Nagueh* formulę $PPKS = 1.24 * (E/e') + 1.9$, kai $E' = (E'lat + E'med) / 2$

Tyrimė naudota echokardiografinė diastolinės disfunkcijos (DD) klasifikacija parodyta lentelėje nr. 26.

26 lentelė. Echokardiografinė diastolinės disfunkcijos (DD) klasifikacija

Laipsnis	Rodiklis	Pokytis
<i>Normali funkcija</i>	E/A	1,0-1,5
	Deceleracijos laikas	> 160 ms
<i>Sutrikusi relaksacija/ I laipsnio DD</i>	E/A	< 1,0
	Deceleracijos laikas	> 200 ms
<i>Pseudonormali/ II laipsnio</i>	E/A	0,8-1,5
	Deceleracijos laikas	160-200 ms
<i>Grįžtama restrikcija/ III laipsnio</i>	E/A	$\geq 2,0$
	Deceleracijos laikas	< 160 ms
<i>Fiksuota restrikcija/ III laipsnio</i>	E/A	$\geq 2,0$
	Deceleracijos laikas	< 160 ms

5.3.2 Arterijų standumo tyrimai

Arterijų standumas buvo matuojamas apskaičiuojant pulsinės bangos greitį (PWV) ir augmentacijos indeksą (AIx) aplanaciniu tonometru *Sphygmocor v. 8,0*, matuojant širdies kulkšnies indeksą (CAVI) aparatu *VaSera VS 1000*.

PWV matavimui naudotos stipininė ir miego bei šlaunies ir miego arterijos. Pulsacijos apčiuoptos arčiausiai kūno paviršiaus riešo, kaklo ir kirkšnies srityse, o atstumai tarp matavimo taškų išmatuoti centimetrine juoste. Registravus miego arterijos ir stipininės ar šlaunies arterijos pulsines kreives, automatiškai apskaičiuoti žasto-miego arterijos ir šlaunies (aortos) - miego arterijos PWV. PWV norma laikyta < 10 m/s.

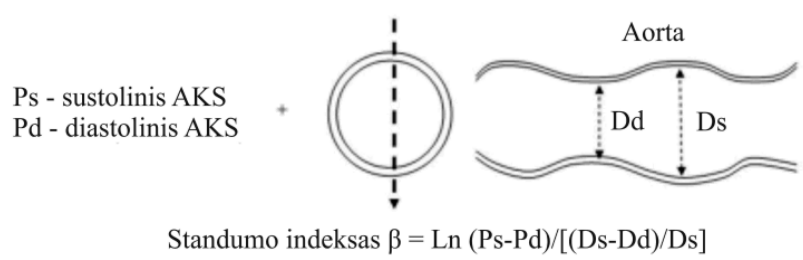
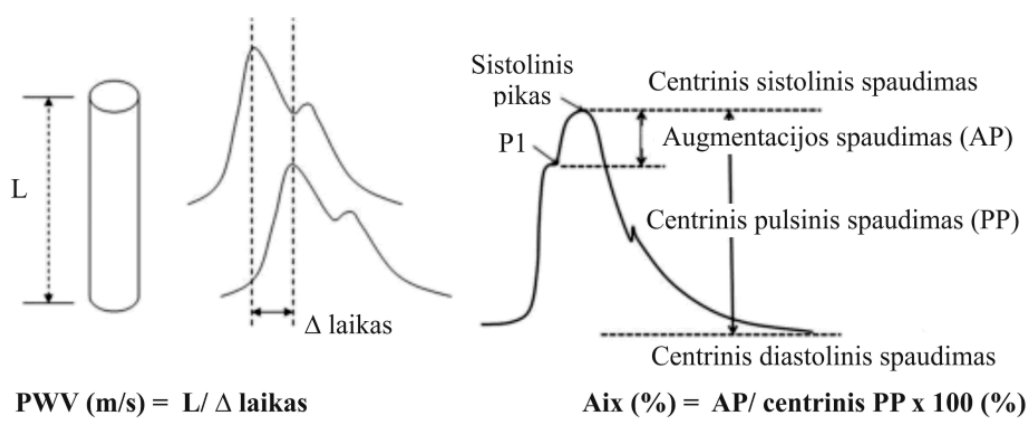
Iš stipininės arterijos PWV analizės apskaičiuota kylančiosios aortos kalibruotą centrinę kraujo spaudimo bangos forma, AIx, širdies susitraukimų dažnis, aortos (centrinį) vidutinį arterinį kraujo spaudimą (VAKS), pulsinį spaudimą (PS), centrinį sistolinį ir diastolinį spaudimas (žr.

pav. nr. 20). AIX buvo automatiškai normalizuojamas 75 k/min. širdies susitraukimo dažniui (AIXHR). Aix normos pagal amžiaus grupes pavaizduotos lentelėje nr. 27. AixHR75 gautas nuo originalios Aix reikšmės atėmus po 4,8% už kiekvieną pulso dešimtį, viršijančią 75 k./min.

27 lentelė. Aix normos pagal amžiaus grupes

Amžius	Vidurkis	Žemiausias	Aukščiausias
		5% PI	5% PI
20	-4,76	-23,27	16,87
30	3,03	-15,57	24,57
40	10,73	-7,87	32,27
50	18,43	-0,17	39,97
60	26,13	7,53	47,67
70	33,83	15,23	55,37
80	41,53	22,93	63,07

20 pav. Arterijų standumo rodiklių apskaičiavimas



CAVI matuotas tiriamajam pagulėjus 10 min., kojas ir rankas padėjus ant pagalvėlių. Ant abiejų žastų ir abiejų kulkšnių uždedamos manžetės su pletizmografiniais jutikliais, EKG elektrodai uždedami ant abiejų riešų, fonokardiogramos daviklis – ant dešinės krūtinkaulio pusės antrojo tarpšonkaulinio tarpo lygyje. Apskaičiuojami du pagrindiniai parametrai - arterijų standumo parametras β ir CAVI pagal formulę $CAVI = a\{(2\rho/\Delta P) \ln (SKS/DKS) PBG^2\} + b$, kur ΔP – skirtumas tarp SAKS ir DAKS, ρ – kraujo klampumas; a ir b yra konstantos, prilygstančios aortos PWV. CAVI norma laikyta $< 8,0$, saikingais padidėjusiu – $8,0-9,0$, pakitusiu $> 9,0$.

5.3.3 Miego arterijų tyrimas

Miego arterijos tirtos didelės skiriamosios gebos ultragarsiniu aparatu, turinčiu automatinę sienelės suradimo sistemą, *ART Lab. The arterial Analyzer*. Tiriamajam 10-15 min. pagulėjus ramybėje ant nugaros daviklis dedamas ant ištempto kaklo ir randamas optimalus miego arterijos vaizdas. Ligoniumi, gulinčiam ant nugaros atlošta ir nedaug pasukta galva į priešingą pusę tiriamajai, dvimačiu režimu skersiniame pjūvyje 7,5 MHz linijiniu davikliu buvo apžiūrima bendroji miego arterija (BMA), jos bifurkacija, vidinė (VMA) ir išorinė (IMA) miego arterijos, ieškoma aterosklerozinių plokštelių.

Vėliau BMA buvo tiriama skersiniame pjūvyje dvimačiu režimu, kuo proksimaliau miego arterijos bifurkacijos. Užfiksavus tinkamą išilginį BMA vaizdą, ranka nustačius matavimų vietą ir arterijos centrą, tolimesnėje nuo daviklio sienelėje ne trumpesnėje negu 15 mm atkarpoje matuojamas IMS. Programa automatiškai registruoja du rodiklius: kraujagyslės skersmenį milimetrais (mm) ir IMS mikrometrais (μm). Ekrane iš karto pateikiami šešių matavimų, atitinkančių 6 širdies ciklus ir 1 kvėpavimo ciklą, rezultatai, jų vidurkis ir standartinis nuokrypis, pagal kurį nusprendžiama, ar matavimai tiksūs.

Tiriamiesiems nustatyti šie parametrai:

Dešinėsios BMA sistolinis ir diastolinis diametrai (mm)

Kairiosios BMA sistolinis ir diastolinis diametrai (mm)

Dešinėsios BMA išsitempimas (mm)

Kairiosios BMA išsitempimas (mm)

Dešinėsios BMA intimos-medijos storis (μm)

Kairiosios BMA intimos-medijos storis (μm)

Dešinėsios BMA standumas (mm)

Kairiosios BMA standumas (mm)

Dešinėsios ir kairiosios BMA, VMA, IMA plokštelės

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.

5.3.4 Periferinės kraujotakos įvertinimas

Tiriamiesiems nustatytas kulkšnies-žasto indeksas (KŽI). Ligonis paguldomas ant nugaros, leidžiama pailsėti 5 minutes. Uždedama manžetė apatiniame blauzdos trečdalyje virš kulkšnelių. Doplerio daviklis uždedamas nugarinės pėdos arterijos projekcijoje. Suradus arterinei kraujotakai būdingą ūžesį, pripučiama manžetė, kol išnyksta kraujotakos garsas. Išleidžiant orą fiksuojama spaudimo reikšmė, kuriai esant vėl atsiranda arterinės kraujotakos garsas. Atlikus tris matavimus, išvedamas vidurkis. Identiškai matuojamas užpakalinės blauzdos arterijos vidutinis spaudimas. Pasirenkamas aukštesnis spaudimo rodiklis.

Toliau atliekamas žasto arterijos SAKS. Manžetė uždedama žasto apatinio-vidurinio trečdalia riboje, o doplerio daviklis dedamas alkūnės duobėje. Fiksavus žasto arterijos pulsaciją, pripučiama manžetė, kol išnyksta

pulsacija. Išleidžiant orą, dopleriu nustatomas sistolinis žasto arterijos spaudimas. Tyrimas kartojamas tris kartus, paskaičiuojamas SAKS vidurkis.

Suskaičiavus užpakalinės blauzdos ir nugarinės pėdos arterijų ir žasto arterijos spaudimų vidurkių santykius, KŽI pasirenkama didesnė gauta reikšmė. Ligoniams, kuriems KŽI nustatytas $> 1,4$, pokyčiai vertinti kaip pseudopozityvūs dėl medijos sklerozės.

5.4 Statistinės analizės metodai

Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant sertifikuotą statistinių skaičiavimų sistemą R 2.15.1. Naudoti aprašomosios ir analitinės statistikos metodai. Kiekybiniais kintamiesiems aprašomoji statistika pateikiama aritmetiniu vidurkiu, standartiniu nuokrypiu ir minimalia bei maksimalia reikšmėmis, kokybiniais – absoliutaus skaičiaus ir procentinės dalies pavidalu. To paties kiekybinio požymio vidurkiams palyginti dviejose grupėse, kai požymis pasiskirstęs pagal normalųjį dėsnį, naudotas Stjudento t -testas. Dviem nepriklausomoms imtims palyginti, netenkinant normalumo prielaidos, naudotas neparametrinis Mano–Vitnio–Vilkoksono testas. Kiekybinių kintamųjų pasiskirstymui pagal normalųjį skirstinį nustatyti buvo naudojamos histogramos, o atitinkamai statistinei hipotezei tikrinti naudojamas Kolmogorovo–Smirnovio kriterijus. Kiekybinio kintamojo vidurkiams palyginti iš karto keliose grupėse naudojama vienfaktorinė arba dvifaktorinė dispersinė analizė. Dviejų kategorinių (kokybinių) kintamųjų nepriklausomumo hipotezei tikrinti naudotas χ^2 (chi kvadrato) požymių nepriklausomumo arba tikslusis Fišerio testas (2x2 dydžio dažnių lentelių atveju). Koreliacija vertinta kaip silpna ($r < 0,3$), vidutinė ($0,3 \leq r \leq 0,7$), stipri ($r > 0,7$). Hipotezėms tikrinti ir sąsajų statistiniam patikimumui nustatyti pasirinktas reikšmingumo lygmuo $\alpha = 0,05$. Nepriklausomas kintamasis buvo įtraukiamas į regresijos lygtį, jei jo p -reikšmė neviršijo 0,05. Visur pateikiamos dvipusės p reikšmės.

6. REZULTATAI

6.1 Bendrosios tiriamųjų charakteristikos ir rizikos veiksnių paplitimas

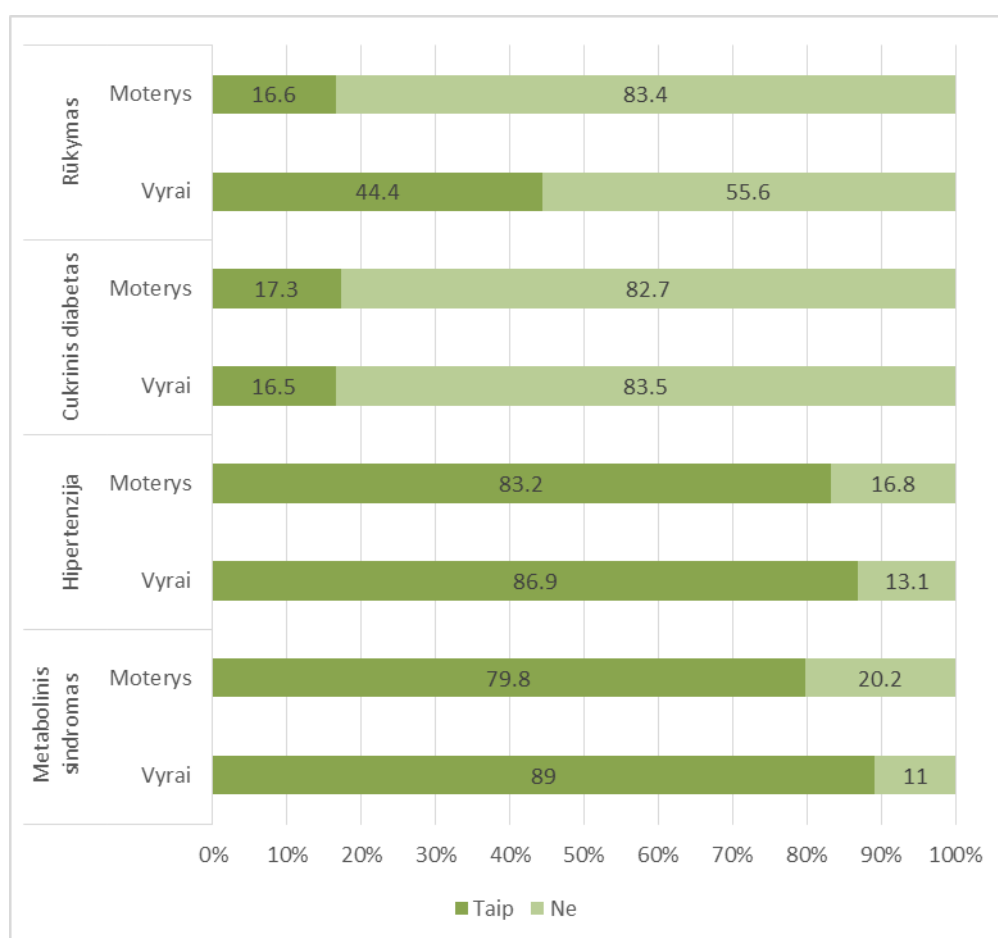
Į galutinę analizę pateko 4951 asmuo – 3025 (61,4%) moterys ir 1926 vyrai (38,9%). Moterų ir vyrų amžiaus vidurkis skyrėsi dėl skirtingų įtraukimo kriterijų – vyrų 57,6, moterų 48,3. Demografinių rodiklių ir rizikos veiksnių pasiskirstymas tarp lyčių parodytas lentelėje nr. 28.

28 lentelė. Demografinių rodiklių ir rizikos veiksnių pasiskirstymas tarp lyčių

	Moterys	Vyrai	p reikšmė
<i>Demografiniai duomenys</i>			
<i>Tiriamųjų skaičius</i>	3025	1926	
<i>Amžius</i>	57,6±4,2	48,3±4,3	
<i>Rizikos veiksniai</i>			
<i>Rūkymas (%)</i>	16,6	44,4	0,001
<i>KMI (kg/m²)</i>	31,3±4,2	31,3±5,1	0,352
<i>Mažas fizinis aktyvumas (%)</i>	86,5	87,5	0,065
<i>Šeimos anamnezė (%)</i>	34,1	32,5	0,048
<i>Metabolinis sindromas (%)</i>	79,8	89	0,002
<i>Cukrinis diabetas (%)</i>	17,3	16,5	0,060
<i>Hipertenzija (%)</i>	83,2	86,9	0,023
<i>Naujagimio kūno masė (g)</i>	3167,4±967,5	3601,8±971,8	0,002
<i>ŠSD (k./min.)</i>	70,2±11,8	69,2±11,6	0,078
<i>Arterinis kraujospūdis</i>			
<i>SAKS (mmHg)</i>	155,5±23,0	156,9±21,7	0,04
<i>DAKS (mmHg)</i>	94,1±11,6	99,1±12,5	0,001
<i>VAKS (mmHg)</i>	114,6±14,6	118,4±14,9	0,001
<i>PAKS (mmHg)</i>	61,4±15,6	57,8±13,5	0,001

Vertinant pagrindinius rizikos veiksnius, labiausiai paplitę buvo metabolinis sindromas, hipertenzija ir rūkymas - dažnesni vyrams. Cukrinis diabetas, kūno masės indeksas, nepakankamas fizinis aktyvumas ir šeimos anamnezė tarp lyčių pasiskirstė panašiai. Rūkymo, cukrinio diabeto, hipertenzijos ir metabolinio sindromo pavaizduotas pav. nr. 21.

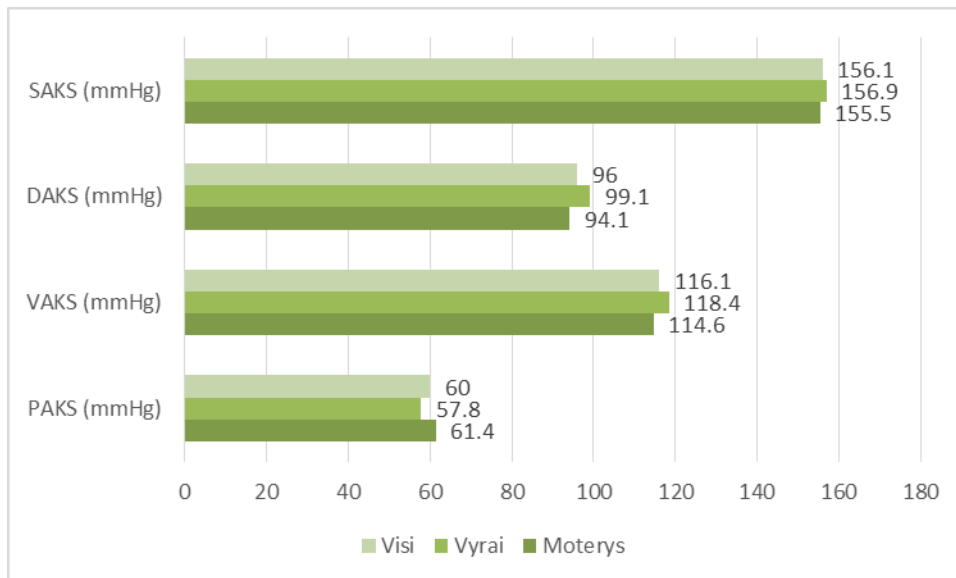
21 pav. Rūkymo, cukrinio diabeto, hipertenzijos ir metabolinio sindromo paplitimas tiriamojoje kohortoje



Širdies susitraukimų dažnis didesnis nustatytas moterims, tačiau skirtumas nebuvo patikimas. Naujagimio kūno svoris didesnis vyrų tarpe, tačiau jis nenukrypo nuo normos (inkstų ligos siejamos su neišnešiotumu ir mažesniu naujagimio svoriu). Vyrų sistolinis, diastolinis ir vidutinis arteriniai

kraujospūdziai buvo didesni, o pulsinis – mažesnis negu moterų (žr. pav. nr. 22).

22 pav. Arterinio kraujospūdzio skirtumas tiriamojoje kohortoje ir tarp lyčių



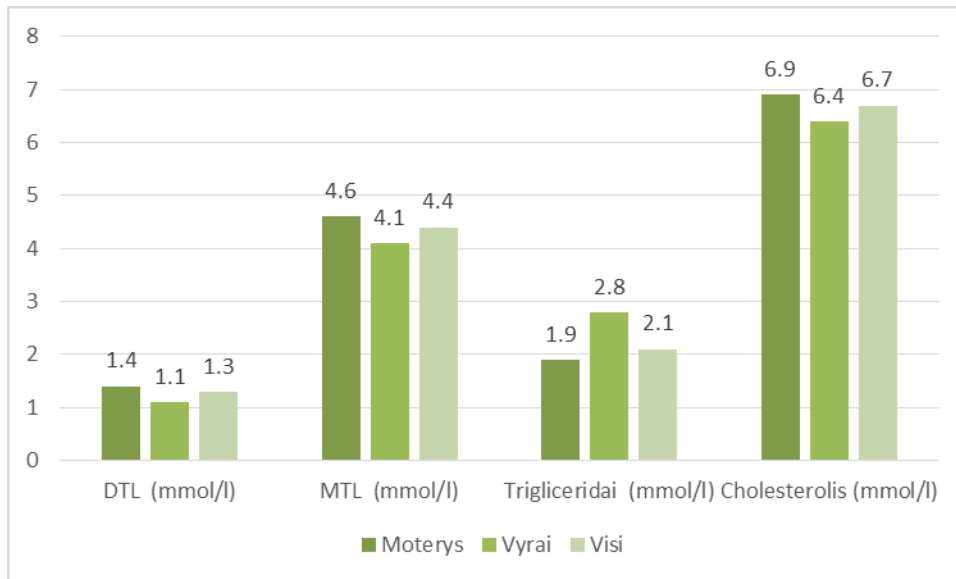
Vertinant inkstų veiklą, atliktas kreatinino kraujo serume, albumino šlapime ir kreatinino šlapime nustatymas, apskaičiuotas GFG pagal tris skirtingas formules. Kreatininas kraujo serume ir šlapime, albuminas šlapime bei albumino-kreatinino santykis buvo didesni vyrams. Visų trijų formulių vidurkiai skyrėsi tarp lyčių ir buvo didesni vyrams – Cockroft-Gault 29,2 ml./min., MDRD – 11,6 ml./min./1,73m², o CKD-EPI – 8,8 ml./min./1,73m². Šis skirtumas greičiausiai nustatytas dėl skirtingų amžiaus grupių vyrų ir moterų tarpe, nes GFG – nuo amžiaus priklausomas parametras. Detalus inkstų, lipidų ir kitų kraujo rodiklių pasiskirstymas tarp lyčių parodytas lentelėje nr. 29.

29 lentelė. Inkstų, lipidų ir kitų kraujo rodiklių pasiskirstymas tarp lyčių

	Moterys	Vyrai	p reikšmė
<i>Inkstų rodikliai</i>			
<i>Kreatininas serume (μmol/l)</i>	64,8±9,8	77,7±12,4	0,001
<i>Albuminas šlapime (mg/l)</i>	11,6±41,1	18,3±48,8	0,001
<i>Kreatininas šlapime (μmol/l)</i>	9176,4±4782,8	13695,0±5984,0	0,001
<i>AKrS (mg/mmol)</i>	1,3±5,3	1,5±6,0	0,368
<i>aGFG CG (ml/min.)</i>	90,8±20,0	120,0±23,7	0,001
<i>aGFG MDRD (ml/min.,1,73m²)</i>	83,2±11,2	94,8±14,5	0,001
<i>aGFG CKD-EPI (ml/min.,1,73m²)</i>	90,2±10,1	99,0±10,8	0,001
<i>Lipidų rodikliai</i>			
<i>Cholesterolis (mmol/l)</i>	6,9±1,4	6,4±1,4	0,001
<i>Trigliceridai (mmol/l)</i>	1,9±1,4	2,8±2,8	0,001
<i>MTL (mmol/l)</i>	4,6±1,2	4,1±1,2	0,001
<i>DTL (mmol/l)</i>	1,4±0,3	1,1±0,3	0,001
<i>Kiti kraujo tyrimai</i>			
<i>CRB (mg/l)</i>	3,1±4,2	3,1±5,1	0,521
<i>Gliukozė (mmol/l)</i>	6,1±1,3	6,2±1,4	0,001
<i>Šlapalas (mmol/l)</i>	5,3±1,4	5,3±1,3	0,352
<i>Kalis (mmol/l)</i>	4,5±0,4	4,5±0,4	0,105
<i>Natris (mmol/l)</i>	140,1±2,4	139,2±2,4	0,001
<i>Glikozilintas hgb (%)</i>	6,0±0,6	6,0±0,8	0,487
<i>Insulinas (pg/ml)</i>	84,9±61,0	101,4±65,0	0,001

Lipidų apykaitos rodikliai taip pat patikimai skyrėsi tarp lyčių: bendras cholesterolis, DTL-cholesterolis ir MTL-cholesterolis buvo didesnis moterų, trigliceridai – vyrų (žr. pav. nr. 23). Didesnė gliukozės ir insulino koncentracija serume nustatyta vyrams, natrio – moterims, kiti kraujo rodikliai tarp lyčių nesiskyrė.

23 pav. Lipidų vidurkių skirtumas tiriamojoje kohortoje ir tarp lyčių



Įvertinus šiuos pokyčius galima teigti, kad tiriamojoje kohortoje didesnis rizikos veiksnių paplitimas nustatytas vyrams, o palyginus su moterimis didesnio GFG fone nustatyta ir didesnė albuminurija.

6.2 Kraujo rodiklių ir inkstų pažeidimo analizė

Analizuojant kraujo rodiklius, pagal lytį jų vidurkiai palyginti tarp skirtingo aGFG ir albuminurijos grupių.

Moterų aGFG < 75 ml/min./1,73 m² grupėje lipidų profilyje tik DTL-cholesterolis buvo sumažintas, kiti parametrai reikšmingai nesiskyrė. CRB, gliukozė ir šlapalas šioje grupėje rasti patikimai didesni, o kalio ir natrio koncentracija buvo panaši. Albuminurijos ≥ 20 mg/l grupėje trigliceridai buvo aukštesni, didesnės CRB ir gliukozės koncentracijos (žr. lentelę nr. 30).

30 lentelė. Moterų kraujo rodiklių skirtumai aGFG ir albuminurijos grupėse

	GFG < 75 ml/min./1,73m²	GFG ≥ 75 ml/min./1,73m²	p reikšmė
<i>Cholesterolis (mmol/l)</i>	6,88±1,54	6,89±1,39	0,806
<i>Trigliceridai (mmol/l)</i>	2,07±1,94	1,94±1,47	0,177
<i>MTL (mmol/l)</i>	4,56±1,23	4,63±1,22	0,463
<i>DTL (mmol/l)</i>	1,30±0,30	1,38±0,34	0,001
<i>CRB (mg/l)</i>	3,98±6,25	3,08±3,98	0,002
<i>Gliukozė (mmol/l)</i>	6,24±1,46	6,04±1,26	0,027
<i>Šlapalas (mmol/l)</i>	6,79±2,13	5,26±1,30	0,000
<i>Kalis (mmol/l)</i>	4,57±0,45	4,52±0,44	0,219
<i>Natris (mmol/l)</i>	140,08±2,54	140,09±2,39	0,965
	Albuminas < 20 mg/l	Albuminas ≥ 20 mg/l	p reikšmė
<i>Cholesterolis (mmol/l)</i>	6,71±1,38	6,63±1,21	0,523
<i>Trigliceridai (mmol/l)</i>	2,02±1,59	2,28±1,52	0,047
<i>MTL (mmol/l)</i>	4,48±1,17	4,33±1,03	0,130
<i>DTL (mmol/l)</i>	1,29±0,28	1,26±0,31	0,122
<i>CRB (mg/l)</i>	3,17±3,38	4,62±6,28	0,000
<i>Gliukozė (mmol/l)</i>	6,18±1,27	6,78±2,28	0,000
<i>Šlapalas (mmol/l)</i>	5,02±1,02	5,19±1,68	0,708
<i>Kalis (mmol/l)</i>	4,47±0,43	4,37±0,39	0,067
<i>Natris (mmol/l)</i>	139,78±2,28	139,67±2,61	0,691

Vyrų aGFG < 75 ml/min./1,73 m² grupėje lipidogramos patikimai rodikliai nesiskyrė, o CRB, šlapalas ir kalis buvo didesni, negu aGFG ≥ 75 ml/min./1,73 m² grupėje. Palyginus albuminurijos ribą, albumino koncentracijos ≥ 20 mg/l grupėje stebėtas aukštesnis trigliceridų kiekis, didesni CRB ir gliukozė (žr. lentelę nr 31).

31 lentelė. Vyrų kraujo rodiklių skirtumai aGFG ir albuminurijos grupėse

	GFG < 75 ml/min./1,73m²	GFG ≥ 75 ml/min./1,73m²	p reikšmė
<i>Cholesterolis (mmol/l)</i>	6,32±1,56	6,42±1,41	0,573
<i>Trigliceridai (mmol/l)</i>	2,76±2,74	2,78±2,84	0,942
<i>MTL (mmol/l)</i>	4,09±1,28	4,10±1,17	0,923
<i>DTL (mmol/l)</i>	1,07±0,23	1,10±0,27	0,341
<i>CRB (mg/l)</i>	5,17±15,88	2,98±4,19	0,000
<i>Gliukozė (mmol/l)</i>	6,30±1,75	6,21±1,43	0,610
<i>Šlapalas (mmol/l)</i>	6,80±1,79	5,24±1,23	0,000
<i>Kalis (mmol/l)</i>	4,72±0,50	4,49±0,42	0,005
<i>Natris (mmol/l)</i>	139,00±3,20	139,16±2,67	0,746
	Albuminas < 20	Albuminas ≥ 20	p reikšmė
<i>Cholesterolis (mmol/l)</i>	6,29±1,33	6,47±1,55	0,074
<i>Trigliceridai (mmol/l)</i>	2,68±2,36	3,73±5,26	0,000
<i>MTL (mmol/l)</i>	4,03±1,10	3,97±1,19	0,480
<i>DTL (mmol/l)</i>	1,07±0,25	1,10±0,29	0,121
<i>CRB (mg/l)</i>	2,91±5,33	4,03±4,56	0,005

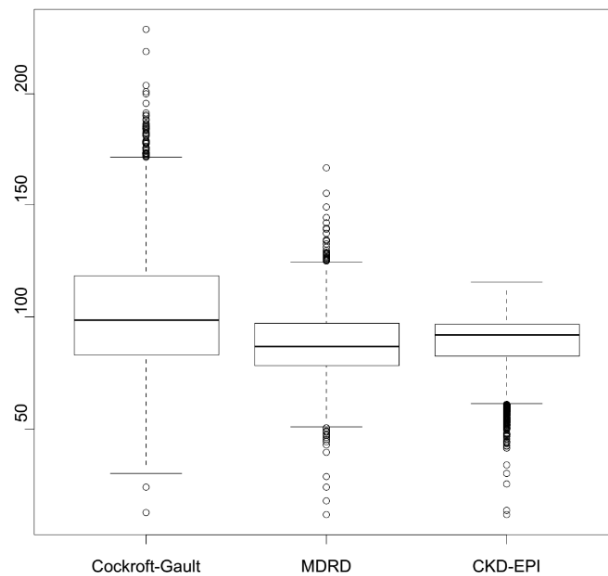
<i>Gliukozė (mmol/l)</i>	6,16±1,17	6,94±2,47	0,000
<i>Šlapalas (mmol/l)</i>	5,02±1,38	5,88±1,51	0,215
<i>Kalis (mmol/l)</i>	4,38±0,35	4,38±0,45	0,969
<i>Natris (mmol/l)</i>	138,64±2,20	138,48±2,93	0,618

Šie rezultatai rodo, kad pasirinkta ankstyvo inkstų pažeidimo atskirtis susijusi su aktyvesniu uždegiminiu procesu, gliukozės apykaitos sutrikimu ir lipidų sudėties pokyčiais.

6.3 Glomerulų filtracijos greičio apskaičiavimas remiantis skirtingomis formulėmis

Galutinė glomerulų filtracijos greičio analizė atlikta 4948 tiriamųjų. Siekiant įvertinti inkstų pažeidimo paplitimą įvairiais būdais, aGFG apskaičiuotas pagal Cockcroft-Gault, MDRD ir CKD-EPI formules. aGFG vidurkiai buvo panašūs pagal MDRD ir CKD-EPI formules, tačiau ženkliai skyrėsi pagal Cockcroft-Gault formulę: atitinkamai 87,72 ml./min./1,73 m², 88,12 ml./min./1,73 m² ir 102,15 ml/min. aGFG formulių skirtumai pavaizduoti pav. nr. 24.

24 pav. GFG skirtumai priklausomai nuo panaudotos formulės



Apskaičiuoto glomerulų filtracijos greičio kategorizacijai pritaikyta LIL klasifikacijos lentelė, papildomai atskiriant hiperfiltracijos kategoriją ($aGFG > 105 \text{ ml./min./1,73 m}^2$ ir suskaidant 2 kategoriją per vidurį: sudarytos 76-90 ir 60-75 ml./min./1,73 m^2 grupės.

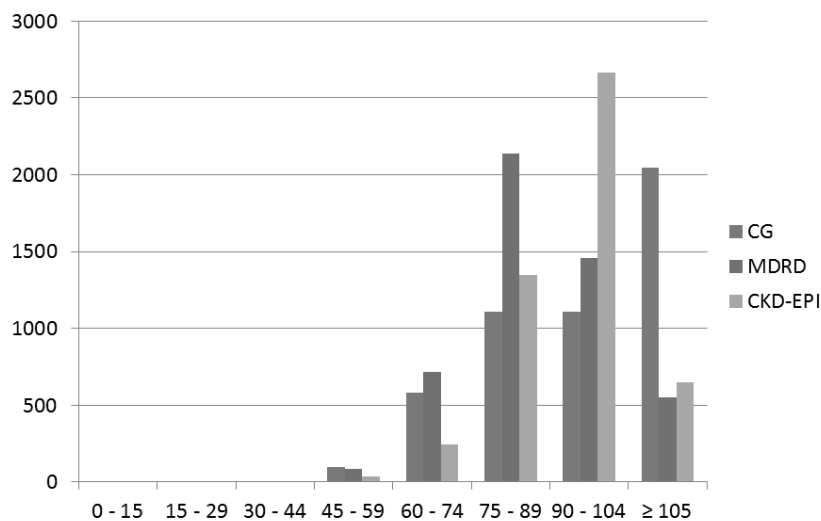
32 lentelė. GFG kategorijų dažnių pasiskirstymas pagal visas tris formules

LIL stadija	aGFG kategorija	aGFG formulės		
		CG	MDRD	CKD-EPI
1	>105	2050	550	59
	90-105	1109	1457	2834
2	76-90	1109	2138	1214
	61-75	579	719	668
3a	46-60	95	84	166
3b	31-45	4	3	10
4	16-30	1	3	2
5	0-15	1	1	2

Iš šių duomenų matyti, kad Cockroft-Gault formulė 41,4% asmenų kategorizuoja kaip hiperfiltraciją turinčius, o likusi didžioji dalis pasiskirsto tarp pirmosios ir naujai išskirtos G2 viršutinės LIL stadijos (lentelė nr. 32).

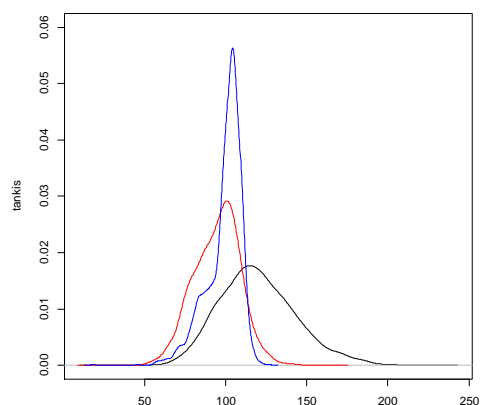
Vertinant MDRD formulę, stebimas normalinis tiriamosios kohortos pasiskirstymas. CKD-EPI formulė perkategorizuoja didžiąją dalį asmenų į pirmąją LIL stadiją: hiperfiltracijos efekto ji nesukuria, tačiau dalis antrosios stadijos asmenų perklasifikuojami į pirmąją, o antrosios – į žemesnes (žr. pav. nr. 25).

25 pav. GFG pasiskirstymas pagal LIL kategorijas

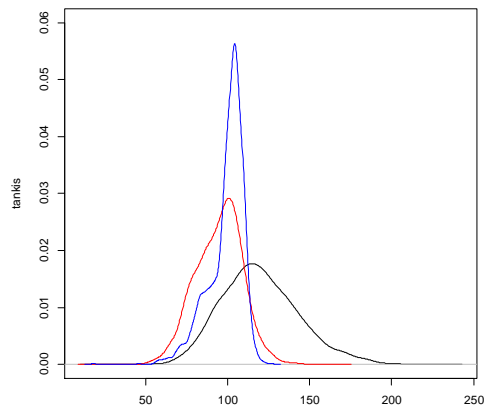


Atskirai įvertintas aGFG vyrų ir moterų tarpe. Tiriamoje kohortoje CG formulė vyrų GFG koncentruoja G1 hiperfiltracijos kategorijoje, o moterų GFG – G2 viršutinėje kategorijoje. MDRD formulėje tiek vyrų, tiek moterų pasiskirstymas tolygus. CKD-EPI ir vyrų, ir moterų GFG sutelkia G1 ne hiperfiltracijos kategorijoje. Remiantis šiais duomenimis, buvo sudarytos aGFG tankio kreivės, rodančios aGFG pasiskirstymą tiriamojoje kohortoje (pav. nr. 26).

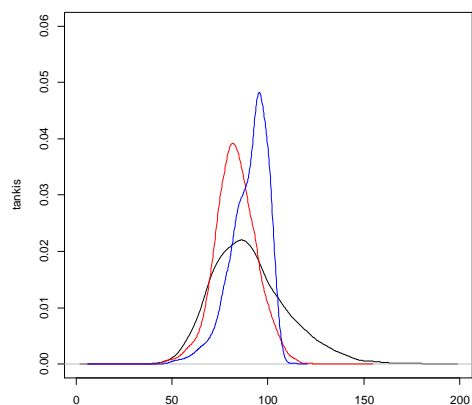
26 pav. GFG tankio kreivės



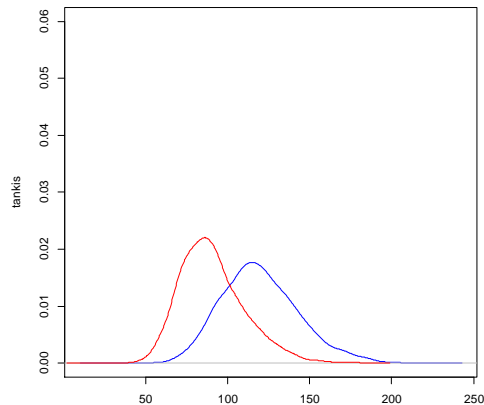
a)



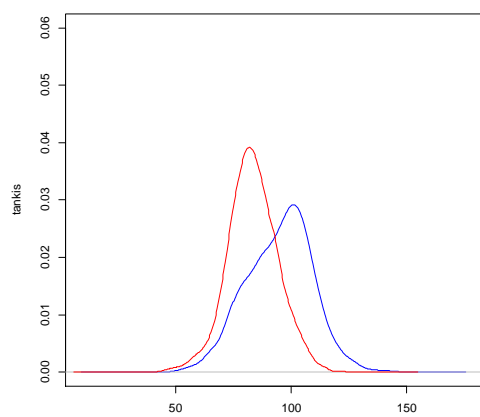
b)



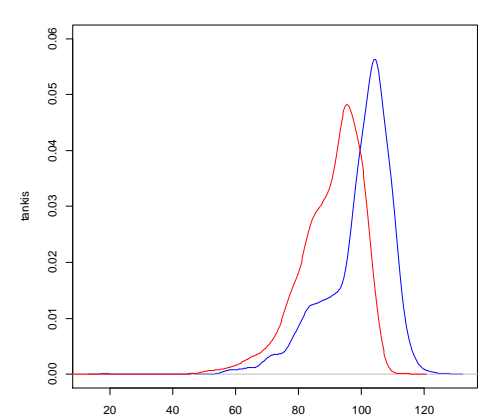
c)



d)



e)

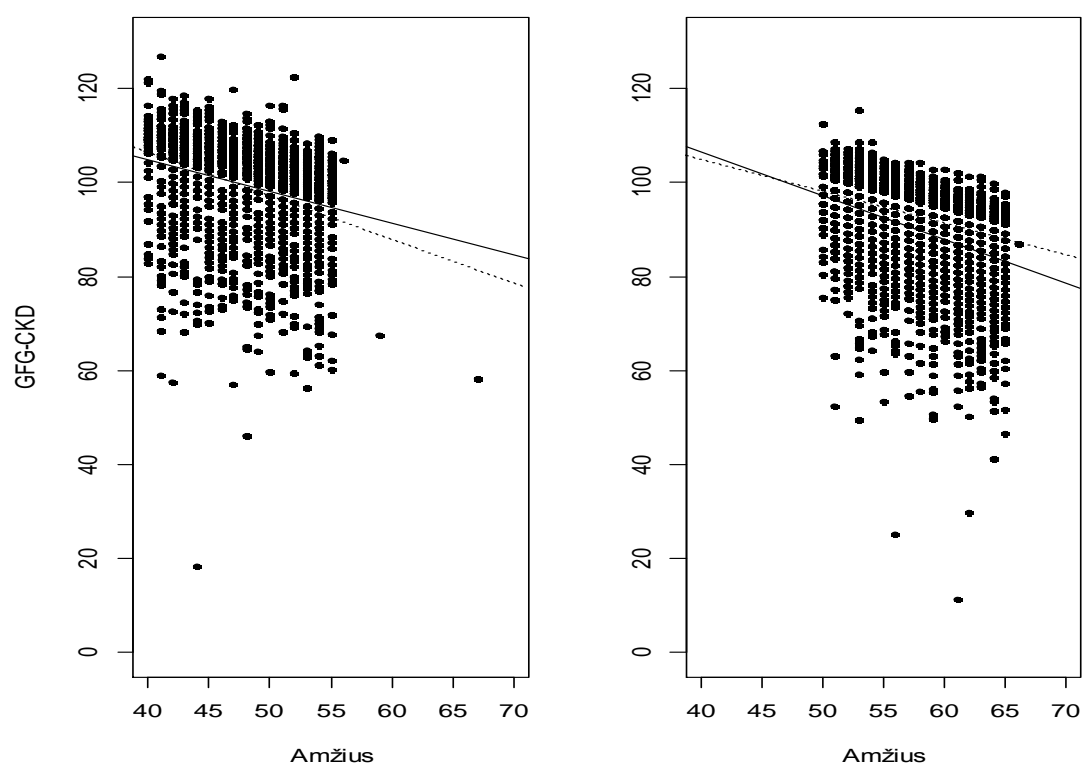


f)

a) visų trijų aGFG formulių visoje kohortoje (juoda – Cockcroft-Gault, raudona – MDRD, mėlyna – CKD-EPI), b) visų trijų aGFG formulių vyrams, c) visų trijų aGFG formulių moterims, d) Cockcroft-Gault formulės vyrams (mėlyna) ir moterims (raudona), e) MDRD formulės vyrams ir moterims, f) CKD-EPI formulės vyrams ir moterims

Vertinant aGFG priklausomybę nuo amžiaus nustatyta, kad su amžiumi aGFG mažėja, didesnis mažėjimo greitis rastas moterų tarpe. Šis kitimas, paskaičiuotas pagal CKD-EPI formulę, parodytas pav. Ant kiekvieno grafiko uždėta regresijos tiesė, kuri parodo, kiek vidutiniškai pasikeičia CKD per metus. Punktyrine linija pažymėta priešingos lyties atitinkama regresijos tiesė (pav. nr. 27).

27 pav. GFG pagal CKD-EPI kitimas priklausomai nuo lyties (k. – vyrai, deš. – moterys)



Remiantis šiais radiniais galima teigti, kad didžiausias aGFG išsibarstymas gaunamas skaičiuojant pagal Cockcroft-Gault formulę, o labiausiai vertes koncentruoja CKD-EPI formulė. Tirtroje kohortoje vyrų aGFG rastas aukštesnis, tai gali būti susiję su jaunesniu tiriamųjų vyrų amžiumi. Taip pat nustatytas aGFG mažėjimas priklausomai nuo amžiaus, didesnis kitimas būdingas moterims.

6.4 Albuminurijos paplitimas tiriamojoje kohortoje

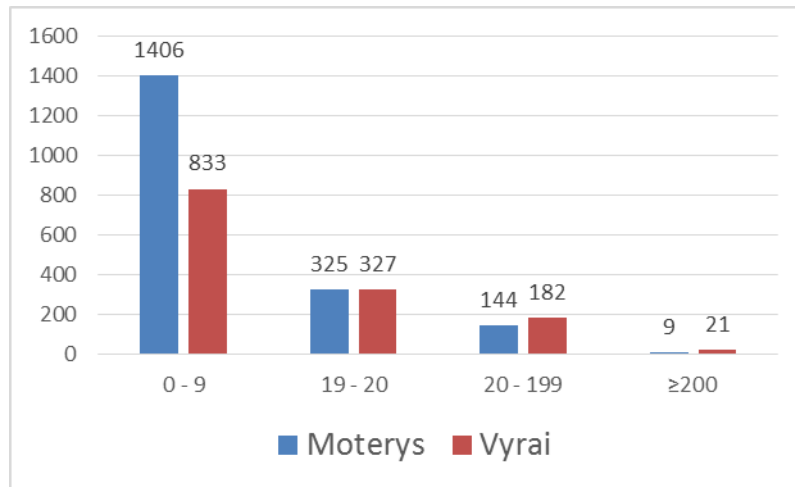
Vertinant pacientų albuminuriją, atlikti albumino rytiniame šlapime ir albumino kreatinino santykio rytiniame šlapime tyrimai. Albuminurija nustatyta 3247 asmenims – 1884 moterims (58%) ir 1363 vyrams (42%).

33 lentelė. Albumino koncentracijos šlapime pasiskirstymas tarp lyčių

Lytis	Albumino koncentracija šlapime (mg/l)			
	0-9	10-19	20-199	≥200
Moterys (%)	74,6	17,3	7,6	0,5
Vyrai (%)	61,1	24	13,4	1,5
Visi (%)	69	20,1	10	0,9

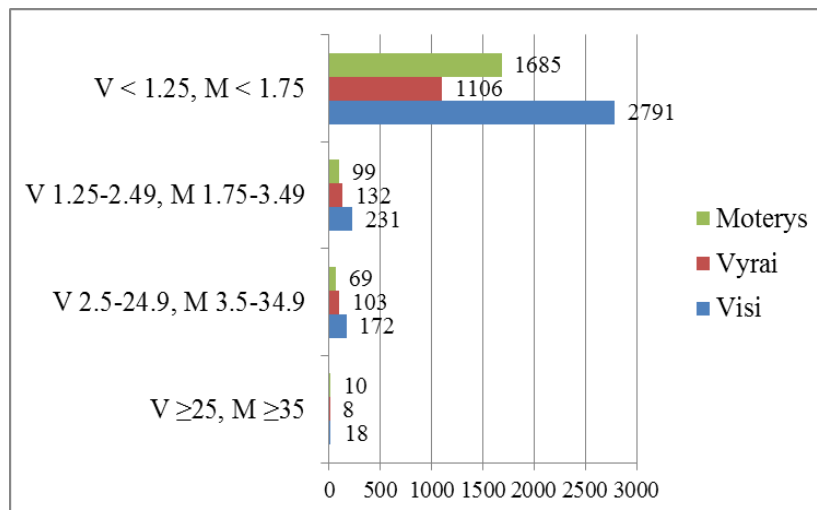
Albuminurija remiantis vien albumino koncentracija (>20 mg/l) diagnozuota 11% asmenų (iš jų 30 individų – didelė albuminurija), dar 29% tiriamųjų albumino koncentracija buvo 10-19 mg/l, o normali albuminurija nustatyta 70%. Vyrams albuminurija visose ne normos kategorijose pasireiškė dažniau negu moterims: atitinkamai 24 ir 17,3, 13,4 ir 7,6, 1,5 ir 0,5%. Albuminurijos pasiskirstymas pagal kategorijas tarp lyčių parodytas lentelėje nr. 33 ir pav. nr. 28.

28 pav. Albumino koncentracijos šlapime pasiskirstymas tarp lyčių



Albumino-kreatinino santykis nustatytas 3212 asmenų: 1863 moterų (58%) ir 1349 vyrams (42%). Daug ir labai daug padidėjusi albuminurija nustatyta 4,2% moterų ir 8,2% vyrų (bendrai 5,9%), pridėjus nedaug padidėjusią albuminuriją – atitinkamai 9,5% ir 18% (bendrai 13,1%) – žr. pav. nr. 29.

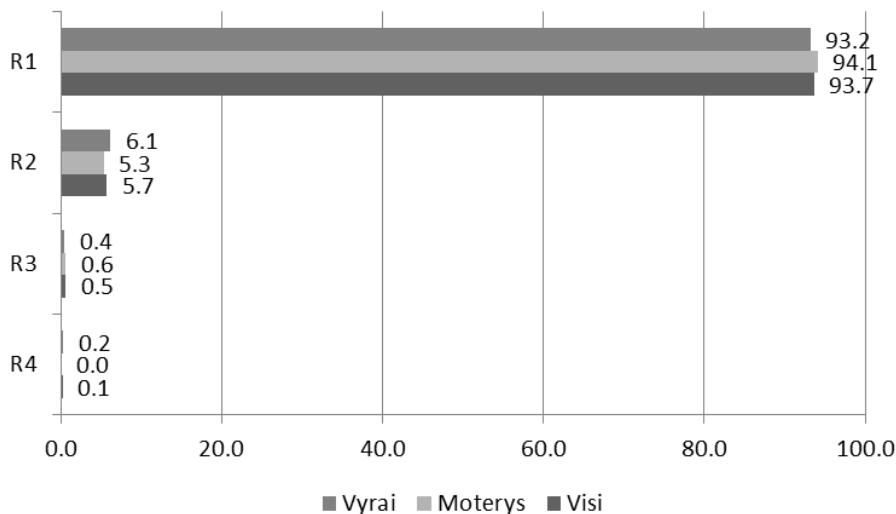
29 pav. Albumino-kreatinino santykio pasiskirstymas tarp lyčių



6.5 Tiriamųjų pasiskirstymas pagal inkstų pažeidimo progresavimo rizikos grupes

Norint įvertinti inkstų pažeidimo riziką, tiriamieji suskirstyti į rizikos grupes, remiantis KDIGO rekomendacijomis, sudarius grupes pagal albuminurijos ir aGFG kategorijas. Kategorizuoti galėjome tuos asmenis, kuriems atliktas albumino-kreatinino santykis šlapime, todėl į analizę nepateko tiriamieji, kuriems nustatytas tik aGFG. aGFG skaičiuotas remiantis CKD-EPI formule, kuri naudota sudarant rizikos skales.

30 pav. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal inkstų pažeidimo progresavimo rizikos grupes R1-R4



Apskaičiavus riziką, 93,7% tiriamųjų priskirti mažos rizikos (R1) grupei – 94,1% moterų ir 93,7% vyrų. Vidutinės rizikos grupei (R2) priskirta 5,7% asmenų: 5,3% moterų ir 6,1% vyrų, didelės (R3) – 0,5% (atitinkamai 0,6% ir 0,4%), labai didelės (R4) – 0,1 (moterų grupėje nebuvo, vyrų – 0,2%). Vyrų daugiau aptikta R2 ir R4 grupėse, o moterų – R1 ir R3 grupėse (pav. nr. 30).

34 lentelė. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal inkstų pažeidimo progresavimo riziką

aGFG kategorijos	aGFG vertė	Albumino-kreatinino santykio kategorijos		
		0-3	3,1-30	> 30
<i>Vyrai</i>				
G1	>105	364	26	1
	90-105	645	44	2
G2	75-89	211	9	1
	60-74	39	4	2
G3a	45-59	0	0	0
G3b	30-44	0	0	0
G4	15-29	0	0	0
G5	<15	0	0	0
<i>Moterys</i>				
G1	>105	22	1	0
	90-105	967	48	6
G2	75-89	635	24	1
	60-74	126	7	0
G3a	45-59	19	3	1
G3b	30-44	1	0	2
G4	15-29	0	0	0
G5<15	<15	0	0	0
<i>Visi</i>				
G1	>105	386	27	1
	90-105	1612	92	8
G2	75-89	846	33	2
	60-74	165	11	2
G3a	45-59	19	3	1
G3b	30-44	1	0	2
G4	15-29	0	0	0
G5<15	<15	0	0	0

Sudarytos tiriamos kohortos asmenų pasiskirstymas rizikos grupėse pagal subkategorijas (G1 kategorijoje išskirta hiperfiltracija, kai aGFG ≥ 105 ml/min./1,73 m², ir G2 kategorijoje – viršutinė subkategorija, kai aGFG 75-89 ml/min./1,73 m², nes šią ribą pasirinkome tiriant sąsajas su kardiovaskuline patologija (lentelė nr. 34).

6.6 Hipertenzija ir inkstų pažeidimas

Hipertenzija nustatyta 82% tiriamųjų (4057/4950) – 79,8% moterų (2412/3024) ir 85,4% vyrų (1645/1926). Hipertenzija sergančiųjų ir nesergančiųjų grupėse palyginti GFG ir albuminurija. Hipertenzija sergančių asmenų GFG pagal MDRD vidurkis mažesnis, pagal Cockcroft-Gault – didesnis, o pagal CKD-EPI formulę jis nesiskyrė. Albumino kiekis šlapime ir albumino-kreatinino santykis hipertenzija sergančių asmenų grupėje nustatytas patikimai didesnis. Išskyrus vyrų ir moterų duomenis, tik moterų albuminurija ir abiejų lyčių GFG pagal Cockcroft-Gault formulę buvo patikimai didesni sergant hipertenzija (žr. lentelę nr. 35).

35 lentelė. Hipertenzijos įtaka inkstų rodikliams

	Hipertenzija yra	Hipertenzijos nėra	p lygmuo
<i>Visi tiriamieji</i>			
<i>Albuminas (mg/l)</i>	8,8 ± 14,1	15,4 ± 47,9	0,002
<i>AKrS (mg/mmol)</i>	0,8 ± 1,5	1,5 ± 5,9	0,003
<i>CG (ml./min.)</i>	92,0 ± 22,0	104,4 ± 26,0	<0,001
<i>MDRD (ml/min./1,73m²)</i>	86,8 ± 13,3	87,9 ± 13,9	0,030

<i>CKD-EPI (ml/min./1,73m²)</i>	93,2 ± 10,8	93,7 ± 11,3	0,182
<i>Moterys</i>			
<i>Albuminas (mg/l)</i>	8,11 ± 44,5	12,4 ± 44,6	0,094
<i>AKrS (mg/mmol)</i>	0,8 ± 1,1	1,5 ± 5,8	0,061
<i>CG (ml./min.)</i>	82,8 ± 16,2	92,8 ± 20,3	<0,001
<i>MDRD (ml/min./1,73m²)</i>	83,1 ± 10,9	83,3 ± 11,2	0,743
<i>CKD-EPI (ml/min./1,73m²)</i>	90,3 ± 11,2	90,2 ± 10,2	0,800
<i>Vyrai</i>			
<i>Albuminas (mg/l)</i>	10,0 ± 17,4	18,3 ± 48,8	0,018
<i>AKrS (mg/mmol)</i>	0,8 ± 2,0	1,5 ± 6,0	0,077
<i>CG (ml./min.)</i>	112,0 ± 19,7	120,0 ± 23,7	<0,001
<i>MDRD (ml/min./1,73m²)</i>	95,0 ± 14,3	94,8 ± 14,4	0,848
<i>CKD-EPI (ml/min./1,73m²)</i>	99,4 ± 10,4	99,0 ± 10,8	0,479

Buvo tirta, kaip pagal hipertenzijos stadijas didėjantis SAKS ir DAKS įtakoja inkstų rodiklių pokyčius. Nustatyta, kad didėjant sistoliniams AKS, didėja GFG pagal Cockroft-Gault formulę, o stabilus išlieka pagal MDRD ir CKD-EPI formules; albumino šlapime ir albumino-kreatinino santykis nuosekliai didėja kiekvienoje kategorijoje. Tokie patys pokyčiai rasti ir kategorizavus diastolinį AKS (žr. lentelę nr. 36).

36 lentelė. Sistolinio ir diastolinio AKS įtaka GFG ir albuminurijai

	n	CG	MDRD	CKD-EPI	Albuminas	AKrS
SAKS						
<120	118	84,5 ± 20,8	85,9 ± 15,1	92,0 ± 11,6	6,2 ± 5,3	0,6 ± 0,4
120-129	331	91,4 ± 21,3	87,2 ± 13,3	93,4 ± 10,8	8,3 ± 10,4	0,7 ± 0,7
130-139	666	95,2 ± 22,5	87,2 ± 12,5	93,9 ± 10,3	10,0 ± 18,7	0,9 ± 2,0
140-159	1992	101,1 ± 24,3	88,0 ± 13,6	94,0 ± 11,1	13,2 ± 47,5	1,4 ± 6,9
160-179	1142	106,8 ± 26,2	88,2 ± 14,2	93,7 ± 11,3	13,8 ± 35,1	1,3 ± 3,9
≥180	697	112,3 ± 28,8	87,1 ± 14,5	92,9 ± 12,5	24,8 ± 67,1	2,4 ± 7,3
DAKS						
< 80	334	87,9 ± 22,3	85,8 ± 14,2	91,9 ± 12,1	7,8 ± 11,4	0,7 ± 0,9
80-84	462	92,4 ± 22,0	86,0 ± 12,3	92,56 ± 10,1	8,2 ± 12,1	0,8 ± 1,8
85-89	786	97,1 ± 24,3	87,1 ± 13,2	93,4 ± 10,9	10,3 ± 27,9	1,0 ± 4,4
90-99	1674	100,6 ± 23,9	87,4 ± 13,5	93,5 ± 11,1	12,7 ± 44,0	1,4 ± 6,9
100-109	1102	107,8 ± 24,8	88,7 ± 14,3	94,1 ± 11,4	17,8 ± 56,6	1,7 ± 6,3
≥110	635	117,0 ± 28,8	89,8 ± 15,1	95,1 ± 12,4	22,5 ± 53,1	2,0 ± 4,1

Nagrinėti arterinio kraujospūdžio pokyčiai skirtingose aGFG grupėse. Patikimas ryšys rastas tik vyrų diastolinio AKS, o sistolinis ir vidutinis AKS bei pulsinis spaudimas tarp grupių nesiskyrė, skirtumai parodyti lentelėje nr. 37.

37 lentelė. Arterinio kraujospūdžio pokyčiai skirtingo aGFG grupėse

	Moterys		p reikšmė
	<i>GFG < 75 ml/min./1,73m²</i>	<i>GFG ≥ 75</i>	
	(223)	<i>ml/min./1,73m²(2800)</i>	
<i>SAKS</i>	158,2 ± 25,6	155,3 ± 22,7	0,070
<i>DAKS</i>	95,0 ± 12,3	94,0 ± 11,6	0,242
<i>VAKS</i>	116,0 ± 15,8	114,5 ± 14,5	0,119
<i>PAKS</i>	63,2 ± 17,8	61,3 ± 15,4	0,069
	Vyrai		
	<i>GFG < 75 ml/min./1,73m²</i>	<i>GFG ≥ 75</i>	
	(68)	<i>ml/min./1,73m²(1857)</i>	
<i>SAKS</i>	159,5 ± 23,1	156,8 ± 21,7	0,308
<i>DAKS</i>	102,2 ± 12,6	98,9 ± 12,4	0,037
<i>VAKS</i>	121,3 ± 15,6	118,2 ± 14,8	0,095
<i>PAKS</i>	56,5 ± 14,7	57,8 ± 13,5	0,433

Ryškesni arterinio kraujospūdžio pokyčiai nustatyti skirtingose albuminurijos grupėse. Rastas patikimas visų parametų (sistolinio, diastolinio, vidutinio AKS, pulsinio spaudimo) ryšys su padidėjusia albuminurija (žr. lentelę nr. 38).

38 lentelė. Arterinio kraujospūdžio pokyčiai skirtingos albuminurijos grupėse

	Moterys		p reikšmė
	<i>Albuminas < 20 mg/l</i>	<i>Albuminas ≥ 20 mg/l (153)</i>	
	(1730)		
<i>SAKS</i>	157,1 ± 22,2	168,9 ± 29,4	<0,001
<i>DAKS</i>	94,8 ± 11,4	99,7 ± 14,1	<0,001
<i>VAKS</i>	115,6 ± 14,0	122,8 ± 18,3	<0,001
<i>PAKS</i>	62,2 ± 15,5	69,2 ± 19,8	<0,001
	Vyrai		
	<i>Albuminas < 20 mg/l</i>	<i>Albuminas ≥ 20 mg/l (202)</i>	
	(1159)		
<i>SAKS</i>	156,7 ± 21,0	170,2 ± 25,5	<0,001

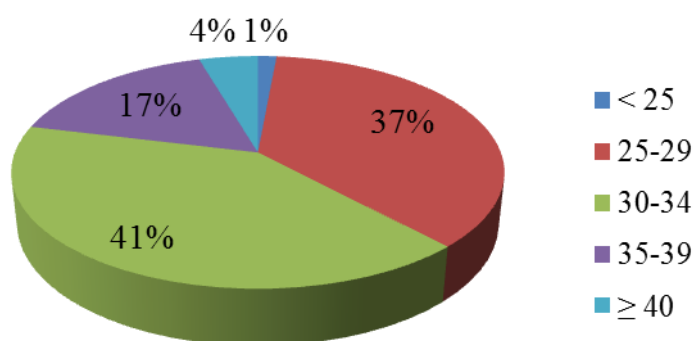
<i>DAKS</i>	99,3 ± 12,2	106,2 ± 14,0	<0,001
<i>VAKS</i>	118,4 ± 14,4	127,6 ± 17,1	<0,001
<i>PAKS</i>	57,4 ± 13,3	64,0 ± 15,9	<0,001

Vertinant šiuos radinius galima teigti, kad hipertenzijos sąsajos su albuminurija tiriamojame kohorte ryškios, o AKS padidėjimas gali prognozuoti ankstyvą inkstų pažeidimą.

6.7 Nutukimas ir inkstų veikla

Tiriant nutukimo reikšmę inkstų veiklos rodikliai buvo įvertinti skirtingo KMI grupėse, suskirsčius KMI pagal antsvorio ir nutukimo kategorijas. Daugiausiai (beveik po 40%) tiriamųjų buvo KMI 30-34 kg/m² ir 25-29 kg/m² kategorijose, 17% asmenų rasta 35-39 kg/m², 4% - didžiausio KMI ir tik 1% normalaus KMI kategorijoje (pav. nr. 31).

31 pav. Kūno masės indekso dažnis tiriamojame kohorte



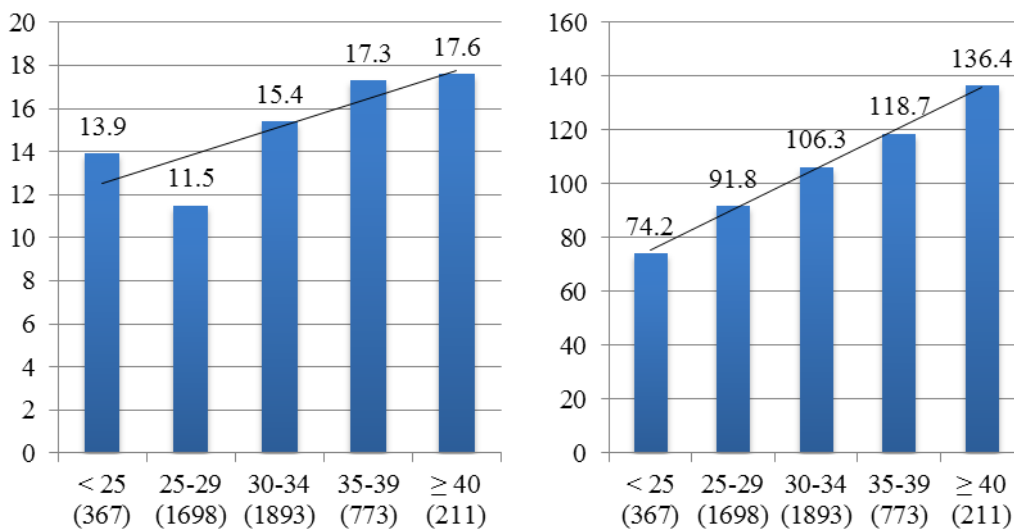
Įvertinus inkstų veiklą paaiškėjo, kad albumino šlapime didėjimas stebimas, kai KMI viršija 30 kg/m², o didžiausia reikšmė gauta maksimalaus KMI grupėje.

39 lentelė. KMI kategorijos ir inkstų veiklos rodikliai

KMI reikšmė	Pacientų skaičius	Albuminas šlapime (mg/l)	Albumino-kreatinino santykis	aGFG (Cockcroft-Gault)	aGFG (MDRD)	aGFG (CKD-EPI)
< 25	67	13,9 ± 48,7	2,0 ± 10,8	74,2 ± 14,5	87,7 ± 13,4	93,9 ± 10,8
25-29	1698	11,5 ± 32,9	1,2 ± 5,0	91,8 ± 19,4	88,1 ± 13,3	94,1 ± 10,7
30-34	1893	15,4 ± 53,4	1,5 ± 6,1	106,3 ± 22,6	87,9 ± 14,2	93,6 ± 11,5
35-39	773	17,3 ± 41,9	1,6 ± 3,6	118,7 ± 25,5	86,5 ± 14,1	92,5 ± 12,0
≥ 40	211	17,6 ± 32,4	1,6 ± 3,3	136,4 ± 26,0	88,0 ± 13,4	93,8 ± 11,3

Albumino-kreatinino santykio reikšmės visose grupėse pasiskirstė vienodai ir paradoksiškai didžiausias vidurkis stebėtas KMI < 25 kg/m² grupėje. aGFG reikšmės skyrėsi tik apskaičiuavus pagal Cockcroft-Gault formulę: didėjant KMI, patikimai didėjo aGFG. Kitų dviejų formulių (MDRD ir CKD-EPI) vidurkiai KMI grupėse nesiskyrė (lentelė nr. 39, pav. nr. 32).

32 pav. Albuminurijos (viršuje) ir aGFG pagal Cockcroft-Gault (apačioje) formulę vidurkiai skirtingose KMI grupėse



Nutukimas (KMI > 30 kg/m²) tiriamojoje kohortoje nustatytas 58,2% (2878/4944) asmenų: 56,9% (1718/3021) moterų ir 60,3% (1161/1925) vyrų.

Nutukimas visoje kohortoje buvo susijęs su didesne albuminurija, didesniu aGFG pagal Cockcroft-Gault formulę ir mažesniu pagal CKD-EPI formulę. Suskirsčius pacientus pagal lytį, moterims patikimai didesnė buvo albuminurija, didesnis albumino-kreatinino santykis ir mažesnis aGFG pagal CKD-EPI. Vyrams tik aGFG pagal CKD-EPI buvo susijęs su nutukimu (lentelė nr. 40).

40 lentelė. Inkstų parametrų analizė pagal lytį

	KMI < 30	KMI ≥ 30	P reikšmė
<i>Visi</i>			
<i>Albuminas (mg/l)</i>	11,8 ± 35,1	16,1 ± 49,3	0,009
<i>AKrS (mg/mmol)</i>	1,3 ± 6,0	1,5 ± 6,4	0,215
<i>CG (ml./min.)</i>	88,7 ± 19,8	111,8 ± 25,1	<0,001
<i>MDRD (ml/min./1,73m²)</i>	88,0 ± 13,4	87,5 ± 14,1	0,294
<i>CKD-EPI (ml/min./1,73m²)</i>	94,0 ± 10,9	93,4 ± 11,6	0,041
<i>Moterys</i>			
<i>Albuminas (mg/l)</i>	8,2 ± 14,1	13,7 ± 50,4	0,005
<i>AKrS (mg/mmol)</i>	1,0 ± 8,6	1,5 ± 6,4	0,048
<i>CG (ml./min.)</i>	78,3 ± 12,6	111,8 ± 25,2	<0,001
<i>MDRD (ml/min./1,73m²)</i>	83,6 ± 10,6	82,9 ± 11,7	0,085
<i>CKD-EPI (ml/min./1,73m²)</i>	90,8 ± 9,7	89,8 ± 10,6	0,006
<i>Vyrai</i>			
<i>Albuminas (mg/l)</i>	16,8 ± 51,0	19,3 ± 47,5	0,348
<i>AKrS (mg/mmol)</i>	1,6 ± 8,6	1,5 ± 3,6	0,769
<i>CG (ml./min.)</i>	106,3 ± 17,4	128,9 ± 23,1	<0,001
<i>MDRD (ml/min./1,73m²)</i>	95,3 ± 14,7	94,4 ± 14,5	0,204
<i>CKD-EPI (ml/min./1,73m²)</i>	99,4 ± 11,1	98,7 ± 11,0	0,145

Išnagrinėjus padidintos kūno masės įtaką inkstų veiklai, nustatyta, kad KMI didėjimas susijęs su didesnėmis albuminurijos reikšmėmis ir didėjančiu

aGFG pagal Cockcroft-Gault. Nutukimas buvo susijęs su albuminurija vyrų tarpe.

6.8 Cukrinis diabetas ir inkstų pažeidimas

Cukrinis diabetas nustatytas 17% tiriamųjų asmenų (841/4947) – 17,3% moterų (523/3023) ir 16,6% vyrų (318/1924). Cukriniu diabetu sergančiųjų ir nesergančiųjų grupėse palyginti GFG ir albuminurija. Sergančiųjų grupėje patikimai didesni buvo albumino šlapime ir albumino-kreatinino santykio rodikliai, didesnis GFG remiantis Cockcroft-Gault formule ir mažesnis remiantis CKD-EPI formule (lentelė nr. 41). Išnagrinėjus lyties įtaką, cukrinis diabetas lėmė visus patologinius rodiklius moterims ir albuminurijos didėjimą vyrams.

41 lentelė. Cukrinio diabeto įtaka inkstų rodikliams

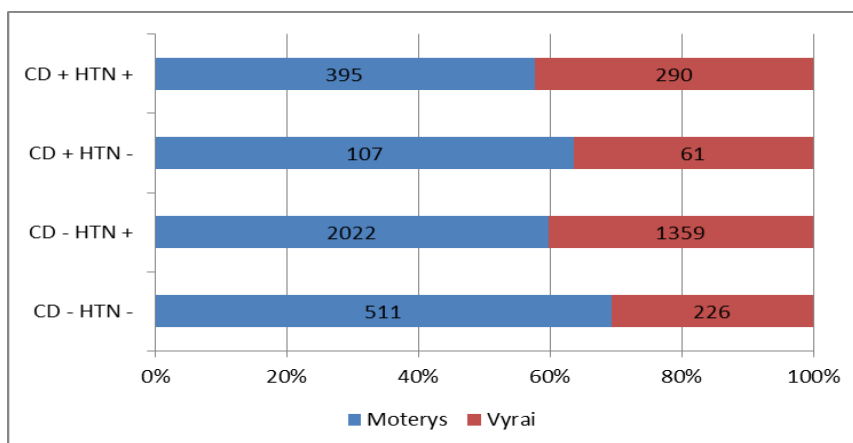
	CD nėra	CD yra	p lygmuo
<i>Visi tiriamieji</i>			
<i>Albuminas (mg/l)</i>	12,9 ± 42,0	20,8 ± 53,6	<0,001
<i>AKrS (mg/mmol)</i>	1,2 ± 5,0	1,8 ± 7,4	0,015
<i>CG (ml./min.)</i>	91,5 ± 17,7	96,4 ± 19,8	<0,001
<i>MDRD (ml/min./1,73m²)</i>	83,9 ± 12,9	83,4 ± 13,2	0,295
<i>CKD-EPI (ml/min./1,73m²)</i>	93,8 ± 11,1	92,8 ± 11,9	0,015
<i>Moterys</i>			
<i>Albuminas (mg/l)</i>	10,9 ± 41,2	14,7 ± 40,4	<0,001

<i>AKrS (mg/mmol)</i>	1,2 ± 5,2	1,8 ± 6,0	0,051
<i>CG (ml./min.)</i>	89,5 ± 19,2	96,8 ± 22,4	<0,001
<i>MDRD (ml/min./1,73m²)</i>	83,5 ± 11,0	82,1 ± 12,2	0,014
<i>CKD-EPI (ml/min./1,73m²)</i>	90,5 ± 9,9	88,9 ± 11,2	0,001
<i>Vyrai</i>			
<i>Albuminas (mg/l)</i>	15,7 ± 43,1	30,3 ± 68,4	<0,001
<i>AKrS (mg/mmol)</i>	1,2 ± 4,8	3,0 ± 9,7	<0,001
<i>CG (ml./min.)</i>	94,6 ± 14,5	95,8 ± 14,3	0,160
<i>MDRD (ml/min./1,73m²)</i>	84,7 ± 15,4	85,5 ± 14,6	0,364
<i>CKD-EPI (ml/min./1,73m²)</i>	98,9 ± 11,0	99,2 ± 10,1	0,691

6.9 Cukrinio diabeto ir hipertenzijos įtaka inkstų pažeidimui

Tiriamieji suskirstyti į grupes pagal hipertenzijos ir cukrinio diabeto statusus. Abi patologijas turėjo 13,8% pacientų (685/4980), tik hipertenzija sirgo 67,9% tiriamųjų, tik cukriniu diabetu – 3,6% asmenų, o 14,8% nenustatyta nė viena iš šių patologijų (pav. nr. 33).

33 pav. Cukrinio diabeto ir hipertenzijos pasiskirstymas tiriamoje kohortoje



Įvertinus hipertenzijos ir diabeto sąveiką inkstų rodikliams, paaiškėjo, kad didžiausia albumino koncentracija šlapime randama cukriniu diabetu ir hipertenzija sergantiems pacientams (lentelė nr. 42), o GFG aiškios tendencijos nestebėta: apskaičiavus pagal Cockcroft-Gault ir CKD-EPI formules, maksimalus vidurkis nustatytas hipertenzijos ir cukrinio diabeto grupėje, pagal MDRD – grupėje be šių abiejų požymių; mažiausi vidurkiai pagal CKD-EPI ir Cockcroft-Gault formulę rasti grupėse be hipertenzijos ir cukrinio diabeto, o pagal MDRD formulę – hipertenzija sergančių grupėje (lentelė nr. 43).

42 lentelė. Hipertenzijos ir cukrinio sąveika ir albuminurija

	n	Albuminas (mg/l)	AKrS (mg/mmol)	
HTN - CD -	<i>Moterys</i>	511	8,71±13,14	0,86±1,32
	<i>Vyrai</i>	226	9,91±18,45	0,77±2,16
	<i>Visi</i>	737	9,13±15,19	0,83±1,60
HTN + CD -	<i>Moterys</i>	2022	13,06±48,31	1,53±6,31
	<i>Vyrai</i>	1359	18,62±47,25	1,52±5,24
	<i>Visi</i>	3381	15,39±47,75	1,52±5,85
HTN - CD +	<i>Moterys</i>	107	5,55±4,61	0,71±0,50
	<i>Vyrai</i>	61	10,25±11,35	0,71±1,00
	<i>Visi</i>	177	7,18±7,98	0,71±0,72
HTN + CD +	<i>Moterys</i>	395	8,95±17,87	1,07±2,09
	<i>Vyrai</i>	290	22,79±67,57	2,12±9,87
	<i>Visi</i>	685	22,79±67,57	2,12±9,87

43 lentelė. Hipertenzijos ir cukrinio diabeto sąveika ir GFG

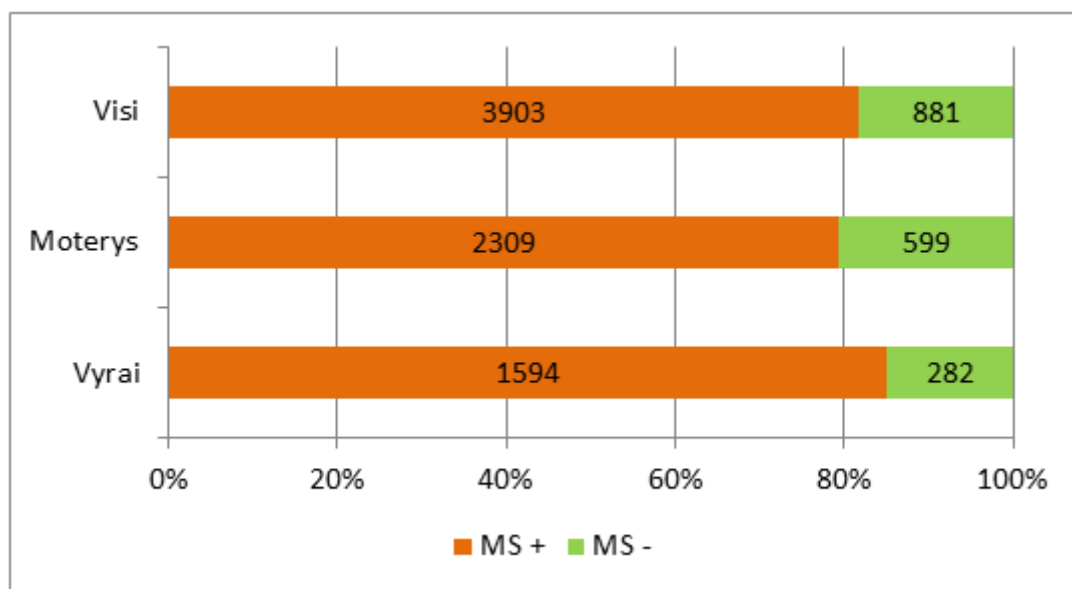
	n	CG (ml./min.)	MDRD (ml/min./1,73m²)	CKD-EPI (ml/min./1,73m²)	
HTN - CD -	<i>Moterys</i>	511	82,58±15,91	82,44±10,76	89,86±9,89
	<i>Vyrai</i>	226	112,16±18,92	95,31±14,05	99,74±10,08
	<i>Visi</i>	737	91,57±21,68	96,36±13,26	92,87±10,94
HTN + CD -	<i>Moterys</i>	2022	92,92±20,10	83,35±11,25	90,27±10,13
	<i>Vyrai</i>	1359	121,25±23,63	94,92±14,52	98,96±10,80
	<i>Visi</i>	3381	104,3±25,66	87,96±13,89	93,73±11,26
HTN - CD +	<i>Moterys</i>	107	84,04±17,32	86,28±11,15	92,62±8,66
	<i>Vyrai</i>	61	111,2±22,40	93,59±15,15	98,18±11,50
	<i>Visi</i>	177	93,77±23,28	88,90±13,20	94,62±10,13
HTN + CD +	<i>Moterys</i>	395	92,50±21,65	83,06±11,20	90,13±10,59
	<i>Vyrai</i>	290	121,70±25,77	93,97±14,20	98,69±11,39
	<i>Visi</i>	685	121,70±25,77	93,97±14,20	98,69±11,39

Įvertinus šiuos radinius galima teigti, kad labiausiai hipertenzijos ir cukrinio diabeto kombinacija ankstyvosiose stadijose sąlygoja albuminuriją, o GFG pasiskirstymas yra neprognozuojamas.

6.10 Metabolinis sindromas ir inkstų pažeidimas

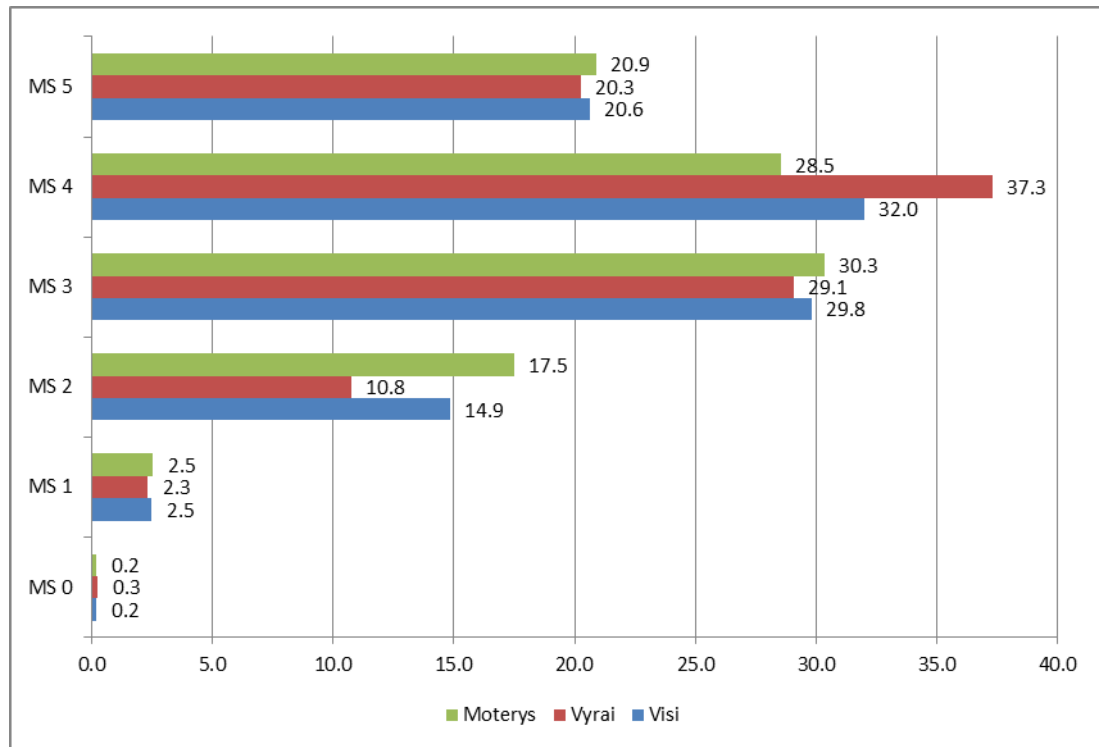
Metabolinis sindromas remiantis IDF kriterijais nustatytas 81,6% tiriamųjų (3905/4788): 79,4% (2309/2908) moterų ir 84,0% (1594/1876) vyrų (pav. nr. 34).

34 pav. Metabolinio sindromo paplitimas tiriamojoje kohortoje



Pacientai suskirstyti į grupes pagal metabolinio sindromo pasireiškimą/nepasireiškimą bei pagal metabolinio sindromo komponentų skaičių. Nė vieno kriterijaus neturėjo 0,2% asmenų, 1 – 2,5%, 2 – 14,9%, 3 – 29,8%, 4 – 32,0%, 5 - 20,6%. Vyrams dažniau pasireiškė keturių komponentių kombinacija, o moterims – dviejų. Visus kriterijus atitiko toks pat skaičius vyrų ir moterų (pav. nr. 35).

35 pav. Metabolinio sindromo komponentių skaičius pagal lytį



Metabolinį sindromą turinčių ir neturinčių vyrų bei moterų grupėse buvo palyginti inkstų rodikliai – aGFG ir albuminurija. Metaboliniu sindromu sergančių asmenų grupėje nustatytas aukštesnis GFG pagal Cockcroft-Gault formulę, tačiau mažesnis pagal MDRD ir CKD-EPI formules. Albumino šlapime ir albumino-kreatinino santykio patikimas skirtumas nebuvo rastas, nors šie rodikliai didesni pacientams, turintiems metabolinį sindromą. Tarp vyrų stebėti lygiai tokie patys pokyčiai (lentelė nr. 44).

44 lentelė. Metabolinio sindromo pasireiškimas ir inkstų pažeidimas

Moterys			
	MS -	MS +	p reikšmė
<i>Albuminas (mg/l)</i>	8,3 ± 14,8	11,7 ± 38,1	0,181

<i>AKrS (mg/mmol)</i>	0,9 ± 1,8	1,5 ± 5,4	0,069
<i>CG (ml./min.)</i>	82,8 ± 17,3	90,8 ± 20,1	<0,001
<i>MDRD (ml/min./1,73m²)</i>	84,3 ± 10,3	83,1 ± 11,3	0,011
<i>CKD-EPI (ml/min./1,73m²)</i>	91,4 ± 8,9	90,0 ± 10,3	0,004
Vyrai			
	MS -	MS +	p reikšmė
<i>Albuminas (mg/l)</i>	15,1 ± 43,5	19,0 ± 50,2	0,347
<i>AKrS (mg/mmol)</i>	1,1 ± 2,6	1,6 ± 6,4	0,303
<i>CG (ml./min.)</i>	107,4 ± 20,4	122,1 ± 23,5	<0,001
<i>MDRD (ml/min./1,73m²)</i>	97,3 ± 15,4	94,4 ± 14,2	0,002
<i>CKD-EPI (ml/min./1,73m²)</i>	100,5 ± 10,3	98,8 ± 10,9	0,012

Toliau vertintas inkstų pažeidimas pasireiškimas priklausomai nuo metabolinio sindromo komponentų skaičiaus(0-2, 3, 4-5). Tiek vyrams, tiek moterims stebėta albuminurijos didėjimo tendencija, didėjant metabolinio sindromo kriterijų skaičiui. aGFG kito skirtingai: Cockcroft-Gault formule paskaičiuotas GFG didėjo, o MDRD ir CKD-EPI formulėmis – mažėjo (lentelė nr. 45). Visais tirtais atvejais hipotezė apie sindromo ir lyties (arba aGFG, arba albuminurijos) požymių nepriklausomumą atmesta - priklausomybė nustatyta.

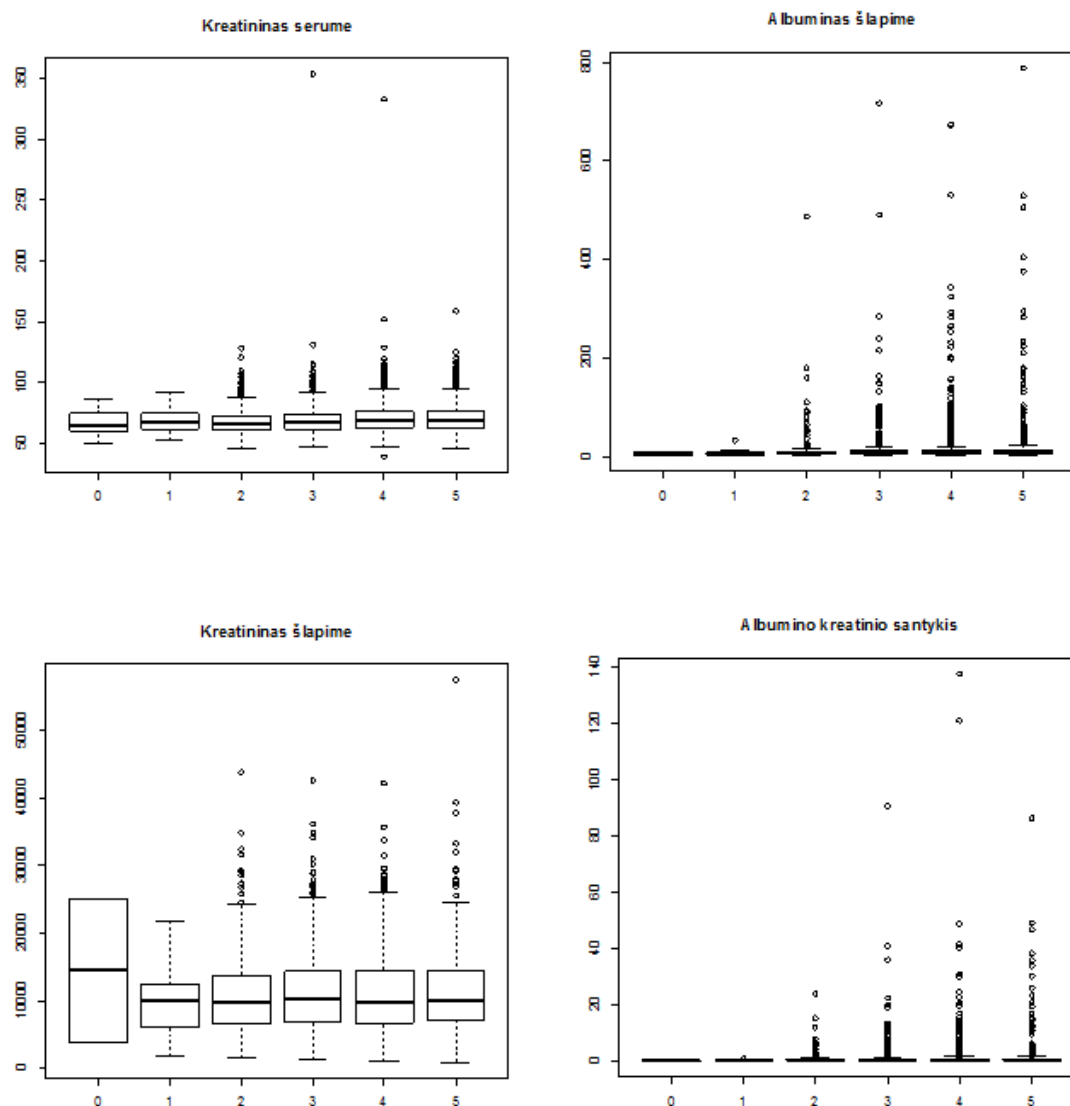
45 lentelė. Metabolinio sindromo komponentių skaičius ir inkstų pažeidimas

Moterys			
	0 – 2 (n=588)	3 (n=881)	4 – 5 (n=1436)
<i>Albuminas (mg/l)</i>	8,4 ± 15,0	11,9 ± 41,3	11,6 ± 36,3
<i>AKrS (mg/mmol)</i>	0,8 ± 0,8	1,3 ± 5,0	1,4 ± 4,4
<i>CG (ml./min.)</i>	83,1 ± 17,2	90,3 ± 18,7	94,2 ± 20,8
<i>MDRD (ml/min./1,73m²)</i>	84,4 ± 10,3	83,9 ± 10,9	82,5 ± 11,5
<i>CKD-EPI (ml/min./1,73m²)</i>	91,4 ± 8,9	90,8 ± 9,8	90,0 ± 10,5

Vyrai			
	0 – 2 (n=251)	3 (n=545)	4 – 5 (n=1078)
<i>Albuminas (mg/l)</i>	15,1 ± 45,6	13,4 ± 25,5	21,5 ± 57,7
<i>AKrS (mg/mmol)</i>	1,1 ± 2,8	1,0 ± 1,8	1,9 ± 7,5
<i>CG (ml./min.)</i>	109,0 ± 20,2	120,0 ± 22,4	122,6 ± 24,3
<i>MDRD (ml/min./1,73m²)</i>	97,4 ± 14,7	95,5 ± 13,6	93,9 ± 14,7
<i>CKD-EPI (ml/min./1,73m²)</i>	100,6 ± 9,7	100,0 ± 10,0	98,3 ± 11,4

Ištirus kreatinino kraujyje ir šlapime bei albumino šlapime ir albumin-kreatinino santykio priklausomybę nuo metabolinio sindromo kriterijų skaičiaus nustatyta, kad didėjant kriterijų skaičiui didėja kreatinino koncentracija serume ir mažėja šlapime, albumino koncentracija šlapime ir albumin-kreatinino santykis didėja (pav. nr. 36).

36 pav. Inkstų rodiklių priklausomybė nuo metabolinio sindromo komponentių skaičiaus



Toliau vertintas metabolinio sindromo komponentių vidurkis pagal išskirtas albuminurijos ir aGFG ribas. Metabolinio sindromo požymių skaičius didesnis rastas aGFG < 75 ml/min/1,73 m² ir albuminurijos ≥ 20 mg/l grupėse (lentelė nr. 46)– tai patvirtino hipotezę, kad ankstyvose stadijose svarbus metabolinio sindromo pasireiškimas.

46 lentelė. Metabolinio sindromo kriterijų skaičiaus vidurkiai tiriamose GFG ir albuminurijos ribose

aGFG		Albuminurija			
≥ 75	< 75				
<i>ml/min/1,73</i>	<i>ml/min/1,73</i>	<i>p reikšmė</i>	<i>< 20 mg/l</i>	<i>≥ 20 mg/l</i>	<i>p reikšmė</i>
<i>m²</i>	<i>m²</i>				
3,5 ± 1,0	3,7 ± 1,0	0,005	3,7 ± 1,0	3,9 ± 1,0	<0,001

Išanalizavus šiuos duomenis paaiškėjo, kad metabolinio sindromo komponenčių įtaka stebima ir albuminurijos didėjimui, ir GFG mažėjimui.

6.11 Tiriamųjų širdies morfologiniai ir funkciniai parametrai

Kardioechoskopija buvo atlikta 4724 asmenims. Ieškant sąsajų su inkstų pažeidimu, išskirta kairiojo skilvelio hipertrofijos ir diastolinės funkcijos įvertinimas. Tiriamųjų širdies echoskopinių parametų vidurkiai pateikti lentelėje nr. 47.

47 lentelė. Tiriamųjų širdies echoskopinių parametų vidurkiai

Kairiojo skilvelio ir aortos parametrai	Diastolinės funkcijos parametrai		
TSPd	1,07±0,14	E	0,77±0,19
KSdd	5,03±0,50	A	0,83±0,27
DSdd	2,61±0,31	E/A	0,96±0,26

KSUSd	1,07±0,18	<i>Emed</i>	7,09±3,03
SSS	0,42±0,07	<i>Amed</i>	9,90±3,08
MMI	102,74±30,13	E/ <i>Emed</i>	11,65±4,12
KSI	2,55±0,27	<i>Elat</i>	10,14±28,96
SMKAo	3,30±0,54	<i>Alat</i>	11,12±19,36
		<i>Elat/E</i>	2,54±3,46
		<i>E/Elat</i>	9,05±4,04
		PPKS	13,84±5,18
		IVRD	92,59±16,30
		DT	232,65±61,81

A - didžiausias tėkmės greitis prieširdžių susitraukimo metu, *Amed* - dviburio vožtuvo žiedo medialinės pusės judėjimo banga prieširdžių kontrakcijos metu, DT - deceleracijos laikas, E - didžiausias ankstyvojo diastolinio prisipildymo greitis, *Elat* - dviburio vožtuvo žiedo lateralinės pusės judėjimo greičio banga diastolėje, *Emed* - dviburio vožtuvo žiedo medialinės pusės judėjimo greičio banga diastolėje, IVRT - izovoliometrinis relaksacijos laikas, KSdd – kairiojo skilvelio diametras diastolėje, KSUSd – kairiojo skilvelio užpakalinė sienelė diastolėje, MMI – miokardo masės indeksas, KSI – kairiojo skilvelio indeksas, PPKS - pleištinis plaučių kapiliarų spaudimas, paskaičiuotas pagal *Nagueh* formulę, SMKAo - kylančiosios aortos diametras, SSS – santykinis (kairiojo skilvelio) sienelės storis, TSPd – tarpkilvelinės pertvaros diametras diastolėje

Kairiojo skilvelio hipertrofijos požymiais laikyta tarpkilvelinės pertvaros (TSPd), kairiojo skilvelio diastolinio diametro (KSdd), kairiojo skilvelio užpakalinės sienelės (KSUS), santykinio sienelės storio (SSS), miokardo masės indekso (MMI) ar kairiojo skilvelio indekso (KSI) padidėjimas. Šie pokyčiai pagal sutrikimo laipsnį buvo suskirstyti tarp lyčių (žr. lentelę). Pavyzdžiui, TSPd pataloginiai pokyčiai diagnozuoti 60% vyrų ir 66,4% moterų, KSdd – atitinkamai 5,7% ir 16,2%, KSUS – 56,9% ir 66,2%, SSS – 42,2% ir 46,1%, MMI – 31,1% ir 53%, o KSI – tik 0,2% ir 1% (žr. lentelę nr. 48).

48 lentelė. Kairiojo skilvelio pokyčiai vyrams ir moterims

Rodiklis	Vidurkis	Norma	Lengvo laipsnio	Vidutinio laipsnio	Sunkaus laipsnio
<i>Vyrai (n 1901)</i>					
<i>TSPd (cm)</i>	1,11±0,14	762	1076	56	7
<i>KSdd (cm)</i>	5,27±0,46	1793	85	21	2
<i>KSUSd (cm)</i>	1,11±0,13	820	1029	47	4
<i>SSS (cm)</i>	0,42±0,06	1099	448	238	115
<i>MMI (g/m²)</i>	106,66±2 2,16	1309	347	162	82
<i>KSI (cm/m²)</i>	2,44±0,24	1897	2	1	0
<i>Moterys (n 2981)</i>					
<i>TSPd (cm)</i>	1,04±0,14	1001	1868	110	2
<i>KSdd (cm)</i>	4,88±0,46	2498	379	90	14
<i>KSUSd (cm)</i>	1,04±0,20	1008	1861	106	6
<i>SSS (cm)</i>	0,42±0,07	1607	798	387	188
<i>MMI (g/m²)</i>	100,35± 34,03	1403	656	432	487
<i>KSI (cm/m²)</i>	2,62±0,27	2951	23	1	3

Diastolinės disfunkcijos pokyčiai vertinti remiantis šiais rodikliais: didžiausio ankstyvojo diastolinio prisipildymo ir didžiausio tėkmės greičio prieširdžių susitraukimo metu santykis (E/A) santykiu ir deceleracijos laiku; taip pat matuoti kiti rodikliai: dviburio vožtuvo žiedo medialinės pusės judėjimo banga prieširdžių kontrakcijos metu (*Amed*), dviburio vožtuvo žiedo lateralinės pusės judėjimo greičio banga diastolėje (*Elat*), dviburio vožtuvo žiedo medialinės pusės judėjimo greičio banga diastolėje (*Emed*), izovoliumetrinis relaksacijos laikas (IVRT), pleištinis plaučių kapiliarų spaudimas (PPKS), paskaičiuotas pagal Nagueh formulę.

6.12 Širdies pokyčiai ir inkstų pažeidimas

Tiriamajoje padidintą kardiovaskulinę riziką turinčioje kohortoje didelė dalis asmenų turėjo kairiojo skilvelio hipertrofiją, tad suskirsčius jos požymius į „normos“ ir „ne normos“ grupes, jose lygintos albumino šlapime, albumino-kreatinino santykio ir visais trimis būdais apskaičiuoto glomerulų filtracijos greičio vertės. Moterų ir vyrų tarpe inkstų pažeidimas vertintas atskirai dėl skirtingų kairiojo skilvelio hipertrofijos požymių verčių.

Moterų grupėje kairiojo skilvelio padidėjęs diastolinis diametras buvo susijęs su didesne albuminurija, didesniu albumino-kreatinino santykiu, didesniu GFG pagal Cockcroft-Gault formulę ir MDRD formulę, o GFG skirtumas pagal CKD-EPI formulę tarp grupių nesudarė patikimo skirtumo. Tarpkilvelinės pertvaros sustorėjimas buvo susijęs su padidėjusia albumino koncentracija šlapime, padidėjusiu albumino-kreatinino santykiu, didesniu GFG pagal Cockcroft-Gault, o MDRD ir CKD-EPI formulėmis apskaičiuotas GFG abiejose grupėse buvo panašus. Užpakalinės sienelės sustorėjimas sąlygojo didesnę GFG remiantis Cockcroft-Gault formule, tačiau ne kitais inkstų parametrais. Santykinio sienelės storio padidėjimas patikimai įtakojo tik

mažesnę GFG pagal MDRD, o padidintas miokardo masės indeksas – padidėjusį GFG pagal Cockroft-Gault ir MDRD formules (žr. lentelę nr. 49).

49 lentelė. Moterų kairiojo skilvelio hipertrofiją atspindintys parametrai ir inkstų pažeidimas

Inkstų rodikliai	KSdd < 5,31 cm	KSdd ≥ 5,31 cm	p reikšmė
<i>Albuminas (mg/l)</i>	10,3±29,8	15,9±61,1	0,015
<i>AKrS (mg/mmol)</i>	3,56±1,17	9,74±0,55	0,015
<i>CG (ml./min.)</i>	88,3±18,4	102,6±22,5	0,000
<i>MDRD (ml/min./1,73m²)</i>	83,0±11,0	84,5±12,0	0,007
<i>CKD-EPI (ml/min./1,73m²)</i>	90,1±10,1	91,0±10,4	0,054
	TSPD < 1,0 cm	TSPD ≥ 1,0 cm	
<i>Albuminas (mg/l)</i>	7,3±9,6	12,1±40,5	0,034
<i>AKrS (mg/mmol)</i>	0,78±0,76	1,42±5,66	0,045
<i>CG (ml./min.)</i>	83,3±17,2	92,6±10,1	0,000
<i>MDRD (ml/min./1,73m²)</i>	83,1±10,6	83,3±11,3	0,752
<i>CKD-EPI (ml/min./1,73m²)</i>	90,6±9,6	90,2±10,3	0,397
	KSUS < 1,0 cm	KSUS ≥ 1,0 cm	
<i>Albuminas (mg/l)</i>	8,0±12,8	12,0±40,5	0,073
<i>AKrS (mg/mmol)</i>	0,85±1,06	1,41±5,67	0,076
<i>CG (ml./min.)</i>	83,5±17,4	92,6±20,1	0,000
<i>MDRD (ml/min./1,73m²)</i>	83,0±10,3	83,3±11,4	0,581
<i>CKD-EPI (ml/min./1,73m²)</i>	90,5±9,5	90,2±10,3	0,488

	MMI < 96 g/m ²	MMI ≥ 96 g/m ²	
<i>Albuminas (mg/l)</i>	9,7±27,5	12,5±43,5	0,102
<i>AKrS (mg/mmol)</i>	1,10±3,81	1,47±6,06	0,127
<i>CG (ml./min.)</i>	87,9±18,3	93,1±20,9	0,000
<i>MDRD (ml/min./1,73m²)</i>	82,8±11,0	83,6±11,3	0,037
<i>CKD-EPI (ml/min./1,73m²)</i>	90,1±10,1	90,4±10,1	0,481

Vertinant vyrų kairiojo skilvelio pakitimus, kairiojo skilvelio diastolinio diametro padidėjimas sąlygojo didesnę albumino koncentraciją, albumino-kreatinino santykio padidėjimas nebuvo patikimas, o didesnės GFG vertės stebėtos GFG grupėje, kurioje taikyta Cockcroft-Gault formulė (kitų dviejų formulių vidurkiai nesiskyrė). Kairiojo skilvelio tarpkilvelinės pertvaros sustorėjimas sąlygojo didesnę albuminuriją ir mažesnę GFG pagal Cockcroft-Gault, kiti inkstų parametrai patikimai nesiskyrė. Užpakalinės sienelės sustorėjimas patikimai buvo susijęs su didesne albuminurija ir didesniu GFG pagal Cockcroft-Gault formulę. Santykinis sienelės storis sąlygojo didesnę albuminuriją, didesnę albumino-kreatinino santykį, tačiau ne GFG pokyčius. Miokardo masės indeksas patikimai įtakojo didesnę albuminuriją ir didesnę albumino-kreatinino santykį, didesnę GFG pagal Cockcroft-Gault formulę, tačiau ne pagal kitas dvi (žr. lentelę nr. 50).

50 lentelė. Vyrų kairiojo skilvelio hipertrofiją atspindintys parametrai ir inkstų pažeidimas

Inkstų rodikliai	KSdd < 5,91 cm	KSdd ≥ 5,91 cm	p reikšmė
<i>Albuminas (mg/l)</i>	17,7±45,3	28,7±86,7	0,043
<i>AKrS (mg/mmol)</i>	1,52±6,13	1,84±3,00	0,631

<i>CG (ml./min.)</i>	119,1±23,3	132,9±25,3	0,000
<i>MDRD (ml/min./1,73m²)</i>	94,9±14,5	93,11±14,9	0,186
<i>CKD-EPI (ml/min./1,73m²)</i>	99,1±10,8	97,4±11,5	0,094
	TSPD < 1,1 cm	TSPD ≥ 1,1 cm	
<i>Albuminas (mg/l)</i>	13,5±24,7	20,2±55,4	0,026
<i>AKrS (mg/mmol)</i>	1,09±3,18	1,71±6,77	0,096
<i>CG (ml./min.)</i>	122,7±24,4	112,3±19,6	0,000
<i>MDRD (ml/min./1,73m²)</i>	94,1±14,0	95,1±14,7	0,209
<i>CKD-EPI (ml/min./1,73m²)</i>	98,9±10,9	99,0±10,9	0,743
	KSUS < 1,1 cm	KSUS ≥ 1,1 cm	
<i>Albuminas (mg/l)</i>	13,8±27,2	20,3±55,5	0,028
<i>AKrS (mg/mmol)</i>	1,11±3,10	1,71±6,85	0,096
<i>CG (ml./min.)</i>	111,9±20,4	123,1±24,1	0,000
<i>MDRD (ml/min./1,73m²)</i>	93,7±14,2	95,2±14,6	0,035
<i>CKD-EPI (ml/min./1,73m²)</i>	98,7±11,0	99,1±10,8	0,461
	SSS < 0,43 cm	SSS ≥ 0,43 cm	
<i>Albuminas (mg/l)</i>	15,3±38,1	23,7±63,3	0,002
<i>AKrS (mg/mmol)</i>	1,15±2,94	2,19±9,10	0,002
<i>CG (ml./min.)</i>	119,9±23,3	120,1±24,4	0,842
<i>MDRD (ml/min./1,73m²)</i>	95,0±14,2	94,5±15,1	0,458
<i>CKD-EPI (ml/min./1,73m²)</i>	99,3±10,6	98,6±11,2	0,158
	MMI < 116 g/m²	MMI ≥ 116 g/m²	
<i>Albuminas (mg/l)</i>	10,0±24,4	15,5±64,6	0,008

<i>AKrS (mg/mmol)</i>	1,16±3,54	1,82±8,77	0,024
<i>CG (ml./min.)</i>	89,8±19,2	94,4±22,0	0,000
<i>MDRD (ml/min./1,73m²)</i>	83,1±10,8	84,0±12,2	0,067
<i>CKD-EPI (ml/min./1,73m²)</i>	98,9±10,9	99,1±10,8	0,817

Toliau analizėje moterų ir vyrų kairiojo skilvelio rodikliai paskirstyti pagal CKD-EPI formulę paskaičiuoto GFG ribą – 75 ml/min./1,73m². Nė vieno parametro vidurkiai nesiskyrė abiejose grupėse. Galima teigti, kad ši ankstyva GFG skirtis dar neturi įtakos miokardo pokyčiams (lentelė nr. 51).

51 lentelė. Kairiojo skilvelio hipertrofijos rodiklių vidurkiai pagal glomerulų filtracijos greičio ribą 75 ml/min./1,73m²

	Moterys		p reikšmė
	<i>GFG < 75 ml/min./1,73m²</i>	<i>GFG ≥ 75 ml/min./1,73m²</i>	
<i>TSPD (cm)</i>	1,06±0,15	1,04±0,13	0,094
<i>KSUS (cm)</i>	1,05±0,14	1,04±0,20	0,693
<i>KSdd (cm)</i>	4,86±0,46	4,88±0,46	0,447
<i>SSS (cm)</i>	0,43±0,06	0,42±0,07	0,137
<i>MMI (g/m²)</i>	99,6±24,1	100,4±34,7	0,733
Vyrai			
	<i>GFG < 75 ml/min./1,73m²</i>	<i>GFG ≥ 75 ml/min./1,73m²</i>	
<i>TSPD (cm)</i>	1,12±0,14	1,11±0,14	0,857

<i>KSUS (cm)</i>	1,12±0,15	1,11±0,13	0,641
<i>KSdd (cm)</i>	5,33±0,48	5,27±0,46	0,271
<i>SSS (cm)</i>	0,42±0,06	0,42±0,06	0,766
<i>MMI (g/m²)</i>	107,7±21,9	106,6±22,2	0,687

Išskirsčius pacientus pagal albuminurijos ribą 20 mg/l, padidintos albuminurijos grupėje moterims nustatyta storesnė tarpkilvelinė pertvara ir didesnis kairiojo skilvelio diastolinis diametras, o vyrams – taip pat storesnė tarpkilvelinė pertvara, kairiojo skilvelio užpakalinė sienelė ir santykinis kairiojo skilvelio storis (žr. lentelę nr. 52).

52 lentelė. Kairiojo skilvelio hipertrofijos rodiklių vidurkiai pagal albuminurijos ribą ≥ 20 mg/l

	Moterys		p reikšmė
	<i>Albuminas < 20 mg/l</i>	<i>Albuminas ≥ 20 mg/l</i>	
<i>TSPD (cm)</i>	1,05±0,13	1,09±0,14	0,000
<i>KSUS (cm)</i>	1,05±0,23	1,07±0,14	0,148
<i>KSdd (cm)</i>	4,87±0,46	4,97±0,53	0,015
<i>SSS (cm)</i>	0,43±0,07	0,43±0,07	0,286
<i>MMI (g/m²)</i>	99,7±39,9	104,7±24,6	0,129
Vyrai			
	<i>Albuminas < 20 mg/l</i>	<i>Albuminas ≥ 20 mg/l</i>	
<i>TSPD (cm)</i>	1,11±0,14	1,16±0,16	0,000
<i>KSUS (cm)</i>	1,10±0,13	1,14±0,15	0,001

<i>KSdd (cm)</i>	5,28±0,46	5,24±0,52	0,269
<i>SSS (cm)</i>	0,42±0,06	0,44±0,07	0,000
<i>MMI (g/m²)</i>	105,7±21,4	107,3±25,2	0,346

Įvertinus diastolinės funkcijos parametrus skirtingo GFG grupėse, paaiškėjo, kad sumažėjęs GFG susijęs su A, E/Elat ir PPKS padidėjimu bei E/A ir Emed sumažėjimu, o padidinta albuminurija - su E pailgėjimu ir PPKS padidėjimu bei E/A ir Emed padidėjimu (lentelė nr. 53).

53 lentelė. Distolinės disfunkcijos parametru skirtumai pagal glomerulų filtracijos greičio ribą 75 ml/min./1,73m² ir pagal albuminurijos ribą ≥ 20 mg/l

	GFG < 75 ml/min./1,73m²	GFG ≥ 75 ml/min./1,73m²	p reikšmė
<i>E (m/s)</i>	0,75±0,19	0,77±0,19	0,051
<i>A (m/s)</i>	0,86±0,19	0,83±0,28	0,049
<i>E/A</i>	0,89±0,26	0,96±0,26	0,000
<i>Emed (cm/s)</i>	6,62±1,73	7,11±3,09	0,009
<i>Amed (cm/s)</i>	9,90±2,19	9,88±3,13	0,914
<i>E/Emed</i>	12,02±5,00	11,63±4,06	0,128
<i>Elat (cm/s)</i>	8,50±2,36	10,24±29,83	0,333
<i>Alat (cm/s)</i>	10,71±2,67	11,12±19,94	0,729
<i>Elat/E</i>	2,17±3,22	2,56±3,47	0,069
<i>E/Elat</i>	9,58±4,44	9,04±4,01	0,029
<i>PPKS (mmHg)</i>	14,51±5,61	13,82±5,15	0,031

<i>DT (ms)</i>	233,14±58,70	232,10±60,74	0,947
<i>IVRT (ms)</i>	92,10±14,97	92,50±15,78	0,871
	Albuminas < 20	Albuminas ≥ 20	p reikšmė
<i>E (m/s)</i>	0,75±0,16	0,73±0,17	0,025
<i>A (m/s)</i>	0,81±0,27	0,84±0,18	0,227
<i>E/A</i>	0,95±0,26	0,90±0,29	0,001
<i>Emed (cm/s)</i>	6,99±2,53	6,71±1,75	0,049
<i>Amed (cm/s)</i>	9,95±2,41	9,82±2,16	0,314
<i>E/Emed</i>	11,47±3,83	11,47±4,01	0,999
<i>Elat (cm/s)</i>	10,10±27,19	9,00±2,79	0,461
<i>Alat (cm/s)</i>	11,40±24,94	11,01±2,73	0,772
<i>Elat/E</i>	2,40±3,22	2,39±3,57	0,936
<i>E/Elat</i>	8,71±3,70	9,12±6,81	0,095
<i>PPKS (mmHg)</i>	13,35±4,71	13,97±8,52	0,04
<i>DT (ms)</i>	234,27±61,85	234,0±61,76	0,952
<i>IVRT (ms)</i>	93,21±15,88	90,51±16,55	0,173

Ištyrus širdies būklės ir inkstų pažeidimo sąsajas galima teigti, kad ir kairiojo skilvelio hipertrofija yra susijusi su albuminurija, o diastolinė disfunkcija – ir su albuminurija, ir su GFG pokyčiais.

6.13 Arterijų standumas ir inkstų pažeidimas

Arterijų standumas įvertintas 2051 asmeniui – 1172 moterims ir 879 vyrams. Įvertintas įvairių požymių paplitimas ir jų pataloginių reikšmių sąsajos su inkstų veikla..

Atlikus pulsinės bangos greičių analizę, vyrams rastas didesnis PWV stipininėje arterijoje (crPWV), o moterims – PWV šlaunies arterijoje (cfPWV). Aortos pulsinis spaudimas nustatytas didesnis moterims, o vidutinis arterinis kraujospūdis aortoje tarp lyčių nesiskyrė (žr. lentelę nr. 54). Įvertinus augmentacijos indeksus (AIx ir AIxHR75), jie rasti didesni moterims, tačiau tai nutiko dėl vyresnio tyrime dalyvavusiųjų moterų amžiaus, nes šis rodiklis didėja organizmui senstant. CAVI rodikliai tarp lyčių nesiskyrė.

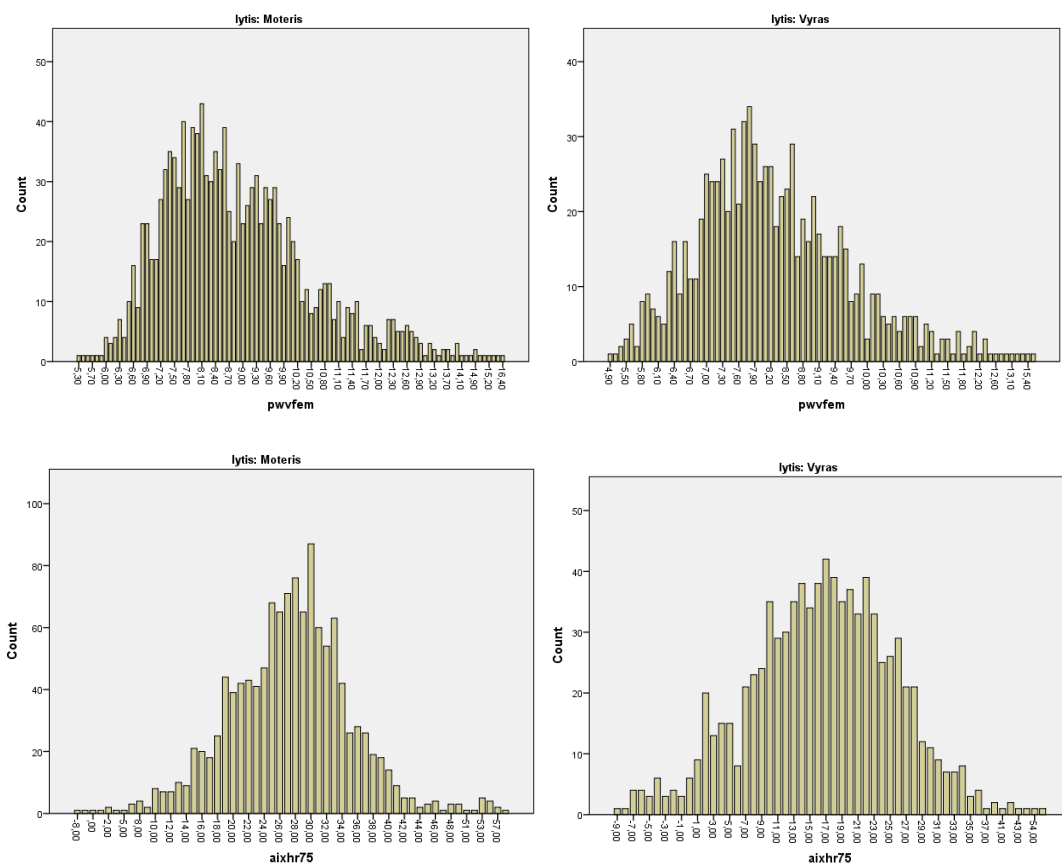
54 lentelė. Tiriamųjų arterijų standumo parametrai

	Vyrai	Moterys
<i>crPWV (m/s)</i>	9,36±1,24	8,83±1,22
<i>cfPWV (m/s)</i>	8,27±1,48	8,89±1,66
<i>VAKS Ao</i>	34,20±27,51	34,09±37,24
<i>PS Ao</i>	38,00±8,89	44,82±10,88
<i>Aix (%)</i>	20,37±10,23	31,30±9,20
<i>AIxHR75 (%)</i>	16,61±9,32	27,40±8,01
<i>CAVI deš.</i>	7,80±2,24	7,85±1,98
<i>CAVI kair.</i>	7,58±2,25	7,65±1,87

Abiejų lyčių tyrimų rezultatai pasiskirstė pagal normalinį skirsnį. Padidintas cfPWV nustatytas 18,5% moterų (257/1387) ir 16,4% vyrų (123/752), crPWV – 20,8% moterų (288/1385) ir 24% vyrų 159/663, CAVI

deš. – 47,7% moterų (633/1327) ir 44,6% vyrų (332/745), CAVI kair. – 40,5% moterų (537/1325) ir 37,2% vyrų (277/745). Vidutiniai arterijų standumo parametrai nei vyrams, nei moterims nebuvo padidinti, nors artėjo prie pataloginių ribų (žr. pav. nr. 38).

38 pav. Šlauninės arterijos pulsinės bangos greičio ir pagal ŠSD koreguoto augmentacijos indekso pasiskirstymas tarp vyrų ir moterų



Atlikta analizė, kaip sutrikę arterijų standumo rodikliai įtakoja inkstų rodiklių skirtumus. Moterų grupėje pailgėjęs cfPWV patikimai buvo susijęs su didesniu albumino kiekiu šlapime ir mažesniu GFG pagal CKD-EPI formulę, crPWV – su didesniu albumino-kreatinino santykiu šlapime, o CAVI abipus – su sumažėjusiu GFG pagal Cockcroft-Gault formulę. Vyrų tarpe tiek

crPWV, tiek cfPWV sąlygojo didesnę albumino išskyrimą su šlapimu, o kiti rodikliai tarp grupių nesiskyrė (lentelė nr. 55).

55 lentelė. Arterijų standumo parametrų įtaka inkstų pažeidimui

Moterų rodikliai			
	<i>cfPWV < 10 m/s</i>	<i>cfPWV ≥ 10 m/s</i>	<i>p reikšmė</i>
<i>Albuminas (mg/l)</i>	mg	15,85±52,30	0,036
<i>AKrS (mg/mmol)</i>	1,49±6,44	1,60±4,31	0,787
<i>CKD-EPI (ml/min./1,73m²)</i>	91,15±9,64	89,74±9,46	0,031
<i>MDRD (ml/min./1,73m²)</i>	84,15±10,97	82,87±10,37	0,082
<i>CG (ml./min.)</i>	93,66±18,76	96,06±21,22	0,068
	<i>crPWV < 10</i>	<i>crPWV ≥ 10</i>	<i>p reikšmė</i>
<i>Albuminas (mg/l)</i>	11,30±37,78	11,77±52,62	0,885
<i>AKrS (mg/mmol)</i>	1,25±4,10	2,53±11,76	0,010
<i>CKD-EPI (ml/min./1,73m²)</i>	91,48±9,32	90,98±9,11	0,501
<i>MDRD (ml/min./1,73m²)</i>	84,46±10,74	83,90±10,62	0,508
<i>CG (ml./min.)</i>	95,16±19,41	95,13±20,33	0,988
	<i>CAVI deš. < 8</i>	<i>CAVI deš. ≥ 8</i>	<i>p reikšmė</i>
<i>Albuminas (mg/l)</i>	11,93±48,67	11,02±28,37	0,692
<i>AKrS (mg/mmol)</i>	1,39±5,16	1,70±7,04	0,399
<i>CKD-EPI (ml/min./1,73m²)</i>	90,98±9,97	90,77±9,14	0,699
<i>MDRD (ml/min./1,73m²)</i>	83,80±11,13	83,95±10,46	0,806
<i>CG (ml./min.)</i>	97,93±20,10	90,59±18,02	0,000

	<i>CAVI k. < 8</i>	<i>CAVI k. ≥ 8</i>	<i>p reikšmė</i>
<i>Albuminas (mg/l)</i>	12,09±47,27	10,72±28,39	0,554
<i>AKrS (mg/mmol)</i>	1,36±4,71	1,78±7,60	0,254
<i>CKD-EPI (ml/min./1,73m²)</i>	91,33±10,11	90,31±8,83	0,063
<i>MDRD (ml/min./1,73m²)</i>	84,21±11,33	83,46±10,10	0,226
<i>CG (ml./min.)</i>	98,53±20,48	89,08±16,67	0,000
Vyrų rodikliai			
	<i>cfPWV < 10 m/s</i>	<i>cfPWV ≥ 10 m/s</i>	<i>p reikšmė</i>
<i>Albuminas (mg/l)</i>	14,88±33,44	29,57±70,52	0,000
<i>AKrS (mg/mmol)</i>	1,07±2,57	1,42±4,23	0,262
<i>CKD-EPI (ml/min./1,73m²)</i>	100,11±9,84	98,26±11,91	0,081
<i>MDRD (ml/min./1,73m²)</i>	95,86±13,33	95,75±16,17	0,939
<i>CG (ml./min.)</i>	122,80±23,86	122,86±24,78	0,978
	<i>crPWV < 10</i>	<i>crPWV ≥ 10</i>	<i>p reikšmė</i>
<i>Albuminas (mg/l)</i>	14,69±32,05	21,06±53,67	0,030
<i>AKrS (mg/mmol)</i>	1,06±2,44	1,21±3,53	0,499
<i>CKD-EPI (ml/min./1,73m²)</i>	100,10±9,63	99,45±11,16	0,389
<i>MDRD (ml/min./1,73m²)</i>	95,80±13,34	95,96±14,47	0,874
<i>CG (ml./min.)</i>	123,28±23,19	121,72±26,62	0,377
	<i>CAVI deš. < 8</i>	<i>CAVI deš. ≥ 8</i>	<i>p reikšmė</i>
<i>Albuminas (mg/l)</i>	14,14±27,76	19,47±50,66	0,049
<i>AKrS (mg/mmol)</i>	1,28±3,60	0,913±1,26	0,078
<i>CKD-EPI (ml/min./1,73m²)</i>	100,30±10,00	99,55±10,01	0,281

<i>MDRD</i> (<i>ml/min./1,73m²</i>)	95,92±13,64	95,91±13,56	0,997
<i>CG (ml./min.)</i>	125,52±24,49	119,33±22,63	0,000
	<i>CAVI k. < 8</i>	<i>CAVI k. ≥ 8</i>	<i>p reikšmė</i>
<i>Albuminas (mg/l)</i>	15,10±30,84	19,33±53,08	0,144
<i>AKrS (mg/mmol)</i>	1,18±3,28	0,99±1,57	0,368
<i>CKD-EPI</i> (<i>ml/min./1,73m²</i>)	100,06±10,03	99,71±9,94	0,626
<i>MDRD</i> (<i>ml/min./1,73m²</i>)	95,50±13,44	96,63±13,83	0,258
<i>CG (ml./min.)</i>	124,17±24,36	119,92±22,64	0,016

Arterijų standumo parametrų skirtumai tirti albuminurijos ir aGFG ankstyvo pažeidimo grupėse. Esant albuminurijai ≥ 20 mg/l, moterims nustatytas padidintas cfPWV, kiti rodikliai reikšmingai nesiskyrė. Vyrams crPWV ir cfPWV patikimai mažesni buvo mažos albuminurijos grupėse, o augmentacijos indeksai bei širdies-kulkšnies indeksai nesiskyrė (lentelė nr. 56).

56 lentelė. Albuminurijos įtaka arterijų standumo rodikliams

	Moterys		p reikšmė
	<i>Albuminas < 20 mg/l</i>	<i>Albuminas ≥ 20 mg/l</i>	
<i>crPWV (m/s)</i>	8,84±1,21	8,10±1,30	0,261
<i>cfPVW (m/s)</i>	8,83±1,62	9,56±1,89	0,000
<i>VAKS Ao</i>	34,61±37,52	28,11±33,50	0,091
<i>PS Ao</i>	44,75±10,78	45,55±11,95	0,478
<i>Aix (%)</i>	31,45±9,20	29,65±9,13	0,064
<i>AIxHR75 (%)</i>	27,42±8,09	27,16±7,01	0,758

<i>CAVI deš.</i>	7,83±1,98	8,04±1,97	0,320
<i>CAVI kair.</i>	7,83±1,98	7,70±1,81	0,756
Vyrai			
	<i>Albuminas < 20</i>	<i>Albuminas ≥ 20 mg/l</i>	
	<i>mg/l</i>		
<i>crPWV (m/s)</i>	9,30±1,23	9,69±1,28	0,001
<i>cfPWV (m/s)</i>	8,16±1,39	8,89±1,78	0,000
<i>VAKS Ao</i>	36,22±38,48	21,72±27,93	0,000
<i>PS Ao</i>	37,71±8,81	39,66±9,25	0,024
<i>Aix (%)</i>	20,52±10,22	19,58±10,29	0,338
<i>AixHR75 (%)</i>	16,44±9,38	17,71±8,88	0,159
<i>CAVI deš.</i>	7,76±2,22	8,06±2,35	0,164
<i>CAVI kair.</i>	7,55±2,23	7,80±2,39	0,254

Išanalizavus arterijų standumo požymius grupėse, išskirtose pagal aGFG ribą, moterų padidintas Aix ir AixHR75 nustatyti didesnio aGFG grupėje, o vyrams cfPWV buvo susijęs su mažesniu aGFG (lentelė nr. 57).

57 lentelė. aGFG įtaka arterijų standumo rodikliams

	Moterys		p reikšmė
	<i>GFG < 75</i>	<i>GFG ≥ 75</i>	
	<i>ml/min./1,73m²</i>		
<i>crPWV (m/s)</i>	8,72±1,21	8,84±1,22	0,448
<i>cfPWV (m/s)</i>	9,02±1,53	8,88±1,66	0,443
<i>VAKS Ao</i>	38,89±39,25	33,75±37,09	0,230
<i>PS Ao</i>	42,12±11,49	45,00±10,82	0,021
<i>Aix (%)</i>	27,63±9,29	31,53±9,09	0,001
<i>AixHR75 (%)</i>	24,96±7,94	27,56±7,99	0,006
<i>CAVI deš.</i>	7,65±1,81	7,86±1,99	0,354

<i>CAVI kair.</i>	7,62±1,87	7,65±1,87	0,877
Vyrai			
	<i>GFG < 75</i>	<i>GFG ≥ 75</i>	
	<i>ml/min./1,73m²</i>	<i>ml/min./1,73m²</i>	
<i>crPWV (m/s)</i>	9,63±1,38	9,35±1,24	0,256
<i>cfPWV (m/s)</i>	9,00±2,27	8,24±1,44	0,009
<i>VAKS Ao</i>	32,37±36,96	34,26±37,55	0,797
<i>PS Ao</i>	37,37±9,02	38,02±8,89	0,710
<i>Aix (%)</i>	21,56±13,58	20,33±10,12	0,542
<i>AixHR75 (%)</i>	17,63±9,90	16,58±9,31	0,565
<i>CAVI deš.</i>	8,09±2,16	7,79±2,25	0,515
<i>CAVI kair.</i>	7,57±2,11	7,59±2,26	0,970

Išnagrinėjus arterijų standumo ryšius su inkstų pažeidimu paaiškėjo, kad padidinti arterijų standumo rodikliai labiausiai turi ryšį su albuminurija, o aGFG reikšmė ankstyvosiose inkstų pažeidimo stadijose yra mažiau jautri.

6.14 Miego arterijų pokyčiai ir inkstų veikla

Automatinis bendrosios miego arterijos intimos-medijos storio ir standumo matavimas atliktas 3342 pacientams – 2025 moterims ir 1317 vyrų. Matavimų rodikliai pateikti lentelėje nr. 58.

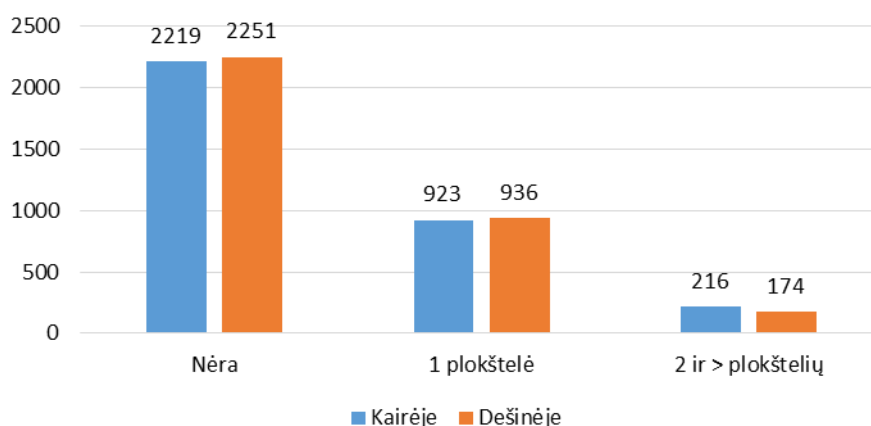
58 lentelė. Miego arterijų parametų įvertinimas

Parametras	Vidurkis
Dešinės BMA diastolinis diametras	7,38±2,7

Kairės BMA diastolinis diametras	7,19±0,8
BMA intimos-medijos storis dešinėje	658,2±117,8
BMA intimos-medijos storis kairėje	677,4±129,0
Dešinės BMA sistolinis diametras	7,30±1,40
Kairės BMA sistolinis diametras	7,24±1,60
BMA išsitempimas dešinėje	389,19±124,92
BMA išsitempimas kairėje	365,17±118,6
BMA standumas dešinėje	4±1,66
BMA standumas kairėje	4,24±1,73

Įvertintas aterosklerotinių plokštelių buvimas miego arterijų baseine. Po vieną plokštelę rasta 27,5% asmenų kairėje kaklo pusėje ir 27,8% dešinėje, po dvi ir daugiau atitinkamai – 6,4% ir 5,2%. Plokštelių skaičiaus pasiskirstymas pavaizduotas pav. nr. 39.

39 pav. Aterosklerotinių plokštelių skaičiaus pasiskirstymas tiriamoje kohortoje



Miego arterijų pokyčiai vertinti skirtingo aGFG grupėse. Nustatyta, kad BMA intimos-medijos storis abipus, BMA standumas abipus ir

BMA išsitempimas abipus yra didesnis sumažėjusio aGFG kategorijoje (žr. lentelę nr. 59).

59 lentelė. Miego arterijų pokyčiai ir aGFG kategorijos

	GFG < 75 ml/min./1,73m²	GFG ≥ 75 ml/min./1,73m²	p reikšmė
<i>Žasto SAKS</i>	140,5 ± 16,9	141,5 ± 18,8	0,446
<i>BMA SAKS</i>	143,3 ± 17,4	144,4 ± 19,4	0,383
<i>Žasto DAKS</i>	86,1 ± 11,1	85,1 ± 12,9	0,242
<i>BMA DAKS</i>	86,0 ± 10,7	85,0 ± 12,7	0,229
<i>Žasto VAKS</i>	104,3 ± 12,6	103,5 ± 15,1	0,395
<i>BMA VAKS</i>	110,1 ± 12,5	110,0 ± 14,9	0,932
<i>BMA dd deš.</i>	7,4 ± 2,8	7,3 ± 0,9	0,647
<i>BMA dd kair.</i>	7,2 ± 0,8	7,2 ± 0,9	0,577
<i>BMA IMS deš.</i>	676,0 ± 116,2	657,2 ± 117,8	0,034
<i>BMA IMS kair.</i>	697,6 ± 132,0	676,2 ± 128,8	0,028
<i>BMA sd deš.</i>	7,3 ± 1,4	7,3 ± 0,7	0,918
<i>BMA sd kair.</i>	7,2 ± 1,6	7,2 ± 0,8	0,815
<i>BMAi deš.</i>	391,6 ± 125,1	348,5 ± 114,3	<0,001
<i>BMAi kair.</i>	367,1 ± 119,2	333,1 ± 104,2	<0,001
<i>BMAst deš.</i>	4,8 ± 2,0	4,0 ± 1,6	<0,001
<i>BMAst kair.</i>	5,0 ± 2,0	4,2 ± 1,7	<0,001

Išnagrinėjus albuminurijos įtaką karotidžių parametrams, nustatyta, kad BMA diastolinis diametras kairėje ir sistolinis diametras abipus bei BMA išsitempimas kairėje yra didesnis albuminurijos > 20 mg/l kategorijoje. Taip pat šioje kategorijoje stebėtas reikšmingai didesnis BMA sistolinis, diastolinis ir vidutinis AKS (lentelė nr. 60).

60 lentelė. Miego arterijų pokyčiai ir albuminurijos kategorijos

	Albuminas <20mg/l	Albuminas ≥20mg/l	p reikšmė
<i>Žasto SAKS</i>	140,9 ± 16,2	148,8 ± 18,5	<0,001
<i>BMA SAKS</i>	143,6 ± 16,5	151,9 ± 19,5	<0,001
<i>Žasto DAKS</i>	86,1 ± 10,6	92,0 ± 13,0	<0,001
<i>BMA DAKS</i>	85,9 ± 10,3	91,7 ± 12,6	<0,001
<i>Žasto VAKS</i>	103,9 ± 12,1	109,4 ± 16,0	<0,001
<i>BMA VAKS</i>	110,0 ± 11,9	116,7 ± 14,4	<0,001
<i>BMA dd deš.</i>	7,4 ± 3,2	7,7 ± 1,0	0,120
<i>BMA dd kair.</i>	7,2 ± 0,8	7,6 ± 1,0	<0,001
<i>BMA IMS deš.</i>	658,0 ± 115,6	668,0 ± 124,4	0,167
<i>BMA IMS kair.</i>	678,8 ± 127,6	691,7 ± 133,4	0,106
<i>BMA sd deš.</i>	7,4 ± 3,2	7,4 ± 3,2	<0,001
<i>BMA sd kair.</i>	7,2 ± 0,8	7,6 ± 1,0	0,002
<i>BMAi deš.</i>	389,4 ± 123,0	406,4 ± 142,1	0,031
<i>BMAi kair.</i>	365,9 ± 117,6	372,7 ± 123,5	0,362
<i>BMAst deš.</i>	4,0 ± 1,6	4,0 ± 1,9	0,885
<i>BMAst kair.</i>	4,2 ± 1,7	4,3 ± 1,7	0,665

Analizuojant plokštelių įtaką GFG reikšmėms ir albuminurijai nustatyta, kad esant bent vienai plokštei randamas mažesnis aGFG pagal CKD-EPI ir Cockcroft-Gault formules. Albumino kiekis šlapime ir albumino-kreatinino santykis taip pat didesnis, tačiau be statistinio patikimumo (lentelė nr. 6).

61 lentelė. Plokštelių ryšys su inkstų rodikliais

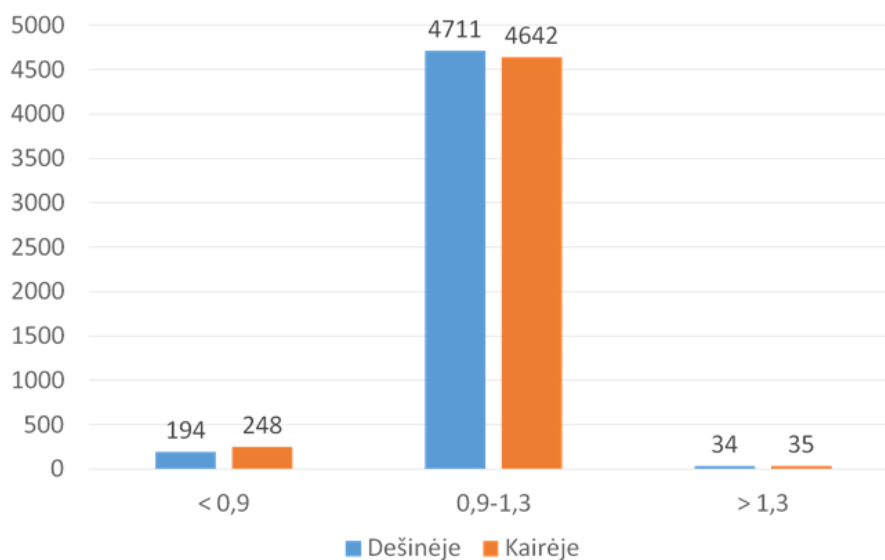
	Plokštelė (-)	Plokštelė (+)	p lygmuo
<i>Albuminas (mg/l)</i>	13,0±38,4	15,2±46,6	0,182
<i>AKrS (mg/mmol)</i>	1,2±3,9	1,5±5,2	0,201
<i>CG (ml./min.)</i>	105,8±25,8	100,9±25,7	<0,001
<i>MDRD (ml/min./1,73m²)</i>	88,6±13,2	87,7±14,5	0,069
<i>CKD-EPI (ml/min./1,73m²)</i>	89,1±12,2	87,8±12,9	0,003

Įvertinus šiuos radinius galima teigti, kad kaklo kraujagyslių pokyčiai turi didesnę prognostinę vertę albuminurijai negu ankstyvam aGFG sumažėjimui.

6.15 Periferinių kraujagyslių pokyčiai ir inkstų pažeidimas

Periferinė tiriamųjų kraujotaka vertinta atliekant kulkšnies-žasto indekso nustatymą tyrimas atliktas 4942 asmenims. Sumažintas KŽI dešinėje nustatytas 3,9% tirtų asmenų, o kairėje - 5% (pav. nr. 40).

40 pav. Kulkšnies-žasto indekso pokyčiai tiriamojoje kohortoje



Įvertinus sumažinto KŽI įtaką inkstų veiklai nustatyta, kad asmenims su periferinės kraujotakos sutrikimais yra didesnis GFG pagal Cockroft-Gault formulę, o KŽI < 0,9 kairėje kojoje susijęs su didesne albuminurija, apskaičiuota abiem būdais (lentelė nr. 62).

62 lentelė. Kulkšnies-žasto indekso įtaka inkstų veiklai

	KŽI deš. <0,9	KŽI deš. ≥ 0,9	p lygmuo
<i>Albuminas (mg/l)</i>	20,5±60,4	14,2±43,7	0,085
<i>AKrS (mg/mmol)</i>	1,5±2,7	1,4±5,7	0,815
<i>CG (ml./min.)</i>	113,7±28,8	101,±25,5	<0,001

<i>MDRD (ml/min./1,73m²)</i>	87,4±13,7	88,2±12,6	0,401
<i>CKD-EPI (ml/min./1,73m²)</i>	87,0±14,5	87,7±13,7	0,478
	KŽI k. <0,9	KŽI k. ≥0,9	p lygmuo
<i>Albuminas (mg/l)</i>	21,2±71,4	14,0±42,3	0,028
<i>AKrS (mg/mmol)</i>	2,4±10,0	1,4±5,2	0,012
<i>CG (ml./min.)</i>	113,5±29,1	101,5±25,4	<0,001
<i>MDRD (ml/min./1,73m²)</i>	87,3±13,5	88,2±12,6	0,281
<i>CKD-EPI (ml/min./1,73m²)</i>	86,3±15,0	87,8±13,7	0,094

Remiantis šiais radiniais galima teigti, kad pablogėjusi periferinių kraujagyslių kraujotaka susijusi su padidintu albumino kiekiu šlapime.

7. REZULTATŲ APTARIMAS

7.1 Bendri duomenys

Lėtinė inkstų liga – naujas iki 10% bendrojoje populiacijoje paplitęs susirgimas, dažniausiai sąlygotas kompleksinės patologijos. Daugelis panašių epidemiologinių studijų ir tyrė inkstų pažeidimo paplitimą bendrojoje populiacijoje arba populiacijoje, turinčioje lėtinės inkstų ligos riziką. Mūsų studijos taikinyje buvo kardiovaskulinę riziką turintys individai. Ši žmonių grupė pasirinkta todėl, kad inkstų pažeidimas dažnai randamas asmenims, tiriamiems dėl širdies ir kraujagyslių ligų, o abiejų sistemų (inkstų bei kardiovaskulinės) sąveika netgi aprašoma kaip atskiras nozologinis vienetas – kardiorenalinis sindromas.

Pasaulyje atliktos studijos paprastai naudoja vienkartinius albumino šlapime ar/ ir kreatinino kraujyje nustatymus ir apskaičiuoja tiriamųjų GFG. Šis dizainas neleidžia galutinai patvirtinti LIL diagnozės, nes jai reikalingas 3 mėnesius užtrukęs funkcinis ar struktūrinis sutrikimas. Visgi pacientai su sumažėjusiu aGFG laikomi sergančiais LIL. Mūsų studijoje sumažėjęs GFG ar patologinė albuminurija nelaikyti LIL atitikmenimis, o vadinama inkstų pažeidimu.

GFG pokyčiai vertinti remiantis trimis formulėmis – klasikinėmis Cockcroft-Gault bei MDRD ir modernia CKD-EPI. Albuminurija apskaičiuota remiantis vienkartiniu albumino koncentracijos šlapime ir albumino-kreatinino santykio šlapime nustatymu. Panašiose studijose dažniausiai naudojamas

vienas kuris GFG ar albuminurijos nustatymo metodas. Kardiovaskulinės sistemos sutrikimų pataloginių ir nepatologinių rodiklių vertės nagrinėtos vertinant visas tris GFG formules ir abu albuminurijos diagnostikos metodus.

Apskaičiuojant inkstų pažeidimo riziką, naudota CKD-EPI formulė ir albumino-kreatinino santykis. Tiriant inkstų sutrikimo ryšį su kitais parametrais, pasirinktos dvi ribos – albuminurijos 20 mg/l (albumino-kreatinino santykis yra skirtingas tarp lyčių, todėl naudoti vieną ribą kaip rizikos įvertinimo skalėje nėra racionalu) ir aGFG 75 ml/min./1,73m² – ši riba atskirta kaip galima skirtis tarp dviejų G2 kategorijos grupių. Tyrime nauja tai, kad albuminurijos ir aGFG ribos buvo ankstyvos – daugelis studijų nagrinėja albuminurijos 30 mg/l ir aGFG 60 ml/min./1,73m² perskyrą. Tiesa, tokia šios studijos albuminurijos riba naudota ir didelėje PREVEND studijoje, o neseniai publikuotos metanalizės patvirtino, kad LIL sergančių asmenų mirtingumo rizika ima didėti, kai aGFG < 75 ml/min./1,73m².

7.2 Glomerulų filtracijos greičio pokyčiai

GFG nustatomas mažas ką tik gimus, apie 20 gyvenimo metus pasiekia suaugusių asmenų normą, nuo 4 amžiaus dešimtmečio vėl mažėja - autoriai aprašo, kad GFG mažėja apie 8 ml/min./1,73m² per dekadą [126]. Normalus išmatuotas GFG jauniems baltaodžiams vyrams yra 130 ml/min./1,73m², moterims – 120 ml/min./1,73m². Organizmui senstant, GFG mažėja. Pavyzdžiui, studijoje tiriant 1203 inksto donorų biopsijas, nefrosklerozės paplitimas tarp 18-29 metų asmenų buvo 2,7%, 30-39 m. - 16%, 40-49% - 28%, 50-59 m. - 28%, 60-69 m. - 58%, o 70-77 m. - 73%. Įvertinus inkstų veiklą pagal rizikos veiksnius nepaaiškino nefrosklerozės didėjimo vyresniame amžiuje [127]. Mūsų tirtoje kohortoje stebėtas aGFG mažėjimas tiek vyrams, tiek moterims, o moterims jo kitimas buvo ryškesnis – tai paaiškintų vyresnis moterų amžius tiriamojoje kohortoje.

Sumažėjęs glomerulų filtracijos greitis mūsų tiriamojoje kohortoje nustatytas 33,1% remiantis CKD-EPI formule, 59,5% remiantis MDRD formule ir 28,9% remiantis Cockcroft-Gault formule. Stebėtas ir vyrų, ir moterų GFG mažėjimas priklausomai nuo amžiaus. Šis paplitimas atitinka kitų epidemiologinių tyrimų, tiriančių inkstų pažeidimą, duomenis. Be jau aprašytų studijų galima paminėti Š.Trondelago antrąją sveikatos apklausą (angl. *Nord-Trøndelag Health Study*, HUNT II), kurioje aGFG < 60 ml/min/1.73 m² nustatytas 4,7% asmenų [55], Šveicarų oro užterštumo ir suaugusiųjų plaučių ligų studija (angl. *Swiss study on Air Pollution and Lung Disease in Adults*, SAPALDIA) – 8,1% [63], Reikjaviko širdies studiją (angl. *The Reykjavik Heart Study*) – 7,2% [69]. LitHiR duomenys unikalūs tuo, kad programos tiriamųjų grupę sudaro didelės kardiovaskulinės rizikos pacientai. Daugeliu atvejų kitose studijose nagrinėjami asmenys turi pirmiausia LIL rizikos veiksnius ar tiesiog priklauso bendrajai populiacijai.

CKD-EPI formulė parodo didesnes GFG vertes jaunesniems asmenims ir moterims – t.y. tose pacientų grupėse, kur yra mažesnė komplikacijų tikimybė esant tam pačiam serumo kreatininui. CKD-EPI formulė pasirodė esanti tinkamesnė ir cukriniu 2 tipo diabetu sergantiems pacientams: pavyzdžiui, Inkstų nepakankamumo ir kardiovaskulinių įvykių Italijos multicentriniame tyrime (*Renal Insufficiency And Cardiovascular Events Italian Multicenter Study*), kuriame dalyvavo 15,773 2 tipo cukriniu diabetu sergančių baltaodžių asmenų, panaudojus EPI-CKD (o ne MDRD) formulę, sutrikusio GFG verčių skaičius sumažėjo nuo 18,7% iki 17,2%, o lėtinės inkstų ligos diagnozių skaičius – nuo 37,5% iki 16,3% [129].

Taip pat teigiama, kad EPI-CKD formulė labiau tinkama rizikos stratifikacijai tarp pacientų, turinčių didelę kardiovaskulinę riziką. Pavyzdžiui, Valsartano skyrimo pacientams po ūminio miokardo infarkto tyrime (*Valsartan in Acute Myocardial Infarction*, VALIANT), tyrusiame 14527 pacientus po ūminio miokardo infarkto ir turinčius širdies nepakankamumo simptomus ar kairiojo skilvelio sistolinės disfunkciją, 24% asmenų buvo perklasifikuoti į kitą

GFG kategoriją, panaudojus CKD-EPI formulę vietoj MDRD formulės. Pacientai, perklasifikuoti į didesnio GFG kategoriją, patyrė mažiau kardiovaskulinių įvykių, negu tie, kurie perklasifikuoti į mažesnio GFG kategoriją. Perskaičiavus kategorijas pagal EPI-CKD, 75-90 ml/min./1,73m² grupės ligonių kardiovaskulinių įvykių rizika buvo 1,2 didesnė, negu 90-105 ml/min./1,73m², kai tuo tarpu MDRD formulėmis paskaičiavus GFG, ši rizika buvo 1,1 karto didesnė [130]. Aterosklerozės bendruomenėse rizikos studijoje (angl. *Atherosclerosis Risk in Communities, ARIC*) 16,9 metų buvo tirti 13905 vidutinio amžiaus pacientai, dar neturėję kardiovaskulinių įvykių. CKD-EPI formulė perklasifikavo 44,9% ir 43,5% dalyvių su GFG 60-89 ml/min./1,73m² ir 30-59 ml/min./1,73m² į aukštesnes GFG kategorijas, tačiau neperklasifikavo nė vieno asmens iš 90-119 ml/min./1,73m² ir <30 ml/min./1,73m² kategorijų – tokiu būdu 3-5 stadijos lėtinės inkstų ligos atvejų sumažėjo nuo 2,7% iki 1,6%. Perklasifikuoti asmenys turėjo mažesnę GSIL, koronarinės širdies ligos, insulto ir visų priežasčių mirtingumo riziką [131]. Mūsų tirtoje kohortoje taip pat stebėtas aGFG kitimas, pritaikius skirtingas jo apskaičiavimo formules. Didžiausias reikšmių išsibarstymas rastas apskaičiavus GFG remiantis Cockcroft-Gault formule, mažiausias – CKD-EPI formule.

7.3 Albuminurijos paplitimas

Albuminurija išsivysto keleto ligų metu. Labiausiai žinomas jos pasireiškimas ligoniams, sergantiems cukriniu diabetu. Studijos rodo, kad albuminurija pasireiškia maždaug 20-50% diabetu sergančių asmenų. Pavyzdžiui, Inkstų ir kardiovaskulinės rizikos pasireiškimo albuminurija edukacijos plėtros studijoje (angl. *Developing Education on Microalbuminuria for Awareness of renal and cardiovascular risk in Diabetes study*) 33 šalyse tirti 32208 asmenys, sergantys cukriniu diabetu - iš jų 8057 jau buvo žinoma proteinurija ar anksčiau diagnozuota ne diabetinė nefropatija, o naujai nedidelė ir didelė albuminurija nustatyta atitinkamai 39% ir 10% [104].

Jau minėtoje AusDiab studijoje tirti 25 metų ir vyresni 11247 pacientai – nustatyta, kad albuminurija pasireiškė 25,3% asmenų, o albuminurijos lygis priklausė nuo glikemijos kontrolės [105]. Jungtinėje Karalystėje vykusioje Prospektyvinėje diabeto studijoje (angl. *UK Prospective Diabetes Study*) išnagrinėjus 5097 ligonių duomenis nustatyta, kad per metus nedidelė albuminurija progresuoja į didelę albuminuriją 2,8% cukriniu diabetu sergančiųjų, o didelę albuminuriją turintiems pacientams kreatinino didėjimas >175 $\mu\text{mol/l}$ ar pakaitinio inkstų gydymo poreikis – 2,3% per metus [106].

Hipertenzijos sąsajos su albuminurija taip pat labai stiprios. Bendros populiacijos studijose albuminurijos paplitimas asmenims, sergantiems hipertenzija, yra 8-12%. Unikaloje Inkstų ir kraujagyslių galutinės stadijos ligų prevencijos studijoje (angl. *Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease, PREVEND*) tirti Groningemo miestelio Nyderlanduose 28-75 m. amžiaus gyventojai, kurių buvo paprašyta atlikti rytinį šlapimo tyrimą. 40856 asmenims, sutikusiems dalyvauti tyrime, buvo nustatyti kardiovaskulinės rizikos ir mirtingumo faktoriai. Albuminurija (20-200 mg/l) rasta 7,2% asmenų, ir ji buvo susijusi su amžiumi, lytimi, hipertenzija, diabetu, rūkymu, persirgtu miokardo infarktu ir insultu. Netgi išėmus iš analizės hipertenzija ir diabetu sergančius pacientus, albuminurija nustatyta 6,6% tirtų gyventojų [107]. Losartano poveikio galutinių išėties rezultatų sumažinimo studijoje (angl. *The Losartan Intervention for Endpoint Reduction, LIFE*) vertinta 883 pacientų hipertenzinė kardiopatija ir albuminurija. Nustačius pacientams kairiojo skilvelio padidėjimą, nedidelė ir didelė albuminurija atitinkamai nustatyta 23% ir 5% tirtų pacientų [108].

Mūsų tirtoje kohortoje albuminurija remiantis albumino koncentracija šlapime diagnozuota 11% asmenų, o remiantis albumino-kreatinino santykiu - 13,1% asmenų. Vyrams albuminurija buvo dažnesnė, negu moterims. Vertinant tai, kad pacientai priklausė padidintos kardiovaskulinės rizikos asmenims, toks albuminurijos paplitimas dėsningas.

7.4 Metabolinio sindromo bei jo komponentų ir inkstų pažeidimo sąsajos

Studijos rodo, kad metabolinis sindromas vidutiniškai du kartus didina riziką sirgti LIL, o skirtingi jo komponentai įtakoja skirtingą LIL riziką [146].

Pacientams su metaboliniu sindromu randami svarbūs albuminurijos pokyčiai. Pavyzdžiui, studijoje NHANES III dalyvavo 6217 lėtine inkstų liga sergantys pacientai ir 6125 pacientai, kuriems buvo nustatyta 30 - 300 mg/g albuminurija. Metabolinį sindromą turintys asmenys buvo labiau linkę sirgti lėtine inkstų liga ar turėti albuminuriją (šansų santykis 2,6), o individams su metabolinio sindromo 2, 3, 4 ar 5 kriterijais nustatyta atitinkamai 2,21, 3,38, 4,23 ir 5,85 karto didesnė lėtinės inkstų ligos ar albuminurijos rizika [144]. Hoehner atlikta studija, kurioje nagrinėti 934 diabetu nesergančių asmenų rodikliai, JAV pademonstravo, kad pacientų, turinčių 1, 2 ar 3 metabolinio sindromo kriterijus, albuminurijos pasireiškimo šansų santykis yra 1,8, 1,8 ir 2,3, koregavus duomenis pagal socialinius bei demografinius veiksnius ir gretutines ligas [145]. Mūsų tirtiems asmenims metaboliniu sindromu sergančių pacientų grupėje nustatytas aukštesnis GFG pagal Cockcroft-Gault formulę, tačiau mažesnis pagal MDRD ir CKD-EPI formules. Albumino šlapime ir albumino-kreatinino santykio patikimas skirtumas nebuvo rastas, nors šie rodikliai didesni pacientams, turintiems metabolinį sindromą. Tarp vyrų stebėti lygiai tokie patys pokyčiai. didėjant kriterijų skaičiui didėja kreatinino koncentracija serume ir mažėja šlapime, albumino koncentracija šlapime ir albumin-kreatinino santykis didėja. metabolinio sindromo komponentų vidurkis pagal išskirtas albuminurijos ir aGFG ribas. Metabolinio sindromo požymių skaičius didesnis rastas aGFG < 75 ml/min/1,73 m² ir albuminurijos ≥ 20 mg/l grupėse.

Nutukimas – pagrindinis metabolinio sindromo kriterijus. Framinghemo širdies studijoje (angl. *Framingham Heart Study*) ištyrus 2676 asmenų, 36% turėjo antsvorį, o 12% - nutukimą. 7,9% pacientų išsivystė LIL 3 stadija per 18,5 sekimo metų. Atlikus multivariantinę analizę, antsvoris ir nutukimas neturėjo papildomos rizikos aGFG mažėjimui, tačiau padidino proteinurijos riziką 43% ir 56% (šansų santykiai 1,43, 95% PI, 1,09- 1,88 ir 1,56, 95% PI, 1,08- 2.26) [156]. Hsu (2006) ištyręs 320252 pacientų nustatė, kad KMI yra stiprus nepriklausomas GSIL rizikos veiksnys. Palyginus 11 metų trukusios prevencinės programos pacientų su padidintu KMI ir normaliu KMI duomenis nepriklausomai nuo kraujospūdžio ir cukrinio diabeto diagnozės, paaiškėjo, kad KMI 25,0-29,9 kg/m² didina GSIL riziką 1,87 karto, 30-34,9 kg/m² – 3,57 karto, 35-39,9 kg/m² – 6,12 karto ir >39,9 – 7,07 karto [157]. Mūsų tirtoje kohortoje albumino šlapime didėjimas stebimas, kai KMI viršija 30 kg/m², o didžiausia reikšmė gauta maksimalaus KMI grupėje. aGFG reikšmės skyrėsi tik apskaičiavus pagal Cockcroft-Gault formulę: didėjant KMI, patikimai didėjo aGFG. Kitų dviejų formulių (MDRD ir CKD-EPI) vidurkiai KMI grupėse nesiskyrė. Įvertinus kompleksinį cukrinio diabeto ir hipertenzijos poveikį, ši kombinacija sąlygojo didesnę albuminuriją, o GFG pasiskirstymas buvo neprognozuojamas. Metaboliniu sindromu sergančių asmenų grupėje nustatytas aukštesnis GFG pagal Cockcroft-Gault formulę, tačiau mažesnis pagal MDRD ir CKD-EPI formules. Albumino šlapime ir albumino-kreatinino santykio patikimas skirtumas nebuvo rastas, nors šie rodikliai didesni pacientams, turintiems metabolinį sindromą. Tiek vyrams, tiek moterims stebėta albuminurijos didėjimo tendencija, didėjant metabolinio sindromo kriterijų skaičiui, aGFG kito skirtingai priklausomai nuo formulės.

Progresuojanti LIL, ypač esant proteinurijai, susijusi su lipoproteinų transporto sutrikimais, o vienas iš nefrozinio sindromo komponentų – hipercholesterolemija [31]. Aterosklerozės rizikos bendruomenėse studijos (angl. *The Atherosclerosis Risk in Communities Study*) duomenys rodo, kad LIL progresavimo rizika palyginus didžiausią ir mažiausią

trigliceridų kvartiles buvo 1,65, o DTL cholesterolio – 0,47 [32]. Japonijoje vykusiame studijoje asmenys, kuriems nustatyta viršutinė trigliceridų ir DTL cholesterolio kvartilė, turėjo 1,57 k. padidintą LIL riziką, kuri didėjo augant trigliceridų ar DTL cholesterolio kiekiui [33]. Lėtinio inkstų nepakankamumo studijoje (angl. *The Chronic Renal Insufficiency Cohort Study*) nė viena lipoproteinų frakcija nebuvo susijusi su lėtinės inkstų ligos progresavimu, tačiau aprašyta proteinurijos reikšmė: kai proteinurija buvo < 0,2 g/parą, 1 standartiniu nuokrypiu aukštesnė MTL cholesterolio vertė buvo susijusi su 26 % mažesniu aGFG padvigubėjimu, o 1 standartiniu nuokrypiu didesnis bendras cholesterolis – atitinkamai 23 % [34]. Mūsų tiriamojoje kohortoje hipercholesterolemija, padidėjusi MTL ir sumažėjusi DTL koncentracija kraujo serume buvo nustatyta atitinkamai 86,3 %, 75,8 % ir 29,7 %. Nei bendrojo, nei frakcionuoto cholesterolio koncentracijos kraujo serume reikšmingai nesiskyrė tarp tirtų aGFG grupių, tačiau trigliceridai buvo didesni albuminurijos (≥ 20 mg/l grupėje, o MTL ir DTL – albuminurijos < 20 mg/l grupėje.

7.5 Kardiovaskulinių parametrų ir inkstų rodiklių pokyčiai

Vienas pagrindinių širdies ir kraujagyslių ligų rodiklių, turinčių sąsajas su inkstų pažeidimu – kairiojo skilvelio hipertrofija, turinti neigiamą prognostinę vertę progresuojant LIL. Dėl šios patologijos vystosi aritmijos, širdies nepakankamumas, staigios mirtys, išeminė širdies liga. Iki 40% asmenų, kuriems nustatyta LIL, turi kairiojo skilvelio hipertrofiją [221-228], susijusią su hipertenzija, hipervolemija, anemija, padidinta neurohormonine aktyvacija, antriniu hiperpratiroidizmu ir mineralų bei kaulų apykaitos sutrikimais.

Mūsų tirtoje kohortoje moterų kairiojo skilvelio padidėjęs diastolinis diametras buvo susijęs su didesne albuminurija, albumino-

kreatinino santykiu, GFG pagal Cockcroft-Gault formulę ir MDRD formulę. Tarpskilvelinės pertvaros sustorėjimas buvo susijęs su padidėjusia albumino koncentracija šlapime, padidėjusiu albumino-kreatinino santykiu, didesniu GFG pagal Cockcroft-Gault. Užpakalinės sienelės sustorėjimas sąlygojo didesnį GFG remiantis Cockcroft-Gault formule. Santykinio sienelės storio padidėjimas patikimai įtakojo tik mažesnę GFG pagal MDRD, o padidintas miokardo masės indeksas – padidėjusį GFG pagal Cockcroft-Gault ir MDRD formules. Vyrų kairiojo skilvelio diastolinio diametro padidėjimas sąlygojo didesnę albumino koncentraciją, didesnės GFG vertės stebėtos GFG grupėje, kurioje taikyta Cockcroft-Gault formulė. Kairiojo skilvelio tarpskilvelinės pertvaros ir užpakalinės sienelės sustorėjimas sąlygojo didesnę albuminuriją ir mažesnę GFG pagal Cockcroft-Gault formulę. Santykinis sienelės storis sąlygojo didesnę albuminuriją, didesnį albumino-kreatinino santykį, tačiau ne GFG pokyčius. Miokardo masės indeksas patikimai įtakojo didesnę albuminuriją ir didesnį albumino-kreatinino santykį, didesnį GFG pagal Cockcroft-Gault formulę. Parametrai tarp išskirtos GFG ribos nesiskyrė, o padidintos albuminurijos grupėje moterims nustatyta storesnė tarpskilvelinė pertvara ir didesnis kairiojo skilvelio diastolinis diametras, vyrams – taip pat storesnė tarpskilvelinė pertvara, kairiojo skilvelio užpakalinė sienelė ir santykinis kairiojo skilvelio storis.

Daugelio širdies ligų metu nustatomas ir ryšys tarp miokardo fibrozės ir diastolinės disfunkcijos, o vėlyvosioje LIL stadijose diastolinė disfunkcija laikoma mirštamumo rizikos veiksniu [286]. Įvertinus diastolinės funkcijos parametrus skirtingo GFG grupėse, paaiškėjo, kad sumažėjęs GFG susijęs su A, E/Elat ir PPKS padidėjimu bei E/A ir Emed sumažėjimu, o padidinta albuminurija - su E pailgėjimu ir PPKS padidėjimu bei E/A ir Emed padidėjimu. Apibendrinant širdies morfometrijos duomenis galima teigti, kad albuminurija turi didesnį ryšį su kairiojo skilvelio hipertrofija, o diastolinė funkcija susijusi su abiem inkstų rodmenimis – ir aGFG, ir albuminurija.

Arterijų standumo tyrimų LIL ankstyvosiose stadijose nėra daug, literatūros aptarime anksčiau jau aprašyti skirtingi tokių studijų radiniai: Framinghemo širdies studijoje arterijų standumo ryšys su aGFG nepatvirtintas, tačiau karotidžių-femoralinių arterijų PWV buvo susijęs su albuminurija ir albumino-kreatinino santykiu šlapime [264]; kitoje studijoje rastas neigiamas PWV ryšys nepriklausomai nuo standartinių rizikos veiksnių ir kraujospūdžio [263]; dar kitoje albuminurijos sąsaja rasta tik su trumpesniu karotidžių-femoralinių arterijų tranzito laiku [262].

Mūsų tirtoje kohortoje moterų grupėje pailgėjęs cfPWV patikimai buvo susijęs su didesniu albumino kiekiu šlapime ir mažesniu GFG pagal CKD-EPI formulę, crPWV – su didesniu albumino-kreatinino santykiu šlapime, o CAVI abipus – su sumažėjusiu GFG pagal Cockcroft-Gault formulę. Vyrų tarpe tiek crPWV, tiek cfPWV sąlygojo didesnę albumino išskyrimą su šlapimu, o kiti rodikliai tarp grupių nesiskyrė. Esant albuminurijai ≥ 20 mg/l, moterims nustatytas padidintas cfPWV, vyrams crPWV ir cfPWV patikimai mažesni buvo mažos albuminurijos grupėse. Moterų padidintas AIX ir AIXHR75 nustatyti didesnio aGFG grupėje, o vyrams cfPWV buvo susijęs su mažesniu aGFG. Apibendrinant šiuos radinius galima teigti, kad su inkstų veikla labiausiai siejasi tradicinis arterijų standumo markeris cfPWV.

Dar mažiau žinomos miego arterijų pokyčių sąsajos su LIL ankstyvomis stadijomis. Vidutinės apimties studijose asmenims su sumažėjusiu GFG randamas didesnis karotidžių vidinis diametras [265], IMS sustorėjimas ar kaklo kraujagyslių aterosklerotinės plokštelės [274], tačiau mažesnis kreatinino klirensas neturi ryšio su plokštelių progresija [275]. Įvertinus mūsų kohortos duomenis, nustatyta, kad BMA intimos-medijos storis, BMA standumas ir BMA išsitempimas didesnis mažesnio aGFG kategorijoje. BMA diastolinis diametras kairėje ir sistolinis diametras abipus bei BMA išsitempimas kairėje rastas didesnis albuminurijos > 20 mg/l kategorijoje. Esant bent vienai plokštelei rastas mažesnis aGFG pagal CKD-EPI ir Cockcroft-Gault formules. Albumino kiekis šlapime ir albumino-kreatinino

santykis taip pat didesnis, tačiau be statistinio patikimumo. Tad kaklo kraujagyslių pokyčiai turi prognostinę vertę ir albuminurijai, ir ankstyvam aGFG sumažėjimui.

Epidemiologinės studijos rodo, kad LIL yra periferinės arterijų ligos rizikos veiksnys – tiesa, daugumai pacientų tyrimas atliekamas vėlesnėse LIL stadijose [277-278]. Mūsų duomenys parodė, kad asmenims su periferinės kraujotakos sutrikimais randamas didesnis GFG pagal Cockcroft-Gault formulę, o sutrikusi kraujotaka kairėje kojoje susijusi su didesne albuminurija.

8. IŠVADOS

1. Sumažėjęs glomerulų filtracijos greitis tiriamojoje kohortoje nustatytas 33,1% remiantis CKD-EPI formule, 59,5% remiantis MDRD formule ir 28,9% remiantis Cockcroft-Gault formule. Stebėtas ir vyrų, ir moterų glomerulų filtracijos greičio mažėjimas priklausomai nuo amžiaus.
2. Tiriamojoje kohortoje patologinė albuminurija remiantis albumino koncentracija šlapime diagnozuota 11% asmenų, o remiantis albumino-kreatinino santykiu - 13,1% asmenų. Vyrams albuminurija buvo dažnesnė, negu moterims.
3. Apskaičiavus inkstų pažeidimo progresavimo riziką, 93,7% tiriamųjų priskirti mažos, 5,7% - vidutinės, 0,5% - didelės ir 0,1% - labai didelės rizikos grupei.
4. Cukrinio diabeto ir hipertenzijos kombinacija susijusi su albuminurija. Nustatyta albuminurijos ir glomerulų filtracijos greičio priklausomybė nuo metabolinio sindromo komponentų skaičiaus.
5. Išaiškintos šios inkstų ir kardiovaskulinės sistemos pokyčių sąsajos:
 - a. Kairiojo skilvelio parametrai dažniau pakitę patologinę albuminuriją turinčių pacientų tarpe.
 - b. Atskiri diastolinės disfunkcijos parametrai susiję ir su padidėjusia albuminurija, ir su sumažėjusiu glomerulų filtracijos greičiu.
 - c. Patologinė albuminurija ir sumažėjęs glomerulų filtracijos greitis susiję su pulsinės bangos greičio pokyčiais, tačiau ne su širdies-kulkšnies indeksu ir augmentacijos indeksu.
 - d. Bendrosios miego arterijos intimos-medijos storis, standumas ir išsitempimas susiję su mažesniu glomerulų filtracijos greičiu, o išsitempimas – ir su patologine albuminurija.
 - e. Pablogėjusi periferinių kraujagyslių kraujotaka susijusi su padidintu albumino kiekiu šlapime.

9. PRAKTINIS PRITAIKYMAS

1. Vidutinės inkstų pažeidimo progresavimo rizikos grupės asmenims numatyti dažnesni vizitai inkstų rodiklių įvertinimui.
2. Didelės ir labai didelės rizikos pacientams rekomenduota paskirti nefrologo konsultaciją.
3. Albuminurijos riba pasirinkus 20 mg/l ir apskaičiuoto glomerulo filtracijos greičio kategoriją G2 skiriant per reikšmę 75, galima identifikuoti asmenis, turinčius daugiau kardiometabolinių sutrikimų.
4. Numatytas įdiegti laboratorijos automatinis apskaičiuoto glomerulo filtracijos pranešimas ir inkstų pažeidimo kategorijos nustatymas.

10. PUBLIKACIJOS DISERTACIJOS TEMA

10.1 Disertacijos tema paskelbti straipsniai

1. Rimševičius L, Aksionova A, Miglinas M, Badarienė J, Ryliškytė L, Čypienė A, Kasiulevičius V, et al. Rationale of screening for early kidney damage in patients with high cardiovascular risk: nephrologist's point of view. *Seminars in Cardiovascular Medicine*. 2013; 1(19):1-8.
2. Rimševičius L, Tracevičiūtė J, Ryliškytė L, Badarienė J, Čypienė A, Kasiulevičius, et al. Galutinių glikozilinimo produktų kaupimosi sąsajos su ankstyvu inkstų pažeidimu organizme ligonių, sergančių metaboliniu sindromu. *Medicinos teorija ir praktika*. 2012; 4.2(18):588-591.
3. Rimševičius L, Kaklauskaitė G, Rekašius T, Badarienė J, Laucevičius A, Miglinas M. Inkstų pažeidimo paplitimas nacionalinėje patikros programoje tarp suaugusių vidutinio amžiaus asmenų, turinčių didelę kardiovaskulinę riziką. *Medicinos teorija ir praktika*. 2014; 3(20): 231-238.

10.2 Konferencijų pranešimų tezės recenzuotuose užsienio leidiniuose

1. Rimsevicius, L, Skorniakov V, Laucevicius A, Miglinas M. Evaluation of estimated glomerular filtration rate using Cockcroft-Gault and CKD-EPI formulas in a cohort of patients with metabolic syndrome and diabetes mellitus. *Journal of Hypertension*. 2011; 29: e421.
2. Navickas R, Rimsevicius L, Ryliskyte L, Visockiene Z, Ozary-Flato M, Laucevicius A, et al. Cardiovascular risk in the view of individual risk factors in patients with more than 1 risk factor present. *Artery Research*. 2011; 5(6):199

3. Rimsevicius L, Sutkiene VS, Traceviciute J, Ryliskyte L, Badariene J, Cypiene A, et al. The influence of AGEs on kidney function among patients with metabolic syndrome. *Journal of Hypertension*. 2012; 30:e217
4. Rimsevicius L, Miglinas M, Laucevicius A. Renal profile in a cohort of patients with high cardiovascular risk. *Journal of Hypertension*. 2014; 32:e262-3
5. Rimsevicius L, Kaklauskaitė G, Rekašius T, Badarienė J, Ryliskyte L, Petrulioniene Z, et al. Association of lipid levels and estimated glomerular filtration rate in a cohort of patients having high cardiovascular risk. 2-asis klinikinės lipidologijos kongresas, Viena, 2014 gruodžio 5-7 d.

10.3 Disertacijos tema pristatytų žodinių pranešimų sąrašas

1. Rimševičius L. Recognition of kidney damage in hypertensive patients: is early intervention beneficial? *Vilniaus-Gdanskos susitikimas hipertenzijos, inkstų ligų ir kardiovaskulinės prevencijos srityje*. Gdanskas, 2012 gegužės 11
2. Rimševičius L. Evaluation of renal function in high risk populations: caveats and pitfalls. *XI Baltijos šalių nefrologų konferencija*. Tartu, 2012 rugsėjo 21
3. Rimševičius L. Renal data in The Lithuanian high cardiovascular risk primary prevention programme. *Širdies ir kraujagyslių, inkstų bei metabolinių ligų gydymo aktualijos*. Vilnius, 2013 spalio 04
4. Rimševičius L. Renal impact of metabolic syndrome in a high-risk cohort. *Vilniaus-Gdanskos susitikimas hipertenzijos, inkstų ligų ir kardiovaskulinės prevencijos srityje*. Gdanskas, 2014 spalio 3

11. LITERATŪROS SARAŠAS

1. Omran AR. The epidemiologic transition: a theory of the epidemiology of population change. *Milbank Q.* 2005;83:731-757.
2. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, Abraham J, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2013; 380: 2095–128.
3. Rao C, Adair T, Bain C, Doi SA. Mortality from diabetic renal disease: a hidden epidemic. *Eur J Public Health.* 2012; 22: 280–84.
4. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA.* 2007 Nov 7;298(17):2038-47.
5. Van Blijderveen JC, Straus SM, Zietse R, Stricker BH, Sturkenboom MC, Verhamme KM. A population-based study on the prevalence and incidence of chronic kidney disease in the Netherlands. *Int Urol Nephrol.* 2014 Mar;46(3):583-92
6. Zoccali C, Kramer A, Jager KJ. Chronic kidney disease and end-stage renal disease—a review produced to contribute to the report ‘the status of health in the European union: towards a healthier Europe’. *NDT Plus.* 2010 ;3 (3): 213-224.
7. Christensson A, Savage C, Sjoberg DD, Cronin AM, O'Brien MF, Lowrance W, et al. Association of cancer with moderately impaired renal function at baseline in a large, representative, population-based cohort followed for up to 30 years. *Int J Cancer.* 2013 Sep 15;133(6):1452-8.
8. Ronco C. Cardiorenal and renocardiac syndromes: clinical disorders in search of a systematic definition. *Int J Artif Organs.* 2008;31: 1–2.
9. Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2004;351: 1285–1295.
10. Damman K, Navis G, Voors AA, Asselbergs FW, Smilde TD, Cleland JG, et al. Worsening renal function and prognosis in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Card Fail.* 2007; 13: 599–608.
11. Hillege HL, Girbes AR, de Kam PJ, Boomsma F, de Zeeuw D, Charlesworth A, et al. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2000; 102: 203–210.
12. Lim CC, Teo BW, Ong PG, Cheung CY, Lim SC, Chow KY, al. Chronic kidney disease, cardiovascular disease and mortality: A prospective cohort study in a multi-ethnic Asian population. *Eur J Prev Cardiol.* 2014 May 23 [Epub ahead of print].

13. Eijkelkamp WB, de Graeff PA, van Veldhuisen DJ, van Dokkum RP, Gansevoort RT, de Jong PE, et al. Effect of first myocardial ischemic event on renal function. *Am J Cardiol.* 2007; 100: 7–12.
14. Zoccali C, Tripepi G, Dounousi E, Mallamaci F. Chronic Kidney Disease (CKD) as a Systemic Disease: Whole Body Autoregulation and Inter-Organ Cross-Talk. *Kidney Blood Press Res.* 2014;39:134-141.
15. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004; 351: 1296–305.
16. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, House A, Rabbat C, Fok M, et al. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17: 2034–47.
17. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med.* 2004; 164: 659–63.
18. Wang AY, Lai KN. The importance of residual renal function in dialysis patients. *Kidney Int.* 2006; 69: 1726–32.
19. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet.* 2010; 375: 2073–81.
20. The Global Burden of Metabolic Risk Factors for Chronic Diseases Collaboration. Cardiovascular disease, chronic kidney disease, and diabetes mortality burden of cardiometabolic risk factors from 1980 to 2010: a comparative risk assessment. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014; 2(8):634 – 647.
21. Ayodele OE, Alebiosu CO. Burden of chronic kidney disease: an international perspective. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2010; 17: 215–24.
22. Frenk J, Lozano R, Bobadilla JL. The epidemiological transition in Latin America. *Notas Poblacion.* 1994; 22: 79–101.
23. Jha V1, Wang AY, Wang H. The impact of CKD identification in large countries: the burden of illness. *Nephrol Dial Transplant.* 2012 Oct;27 Suppl 3:iii32-8.
24. Minutolo R, De Nicola L, Mazzaglia G, et al. Detection and awareness of moderate to advanced CKD by primary care practitioners: a cross-sectional study from Italy. *Am J Kidney Dis.* 2008; 52: 444–53.
25. Levey AS, Stevens LA, Coresh J. Conceptual model of CKD: applications and implications. *Am J Kidney Dis.* 2009; 53:S4-16.

26. Atkins RC. The changing patterns of chronic kidney disease: the need to develop strategies for prevention relevant to different regions and countries. *Kidney Int Suppl.* 2005; 68 (suppl 98): S83–85.
27. Hwang SJ, Tsai JC, Chen HC. Epidemiology, impact and preventive care of chronic kidney disease in Taiwan. *Nephrology (Carlton).* 2010; 15 (suppl 2): 3–9.
28. Ministerio de Salud. Estrategia Nacional de Salud para el cumplimiento de los objetivos sanitarios de la década 2011–2020. Santiago: Gobierno de Chile, 2011.
29. Palmer AJ, Valentine WJ, Chen R, et al. A health economic analysis of screening and optimal treatment of nephropathy in patients with type 2 diabetes and hypertension in the USA. *Nephrol Dial Transplant.* 2008; 23: 1216–23.
30. Herman WH, Shahinfar S, Carides GW, et al. Losartan reduces the costs associated with diabetic end-stage renal disease: the RENAAL study economic evaluation. *Diabetes Care.* 2003; 26: 683–87.
31. Boulware LE, Jaar BG, Tarver-Carr ME, Brancati FL, Powe NR. Screening for proteinuria in US adults: a cost-effectiveness analysis. *JAMA.* 2003; 290: 3101–14.
32. Hoerger TJ, Wittenborn JS, Segel JE, et al. A health policy model of CKD: 2. The cost-effectiveness of microalbuminuria screening. *Am J Kidney Dis.* 2010; 55: 463–73.
33. Manns B, Hemmelgarn B, Tonelli M, et al. Population based screening for chronic kidney disease: cost effectiveness study. *BMJ.* 2010; 341: c5869.
34. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39 (suppl 1): S1–266.
35. Department of Health. The National Service Framework for Renal Services. Part Two: Chronic Kidney Disease, Acute Renal Failure and End of Life Care. COI: London, 2005.
36. Toussaint N. Screening for early kidney disease. The CARI guidelines. Published online, 2011.
37. Barsoum RS: Chronic kidney disease in the developing world. *N Engl J Med.* 2006, 354:997-999.
38. Eggers PW. Has the incidence of end-stage renal disease in the USA and other countries stabilized? *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2011; 20:241–245.
39. Levey AS, Atkins R, Coresh J et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives—a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney Int.* 2007; 72: 247–259.

40. Ruggenenti P, Schieppati A, Remuzzi G: Progression, remission, regression of chronic renal diseases. *Lancet*. 2001, 357:1601-1608.
41. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, Saran R, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *The Lancet*. 2013; 382(9888):260 – 272.
42. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2003; 108:2154-2169.
43. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med*. 2003; 139:137-147.
44. Amato D, Alvarez-Aguilar C, Castaneda-Limones R, Rodriguez E, vila-Diaz M, Arreola F, et al. Prevalence of chronic kidney disease in an urban Mexican population. *Kidney Int Suppl*. 2005; 97:S11-S17.
45. Brown WW, Peters RM, Ohmit SE, Keane WF, Collins A, Chen SC, et al. Early detection of kidney disease in community settings: the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Am J Kidney Dis*. 2003; 42:22-35.
46. Bruce MA, Beech BM, Crook ED, Sims M, Griffith DM, Simpson SL, et al. Sex, weight status, and chronic kidney disease among African Americans: the Jackson Heart Study. *J Investig Med*. 2013 Apr;61(4):701-7.
47. Brugts JJ, Knetsch AM, Mattace-Raso FU, Hofman A, Witteman JC. Renal function and risk of myocardial infarction in an elderly population: the Rotterdam Study. *Arch Intern Med*. 2005; 165:2659-2665.
48. Chadban SJ, Briganti EM, Kerr PG, Dunstan DW, Welborn TA, Zimmet PZ, Atkins RC. Prevalence of kidney damage in Australian adults: The AusDiab kidney study. *J Am Soc Nephrol*. 2003; 14:S131-S138.
49. Chen J, Wildman RP, Gu D, Kusek JW, Spruill M, Reynolds K, et al. Prevalence of decreased kidney function in Chinese adults aged 35 to 74 years. *Kidney Int*. 2005; 68:2837-2845.
50. Chudek J, Wieczorowska-Tobis K, Zejda J, Broczek K, Skalska A, Zdrojewski T, Wiecek A. The prevalence of chronic kidney disease and its relation to socioeconomic conditions in an elderly Polish population: results from the national population-based study PolSenior. *Nephrol Dial Transplant*. 2014 May;29(5):1073-82.

51. Cirillo M, Laurenzi M, Mancini M, Zanchetti A, Lombardi C, De Santo NG. Low glomerular filtration in the population: prevalence, associated disorders, and awareness. *Kidney Int.* 2006; 70:800-806.
52. Coresh J, Byrd-Holt D, Astor BC, Briggs JP, Eggers PW, Lacher DA, Hostetter TH. Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among U.S. adults, 1999 to 2000. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16:180-188.
53. Fox CS, Larson MG, Vasan RS, Guo CY, Parise H, Levy D, Leip EP, O'donnell CJ, D'Agostino RB Sr, Benjamin EJ. Cross sectional association of kidney function with valvular and annular calcification: the Framingham heart study. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17:521-527.
54. Garg AX, Papaioannou A, Ferko N, Campbell G, Clarke JA, Ray JG. Estimating the prevalence of renal insufficiency in seniors requiring long-term care. *Kidney Int.* 2004; 65:649-653.
55. Hallan SI, Coresh J, Astor BC, Asberg A, Powe NR, Romundstad S, Hallan HA, Lydersen S, Holmen J. International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17:2275-228.
56. Hemmelgarn BR, Zhang J, Manns BJ, Tonelli M, Larsen E, Ghali WA, Southern DA, McLaughlin K, Mortis G, Culleton BF. Progression of kidney dysfunction in the community-dwelling elderly. *Kidney Int.* 2006; 69:2155-2161.
57. Konta T, Hao Z, Abiko H, Ishikawa M, Takahashi T, Ikeda A, Ichikawa K, Takasaki S, Kubota I. Prevalence and risk factor analysis of microalbuminuria in Japanese general population: the Takahata study. *Kidney Int.* 2006; 70:751-756.
58. Kramer H, Toto R, Peshock R, Cooper R, Victor R. Association between chronic kidney disease and coronary artery calcification: the Dallas Heart Study. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16:507-513.
59. Manjunath G, Tighiouart H, Coresh J, Macleod B, Salem DN, Griffith JL, Levey AS, Sarnak MJ. Level of kidney function as a risk factor for cardiovascular outcomes in the elderly. *Kidney Int.* 2003; 63:1121-1129.
60. McClellan W, Warnock DG, McClure L, Campbell RC, Newsome BB, Howard V, Cushman M, Howard G. Racial differences in the prevalence of chronic kidney disease among participants in the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Cohort Study. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17:1710-1715.
61. McDonald SP, Maguire GP, Hoy WE. Renal function and cardiovascular risk markers in a remote Australian Aboriginal community. *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18:1555-1561.

62. Ninomiya T, Kiyohara Y, Kubo M, Tanizaki Y, Doi Y, Okubo K, Wakugawa Y, Hata J, Oishi Y, Shikata K, Yonemoto K, Hirakata H, Iida M. Chronic kidney disease and cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Kidney Int.* 2005; 68:228-236.
63. Nitsch D, Felber DD, von EA, Gaspoz JM, Downs SH, Leuenberger P, Tschopp JM, Brandli O, Keller R, Gerbase MW, Probst-Hensch NM, Stutz EZ, ckermann-Liebrich U. Prevalence of renal impairment and its association with cardiovascular risk factors in a general population: results of the Swiss SAPALDIA study. *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21:935-944.
64. Otero A, Gayoso P, Garcia F, de Francisco AL. Epidemiology of chronic renal disease in the Galician population: resu in the Galician population: results of the pilot Spanish EPIRCE study. *Kidney Int Suppl.* 2005; 99:S16-S19.
65. Shankar A, Klein R, Klein BE. The association among smoking, heavy drinking, and chronic kidney disease. *Am J Epidemiol.* 2006; 164:263-271.
66. Ponte B, Pruijm M, Marques-Vidal P, Martin PY, Burnier M, Paccaud F, Waeber G, Vollenweider P, Bochud M. Determinants and burden of chronic kidney disease in the population-based CoLaus study: a cross-sectional analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2013 Sep;28(9):2329-39.
67. Van Blijderveen JC, Straus SM, Zietse R, Stricker BH, Sturkenboom MC, Verhamme KM. A population-based study on the prevalence and incidence of chronic kidney disease in the Netherlands. *Int Urol Nephrol.* 2014 Mar;46(3):583-92
68. Verhave JC, Gansevoort RT, Hillege HL, Bakker SJ, de Zeeuw D, de Jong PE. An elevated urinary albumin excretion predicts de novo development of renal function impairment in the general population. *Kidney Int Suppl.* 2004; 92:S18-S21.
69. Viktorsdottir O, Palsson R, Andresdottir MB, Aspelund T, Gudnason V, Indridason OS. Prevalence of chronic kidney disease based on estimated glomerular filtration rate and proteinuria in Icelandic adults. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20:1799-1807.
70. Pries AR, Secomb TW, Gaehtgens P. The endothelial surface layer. *Pflugers Archiv European Journal of Physiology.* 2000; 5(440):653-666.
71. Drumond MC, Deen WM. Structural determinants of glomerular hydraulic permeability. *Am J Physiol.* 1994; 1(266): F1-F12.
72. Jeansson M, Bjoreck MK, Tenstad O, Haraldsson B. Adriamycin alters glomerular endothelium to induce proteinuria. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20(1):114-122.

73. Hohenstein B, Colin M, Foellmer C, et al. Autocrine VEGF-VEGF-R loop on podocytes during glomerulonephritis in humans. *NDT*. 2010; 25(10):3170–3180, 2010.
74. Jeansson M, Haraldsson B. Morphological and functional evidence for an important role of the endothelial cell glycocalyx in the glomerular barrier. *Am J Physiol*. 2006; 290(1): F111–F116.
75. Bailey E, Bottomley MJ, Westwell S, et al. Vascular endothelial growth factor mRNA expression in minimal change, membranous, and diabetic nephropathy demonstrated by non-isotopic in situ hybridisation. *J Clin Pathol*. 1999; 52(10):735–738.
76. Miner JH. Glomerular basement membrane composition and the filtration barrier. *Ped Nephrol*. 2011; 26:1413–1417.
77. Van den Hoven MJ, Wijnhoven TJ, Li JP, et al. Reduction of anionic sites in the glomerular basement membrane by heparanase does not lead to proteinuria. *Kidney Int*. 2008; 73(3):278–287.
78. Sachs N, Kreft M, van den Bergh MA, et al. Kidney failure in mice lacking the tetraspanin CD151. *J Cell Biol*. 2006; 175(1): 2006.
79. Toblli JE, Bevione P, Di Gennaro F, Madalena L, Cao G, Angerosa M. Understanding the mechanisms of proteinuria: therapeutic implications. *Int J Nephrol*. 2012;2012:546039.
80. Torres-Rasgado E, Fouret G, Carbonneau MA, Leger CL. Peroxynitrite mild nitration of albumin and LDL-albumin complex naturally present in plasma and tyrosine nitration rate-albumin impairs LDL nitration. *Free Radical Research*. 2007; 41(3): 367–375, 2007.
81. Lewko B, Gołos M, Latawiec E, Angielski S, Stepinski J. Regulation of cGMP synthesis in cultured podocytes by vasoactive hormones. *J Physiol Pharm*. 2006; 57(4):599–610, 2006.
82. Haraldsson B, Nystrom J, Deen WM. Properties of the Glomerular Barrier and Mechanisms of Proteinuria. *Physiol Rev*. 2008; 88: 451–487.
83. Wartiovaara J, Öfverstedt LG, Khoshnoodi J, et al. Nephrin strands contribute to a porous slit diaphragm scaffold as revealed by electron tomography. *J Clin Invest*. 2004; 114(10): 1475–1483.
84. Birn H, Christensen EI. Renal albumin absorption in physiology and pathology. *Kidney Int*. 2006; 69(3):440–449.
85. Gekle M. Renal tubule albumin transport. *Ann Rev Physiol*. 2005; 67:573–594.

86. Tojo A, Onozato AML, Ha H, et al. Reduced albumin reabsorption in the proximal tubule of early-stage diabetic rats. *Histochem Cell Biol.* 2001; 116(3): 269–276.
87. Bertolatus JA, Hunsicker LG. Glomerular sieving of anionic and neutral bovine albumins in proteinuric rats. *Kidney Int.* 1987 Jun;31(6):1257-66.
88. Tojo A, Endou H. Intrarenal handling of proteins in rats using fractional micropuncture technique. *Am J Physiol.* 1992; 263(4): F601–F606.
89. Ohlson M, Sorensson J, Haraldsson B. Glomerular size and charge selectivity in the rat as revealed by FITC-Ficoll and albumin. *Am J Physiol.* 2000; 279:F84–F91.
90. Norden AGW, Lapsley M, Lee PJ, et al. Glomerular protein sieving and implications for renal failure in Fanconi syndrome. *Kidney Int.* 2001; 60(5):1885–1892.
91. Lund U, Rippe A, Venturoli AD, Tenstad O, Grubb A, Rippe B. Glomerular filtration rate dependence of sieving of albumin and some neutral proteins in rat kidneys. *Am J Physiol.* 2003; 284(6):F1226–F1234.
92. Christensen EI, Birn H, Rippe B, Maunsbach AB. Controversies in nephrology: renal albumin handling, facts, and artifacts. *Kidney Int.* 2007; 72(10):1192–1194.
93. Russo LM, Sandoval RM, McKee M, Osicka TM, Collins AB, Brown D, Molitoris BA, Comper WD. The normal kidney filters nephrotic levels of albumin retrieved by proximal tubule cells: Retrieval is disrupted in nephrotic states. *Kidney International.* 2007;71:504–513.
94. Redon J. Measurement of microalbuminuria – what the nephrologist should know. *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21 (3): 573-576.
95. D'Amico G. Tubulointerstitium as predictor of progression of glomerular diseases. *Nephron.* 1999; 83(4):289–295.
96. Tojo A, Onozato ML, Kurihara H, Sakai T, Goto A, Fujita T. Angiotensin II blockade restores albumin reabsorption in the proximal tubules of diabetic rats. *Hypertension Research.* 2003; 26(5): 413–419.
97. Tojo A, Tisher CC, Madsen KM. Angiotensin II regulates H⁺-ATPase activity in rat cortical collecting duct. *Am J Physiol.* 1994; 267(6):F1045–F1051.
98. White SL, Yu R, Craig JC, Polkinghorne KR, Atkins RC, Chadban SJ. Diagnostic accuracy of urine dipsticks for detection of albuminuria in the general community. *Am J Kidney Dis.* 2011. Jul;58(1):19-28.
99. Marshall SM. Screening for Microalbuminuria: Which Measurement? *Diabetic Medicine.* 1991; 8(8): 706–711.
100. Clase CM, St Pierre MW, Churchill DN. Conversion between bromocresol green- and bromocresol purple-measured albumin in renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16:1925-1929.

101. Bargnoux AS, Barrot A, Fesler P, Kuster N, Badiou S, Dupuy AM, Ribstein J, Cristol JP. Evaluation of five immunoturbidimetric assays for urinary albumin quantification and their impact on albuminuria categorization. *Clin Biochem*. 2014 Jul 26 [Epub ahead of print].
102. McTaggart MP, Newall RG, Hirst JA, et al. Diagnostic Accuracy of Point-of-Care Tests for Detecting Albuminuria: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014;160(8):550-557.
103. Brinkman JW, Bakker SJL, Gansevoort RT, Hillege HL, Kema IP, Gans RO, de Jong PE, de Zeeuw D. Which method for quantifying urinary albumin excretion gives what outcome? A comparison of immunonephelometry with HPLC. *Kidney Int Suppl*. 2004; 92: S69–S75.
104. Parving H-H, Lewis JB, Ravid M, Remuzzi G, Hunsicker LG. Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a referred cohort of type II diabetic patients: A global perspective. *Kidney Int*. 2006; 69: 2057–2063.
105. Tapp RJ, Shaw JE, Zimmet PZ, Balkau B, Chadban SJ, Tonkin AM, Welborn TA, Atkins RC. Albuminuria is evident in the early stages of diabetes onset: Results from the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab). *Am J Kidney Dis*. 2004; 44: 792–798.
106. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int*. 2003; 63: 225–232.
107. Hillege HL, Janssen WM, Bak AA, Diercks GF, Grobbee DE, Crijs HJ, Van Gilst WH, De Zeeuw D, De Jong PE; PREVEND Study Group. Microalbuminuria is common, also in a nondiabetic, nonhypertensive population, and an independent indicator of cardiovascular risk factors and cardiovascular morbidity. *J Intern Med*. 2001; 249: 519–526.
108. Wachtell K, Palmieri V, Olsen MH, Bella JN, Aalto T, Dahlöf B, et al. Urine albumin/creatinine ratio and echocardiographic left ventricular structure and function in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy: The LIFE study. Losartan Intervention for Endpoint Reduction. *Am Heart J*. 2002; 43: 319–326.
109. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002; 39(suppl 1):S1–S266.
110. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, National

- Heart, Lung, and Blood Institute, National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003; 42:1206–1252.
111. National Collaborating Centre for Chronic Conditions (UK). Chronic Kidney Disease: National Clinical Guideline for Early Identification and Management in Adults in Primary and Secondary Care. London: Royal College of Physicians (UK), 2008.
 112. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2013. *Diabetes Care*. 2013; 36(suppl 1):S11–S66.
 113. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013; 3:1–150.
 114. Gutman Y, Gottschalk CW, Lassiter WE. Micropuncture study of inulin absorption in the rat kidney. *Science*. 1965; 147:753–754.
 115. Stevens LA, Levey AS. Measured GFR as a Confirmatory Test for Estimated GFR. *JASN*. 2009; 20(11):2305–2313.
 116. Israelit AH, Long DL, White MG, Hull AR. Measurement of glomerular filtration rate utilizing a single subcutaneous injection of 125I-iothalamate. *Kidney Int*. 1973;4: 346–349.
 117. Botev R, Mallie JP, Wetzels JFM, Couchoud C, Schuck O. The Clinician and Estimation of Glomerular Filtration Rate by Creatinine-based Formulas: Current Limitations and Quo Vadis. *CJASN*. 2011; 5(4): 937-950.
 118. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd., Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009; 150: 604–612.
 119. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1999; 130: 461–470.
 120. Levey AS, Perone RD, Machas NE. Serum creatinine and renal function. *Ann. Rev. Med*. 1988; 39: 465-90.
 121. Murthy K, Stevens LA, Stark PC, Levey AS. Variation in the serum creatinine assay calibration: A practical application to glomerular filtration rate estimation. *Kidney Int*. 2005; 68: 1884–1887.

122. Vickery S, Stevens PE, Dalton RN, van Lente F, Lamb EJ. Does the ID-MS traceable MDRD equation work and is it suitable for use with compensated Jaffe and enzymatic creatinine assays? *Nephrol Dial Transplant*. 2006; 21: 2439–2445.
123. Levey AS, Greene T, Kusek JW, Beck GJ: A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine [Abstract]. *J Am Soc Nephrol*. 2000; 11: 155A.
124. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976; 16: 31–41.
125. Delanaye P, Cohen E. Formula-based estimates of the GFR: equations variable and uncertain. *Nephron Clin Pract*. 2008; 110:c48–c54.
126. Davies DF, Shock NW. Age changes in glomerular filtration rate, effective renal plasma flow, and tubular excretory capacity in adult males. *J Clin Invest*. 1950;29:496–507.
127. Rule AD, Am H, Cornell LD, Taler SJ, Cosio FG, Kremers WK, Textor SC, Stegall MD: The association between age and nephrosclerosis on renal biopsy among healthy adults. *Ann Intern Med*. 2010; 152: 561–567, 2010.
128. Wesson L. Physiology of the Human Kidney. *Grune & Stratton*: Niujorkas, 1969.
129. Pugliese G. et al. The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation provides a better definition of cardiovascular burden associated with CKD than the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study formula in subjects with type 2 diabetes. *Atherosclerosis*. 2011 Sep;218(1):194-9.
130. Skali H, Uno H, Levey AS, Inker LA, Pfeffer MA, Solomon SD. Prognostic assessment of estimated glomerular filtration rate by the new Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation in compari A new equation to estimate glomerular filtration rate son with the Modification of Diet in Renal Disease Study equation. *Am Heart J*. 2011 Sep;162(3):548-54.
131. Matsushita K, Selvin E, Bash LD, Astor BC, Coresh J. Risk implications of the new CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation compared with the MDRD Study equation for estimated GFR: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Kidney Dis*. 2010 Apr;55(4):648-59.
132. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988; 37 : 1595 –1607.
133. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998; 15, 539–553.

134. Elkau 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.
135. National Cholesterol Education Program (NCEP): Expert Panel on Detection and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. 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) final report. *Circulation.* 2002; 106, 3143–3421.
136. Grundy SM, Cleman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation.* 2005; 112 (17): 2735–52.
137. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocrine Practice.* 2003; 9(3):237–252.
138. Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, Alberti G, Shaw J. The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. *J Atheroscler Thromb.* 2005; 12, 295–300.
139. Sowers JR, James R, Whaley-Connell A, Hayden MR. The role of overweight and obesity in the cardiorenal syndrome. *Cardiorenal Medicine.* 2011; 1:5-12.
140. Lucove J, Vupputuri S, Heiss G, North K, Russell M. Metabolic syndrome and the development of CKD in American Indians: The Strong Heart Study. *Am J Kidney.* 2008; 51: 21–28.
141. Watanabe H, Obata H, Watanabe T, Sasaki S, Nagai K, Aizawa Y. Metabolic syndrome and risk of development of chronic kidney disease. The Niigata Preventive Medicine Study. *Diabetes Metab Res Rev.* 2010; 26: 26–32.
142. Tozawa M, Iseki C, Tokashiki K, Chinen S, Kohagura K, Kinjo K, Takishita S, Iseki K. Metabolic syndrome and risk of developing chronic kidney disease in Japanese adults. *Hypertens Res.* 2007; 30: 937–943.
143. Bonnet F, Marre M, Halimi JM, Stengel B, Lange C, Laville M, Tichet J, Balkau B. Waist circumference and the metabolic syndrome predict the development of elevated albuminuria in non-diabetic subjects: The DESIR Study. *J Hypertens.* 2006; 24: 1157–1163.
144. Chen J, Muntner P, Hamm LL, Jones DW, Batuman V, Fonseca V, Whelton PK, He J. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in US adults. *Ann Intern Med.* 2004; 140 : 167 –174.

145. Hoehner CM, Greenlund KJ, Rith-Najarian S, Casper ML, McClellan WM. Association of the insulin resistance syndrome and microalbuminuria among nondiabetic native Americans. The Inter-Tribal Heart Project. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13 : 1626 –1634.
146. Thomas G, Sehgal AR, Kashyap SR, Srinivas TR, Kirwan JP, Navaneethan SD. Metabolic syndrome and kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 Oct;6(10):2364-73.
147. Yang T, Chu CH, Hsu CH, Hsieh PC, Chung TC, Bai CH, You SL, Hwang LC, Lin CM, Sun CA. Impact of metabolic syndrome on the incidence of chronic kidney disease: a Chinese cohort study. *Nephrology (Carlton).* 2012 Aug;17(6):532-8.
148. Saito T, Mochizuki T, Uchida K, Tsuchiya K, Nitta K. Metabolic syndrome and risk of progression of chronic kidney disease: a single-center cohort study in Japan. *Heart Vessels.* 2013 May;28(3):323-9.
149. Chen J, Muntner P, Hamm LL, Jones DW, Batuman V, Fonseca V, Whelton PK, He J. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in US adults. *Ann Intern Med.* 2004; 140 : 167 –174.
150. Weisinger JR, Kempson RL, Eldridge L, Swenson RS. The nephrotic syndrome: A complication of massive obesity. *Ann Intern Med.* 1974; 81 : 440 –447.
151. Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM, Lin J, D'Agati VD. Obesity-related glomerulopathy: An emerging epidemic. *Kidney Int.* 2001; 59 : 1498 –1509.
152. Mokdad AH, Serdula MK, Dietz WH, Bowman BA, Marks JS, Koplan JP. The spread of the obesity epidemic in the United States, 1991–1998. *JAMA.* 1999; 282 : 1519 –1522.
153. Iseki K, Ikemiya Y, Kinjo K, Inoue T, Iseki C, Takishita S. Body mass index and the risk of development of end-stage renal disease in a screened cohort. *Kidney Int.* 2004; 65 : 1870 –1876.
154. Ejerblad E, Forede M, Lindblad P, Fryzek J, McLaughlin JK, Nyren O. Obesity and risk of chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17 :1695– 1702.
155. Speckman RA, McClellan WM, Volkova NV, Jurkovitz CT, Satko SG, Schoolwerth AC, Freedman BI. Obesity is associated with family history of ESRD in incident dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2006.
156. Foster MC, Hwang SJ, Larson MG, Lichtman JH, Parikh NI, Vasani RS, Levy D, Fox CS. Overweight, obesity, and the development of stage 3 CKD: the Framingham Heart Study. *Am J Kidney Dis.* 2008 Jul;52(1):39-48.

157. Hsu CY, McCulloch CE, Iribarren C, Darbinian J, Go AS. Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med.* 2006;144 :21– 28.
158. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk. *Am J Clin Nutr.* 2004;79 :379– 384.
159. Vaziri ND. Molecular mechanisms of lipid disorders in nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 2003; 63 : 1964 –1976.
160. Vaziri ND, Sato T, Liang K. Molecular mechanism of altered cholesterol metabolism in focal glomerulosclerosis. *Kidney Int.* 2003; 63 : 1756 –1763.
161. Vaziri ND, Liang K, Park JS. Acquired lecithin: Cholesterol acyltransferase (LCAT) deficiency in nephrotic syndrome. *Am J Physiol.* 2001; 49 : F823 –F829.
162. Lee HS. Mechanisms and consequences of hypertriglyceridemia and cellular lipid accumulation in chronic kidney disease and metabolic syndrome. *Histol Histopathol.* 2011 Dec;26(12):1599-610.
163. Wahba IM, Mak RH. Obesity and Obesity-Initiated Metabolic Syndrome: Mechanistic Links to Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007; 2: 550-562.
164. Wheeler DC, Chana RS. Interaction between lipoproteins, glomerular cells and matrix. *Miner Electrolyte Metab.* 1993; 19 : 149 –164.
165. Chait A, Heinecke JW. Lipoprotein modification: Cellular mechanisms. *Current Opin Lipidol.* 1994; 5 : 363 –370.
166. Hattori M, Nikotic-Paterson DJ, Miyazaki K, Isbel NM, Lan HY, Atkin RC, Kawaguchi H, Ito K. Mechanisms of glomerular macrophage infiltration in lipid-induced renal injury. *Kidney Int Suppl.* 1999; 71 : S47 –S50.
167. Muntner P, Coresh J, Smith JC, Eckfeldt J, Klag MJ. Plasma lipids and risk of developing renal dysfunction: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Kidney Int.* 2000; 58 : 293 –301.
168. Rahman M, Yang W, Akkina S, Alper A, Anderson AH, Appel LJ, He J, Raj DS, Schelling J, Strauss L, Teal V, Rader DJ. CRIC Study Investigators. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014 Jul 7;9(7):1190-8.
169. Baragetti A1, Norata GD, Sarcina C, Rastelli F, Grigore L, Garlaschelli K, Uboldi P, Baragetti I, Pozzi C, Catapano AL. High density lipoprotein cholesterol levels are an independent predictor of the progression of chronic kidney disease. *J Intern Med.* 2013 Sep;274(3):252-62.
170. Tsuruya K, Yoshida H, Nagata M, Kitazono T, Hirakata H, Iseki K, Moriyama T, Yamagata K, Yoshida H, Fujimoto S, et al. *Atherosclerosis.* 2014 Mar; 233(1):260-7.

171. Van Hemelrijck M1, Garmo H, Hammar N, Jungner I, Walldius G, Lambe M, Holmberg L. The interplay between lipid profiles, glucose, BMI and risk of kidney cancer in the Swedish AMORIS study. *Int J Cancer*. 2012 May 1;130(9):2118-28.
172. Scheuer H, Gwinner W, Hohbach J, Grone EF, Brandes RP, Malle E, Olbricht CJ, Walli AK, Grone HJ: Oxidant stress in hyperlipidemia-induced renal damage. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2000; 278 : F63 –F74.
173. Barbato JE, Zuckerbraun BS, Overhaus M, Raman KG, Tzeng E. Nitric oxide modulates vascular inflammation and intimal hyperplasia in insulin resistance and the metabolic syndrome. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005; 289:228–236.
174. Sun YX, Hu SJ, Zhang XH, Sun J, Zhu CH, Zhang ZJ. Plasma levels of vWF and NO in patients with metabolic syndrome and their relationship with metabolic disorders. *Journal of Zhejiang University. Medical science*. 2006; 35:315–318.
175. Meaney E, Vela EA, Samaniego V, Meaney A, Asbun J, Zempoalteca JC, et al. Metformin, arterial function, intima-media thickness and nitrooxidation in metabolic syndrome: the Mefisto Study. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2008; 35:895–903.
176. Sayre LM, Lin D, Yuan Q, Zhu X, Tang X. Protein adducts generated from products of lipid oxidation: focus on HNE and ONE. *Drug Metab Rev*. 2006; 38:651–675.
177. Hopps E, Noto D, Caimi G, Averna MR. A novel component of the metabolic syndrome: the oxidative stress. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2010 Jan;20(1):72-7.
178. Ford ES, Mokdad AH, Giles WH, Brown DW. The metabolic syndrome and antioxidant concentrations. *Diabetes*. 2003;52:2346–2352.
179. Demirbag R, Yilmaz R, Gur M, Celik H, Guzel S, Selek S, Kocyigit A. DNA damage in metabolic syndrome and its association with antioxidative and oxidative measurements. *Int J Clin Pract*. 2006 Oct;60(10):1187-93.
180. Kuo KL, Tarng DC. Oxidative stress in chronic kidney disease. *Adaptive Medicine*. 2010; 2(2): 87–94.
181. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M. Heart disease and stroke statistics—2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2009; 119:e21-e181.
182. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008; 117:743-753.

183. Vasan RS, Sullivan LM, Wilson PW. Relative importance of borderline and elevated levels of coronary heart disease risk factors. *Ann Intern Med.* 2005;142 :393-402.
184. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004; 364:937-952.
185. Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *Heart.* 2007;93:172-176.
186. Kannel WB, McGee D, Gordon T. A general cardiovascular risk profile: the Framingham Study. *Am J Cardiol.* 1976;38:46-51.
187. Volpe M, Tocci G. 2007 ESH/ESC Guidelines for the management of hypertension, from theory to practice: global cardiovascular risk concept. *J Hypertens Suppl.* 2009; Jun;27(3):S3-11.
188. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, May M, Brindle P. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ.* 2007;335 :136.
189. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA.* 2007; 297 :611-619.
190. Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, Gaziano JM, Cook NR. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. *Circulation.* 2008;118 :2243-2251.
191. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetière P, Jousilahti P, Keil U, Njølstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM; SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J.* 2003; 24 :987-1003.
192. National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. 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 :2486-2497.
193. Brindle P, Beswick A, Fahey T, Ebrahim S. Accuracy and impact of risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *Heart.* 2006; 92 :1752-1759.

194. Turin TC, Tonelli M, Manns BJ, Ravani P, Ahmed SB, Hemmelgarn BR. Chronic kidney disease and life expectancy. *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27: 3182—86.
195. Wen CP, Cheng TYD, Tsai MK, Chang YC, Chan HT, Tsai SP, Chiang PH, Hsu CC, Sung PK, Hsu YH, Wen SF. All-cause mortality attributable to chronic kidney disease: a prospective cohort study based on 462,293 adults in Taiwan. *Lancet*. 2008;371:2173-82.
196. Kokubo Y, Nakamura S, Okamura T, et al. Relationship between blood pressure category and incidence of stroke and myocardial infarction in an urban Japanese population with and without chronic kidney disease: the SUITA study. *Stroke*. 2009; 40:2674–2679.
197. Levin A, Singer J, Thompson CR, Ross H, Lewis M. Prevalent LVH in the predialysis population: Identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis*. 1996; 27:347–354.
198. Pannier B, Guérin 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.
199. Green D, Roberts PR, New DI, Kalra PA. Sudden cardiac death in hemodialysis patients: an in-depth review. *Am J Kidney Dis*. 2011; 57: 921–929.
200. Krane V, Wanner C. Statins, inflammation and kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2011; 6: 1573–1579.
201. Ochodnický P, Henning RH, van Dokkum RP, de Zeeuw D.. Microalbuminuria and endothelial dysfunction: emerging targets for primary prevention of end-organ damage. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2006;47 Suppl 2:S151-62.
202. Kielstein JT, Zoccali C. Asymmetric dimethylarginine: a cardiovascular risk factor and a uremic toxin coming of age? *Am J Kidney Dis*. 2005; 46 : 186–202
203. Zoccali C, Mallamaci CF, R Maas R, for the CREED Investigators. Left ventricular hypertrophy, cardiac remodeling and asymmetric dimethylarginine (ADMA) in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2002; 62:339–345.
204. Ketteler M, Schlieper G, Floege J. Calcification and cardiovascular health: new insights into an old phenomenon. *Hypertension*. 2006; 47 : 1027–1034.
205. Quarles LD. Endocrine functions of bone in mineral metabolism regulation. *J Clin Invest*. 2008; 118:3820–3828.
206. Ronco C, McCullough P, Anker SD, Anand I, Aspromonte N, Bagshaw SM, et al. Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) consensus group. Cardio-renal

- syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. *Eur Heart J*. 2010;31 (6): 703-711.
207. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52 :1527–1539.
208. Van der Velde M, Matsushita K, J Coresh J, for the Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int*. 2011; 79:1341–1352.
209. Kottgen A, Russell SD, Loehr LR, Crainiceanu CM, Rosamond WD, Chang PP, Chambless LE, Coresh J. Reduced kidney function as a risk factor for incident heart failure: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:1307–1315.
210. Astor BC, Coresh J, Heiss G, Pettitt D, Sarnak MJ. Kidney function and anemia as risk factors for coronary heart disease and mortality: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Am Heart J*. 2006; 151 : 492–500.
211. Abramson JL, Jurkowitz CT, Vaccarino V, Weintraub WS, McClellan W. Chronic kidney disease, anemia, and incident stroke in a middle-aged, community-based population: the ARIC study. *Kidney Int*. 2003; 64 : 610–615.
212. Wattanakit K, Folsom AR, Selvin E, Coresh J, Hirsch AT, Weatherley BD. Kidney function and risk of peripheral arterial disease: results from the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *J Am Soc Nephrol*. 2007 Feb;18(2):629-36.
213. Alonso A1, Lopez FL, Matsushita K, Loehr LR, Agarwal SK, Chen LY, Soliman EZ, Astor BC, Coresh J. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Circulation*. 2011 Jun 28;123(25):2946-53.
214. Hallan SI, Matsushita K, Sang Y, Mahmoodi BK, Black C, Ishani A, Kleefstra N, Naimark D, Roderick P, Tonelli M, Wetzels JF, Astor BC, Gansevoort RT, Levin A, Wen CP, Coresh J; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Age and association of kidney measures with mortality and end-stage renal disease. *JAMA*. 2012; 308:2349–2360
215. Nitsch D, Grams M, Sang Y, Black C, Cirillo M, Djurdjev O, Iseki K, Jassal SK, Kimm H, Kronenberg F, Oien CM, Levey AS, Levin A, Woodward M, Hemmelgarn BR; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Associations of

- estimated glomerular filtration rate and albuminuria with mortality and renal failure by sex: a meta-analysis. *BMJ*. 2013 Jan 29;346:f324
216. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, for the Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: A meta-analysis of 1 024 977 individuals. *Lancet*. 2012; 380 : 1662–1673.
217. Mahmoodi BK, Matsushita K, Woodward M, et al, for the Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium,. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without hypertension: a meta-analysis. *Lancet*. 2012 Nov 10;380(9854):1649-61.
218. Middleton RJ, Parfrey PS, Foley RN. Left ventricular hypertrophy in the renal patient. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12:1079-1084.
219. Nardi E, Palermo A, Mulè G, Cusimano P, Cottone S, Cerasola G. Left ventricular hypertrophy and geometry in hypertensive patients with chronic kidney disease. *J Hypertens*. 2009;27:633-641
220. Wang MC, Tsai WC, Chen JY, Cheng MF, Huang JJ. Arterial stiffness correlated with cardiac remodelling in patients with chronic kidney disease. *Nephrology*. 2007;12:591-597
221. Tucker B, Fabbian F, Giles M, Thuraisingham C, Raine AE, Baker LR. Left ventricular hypertrophy and ambulatory blood pressure monitoring in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 1997;12:724-728
222. Levin A, Thompson C, Ethier J, et al. Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact in decline in haemoglobin. *Am J Kidney Dis*. 1999;34:125-134
223. Nardi E, Cottone S, Mulè G, Palermo A, Cusimano P, Cerasola G. Influence of chronic renal insufficiency on left ventricular diastolic function in hypertensives without left ventricular hypertrophy. *J Nephrol*. 2007;20:320-328
224. Paoletti E, Bellino D, Casottana P, Rolla D, Cannella G. Left ventricular hypertrophy in nondiabetic predialysis CKD. *Am J Kidney Dis*. 2005;46:320-327
225. Peterson GE, de Backer T, Gabriel A, et al. Prevalence and correlates of left ventricular hypertrophy in the African American Study of Kidney Disease Cohort Study. *Hypertension*. 2007;50:1033-1039
226. Lewis J, Agodoa L, Cheek D, Greene T, Middleton J, O'Connor D, Ojo A, Phillips R, Sika M, Wright J Jr. Comparison of cross-sectional renal function measurements in African Americans with hypertensive nephrosclerosis and of

- primary formulas to estimate glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis.* 2001; 38: 744-753
227. Moran A, Katz R, Jenny NS, Astor B, Bluemke DA, Lima JA, Siscovick D, Bertoni AG, Shlipak MG. Left ventricular hypertrophy in mild and moderate reduction in kidney function determined using cardiac magnetic resonance imaging and cystatin C: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Am J Kidney Dis.* 2008;52(5):839.
228. Lewis J, Agodoa L, Cheek D, Greene T, Middleton J, O'Connor D, Ojo A, Phillips R, Sika M, Wright J Jr. Comparison of cross-sectional renal function measurements in African Americans with hypertensive nephrosclerosis and of primary formulas to estimate glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis.* 2001; 38: 744-753
229. Touyz RM, Schiffrin EL. Reactive oxygen species in vascular biology: implications in hypertension. *Histochem Cell Biol.* 2004;122:339–352.
230. Schiffrin EL, Touyz RM. From bedside to bench to bedside: role of renin-angiotensin-aldosterone system in remodeling of resistance arteries in hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004;287: H435–H446.
231. Pagliaro P, Penna C. Rethinking the renin-angiotensin system and its role in cardiovascular regulation. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2005;19:77-87.
232. Gregori M, Tocci G, Marra A, Pignatelli G, Santolamazza C, Befani A, Ciavarella GM, Ferrucci A, Paneni F. Inadequate RAAS suppression is associated with excessive left ventricular mass and systo-diastolic dysfunction. *Clin Res Cardiol.* 2013 Oct;102(10):725-33.
233. Lopez B, Gonzalez A, Varo N, Laviades C, Querejeta R, Diez J. Biochemical assessment of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease. *Hypertension.* 2001;38:1222-1226.
234. Lopez B, Gonzalez A, Lsarte JJ, et al. Is plasma cardiotrophin-1 a marker of hypertensive heart disease? *J Hypertens.* 2005;23:625-632.
235. Cottone S, Mulè G, Guarneri M, et al. Endothelin-1 and F2-isoprostane relate to and predict renal dysfunction in hypertensive patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:497-503.
236. Gutierrez O, Isakova T, Rhee E, et al. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:2205-2215.
237. Seiler S1, Rogacev KS, Roth HJ, Shafein P, Emrich I, Neuhaus S, Floege J, Fliser D, Heine GH. Associations of FGF-23 and sKlotho with cardiovascular

- outcomes among patients with CKD stages 2-4. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014 Jun 6;9(6):1049-58
238. Scialla JJ, Xie H, Rahman M, Anderson AH, Isakova T, Ojo A, Zhang X, Nessel L, Hamano T, Grunwald JE, Raj DS, Yang W, He J, Lash JP, Go AS, Kusek JW, Feldman H, Wolf M; Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Investigators. Fibroblast growth factor-23 and cardiovascular events in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2014 Feb;25(2):349-60
239. Bezante GP, Viazzi F, Leoncini G, et al. Coronary flow reserve is impaired in hypertensive patients with subclinical renal damage. *Am J Hypertens*. 2009;22:191-196
240. Izzo JL Jr, Shykoff BE. Arterial stiffness: Clinical relevance, measurement, and treatment. *Rev Cardiovasc Med*. 2001; 2: 29 – 34, 7 –40
241. Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ, Larson MG, Warner E, Keaney JF Jr, et al. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: The Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2004; 43: 1239–1245
242. Jacob MP. Extracellular matrix remodeling and matrix metalloproteinases in the vascular wall during aging and in pathological conditions. *Biomed Pharmacother*. 2003; 57: 195 – 202
243. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Salvetti G, Bernini G, Magagna A, et al. Age-related reduction of NO availability and oxidative stress in humans. *Hypertension*. 2001; 38: 274–279
244. Qiu H, Zhu Y, Sun Z, Trzeciakowski JP, Gansner M, Depre C, et al. Short communication: Vascular smooth muscle cell stiffness as a mechanism for increased aortic stiffness with aging. *Circ Res*. 2010; 107: 615–619
245. Atkinson J. Age-related medial elastocalcinosis in arteries: Mechanisms, animal models, and physiological consequences. *J Appl Physiol*. 2008; 105: 1643 – 1651.
246. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: Methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006; 27: 2588 – 2605.
247. Sugawara J, Hayashi K, Yokoi T, Cortez-Cooper MY, DeVan AE, Anton MA, et al. Brachial–ankle pulse wave velocity: An index of central arterial stiffness? *J Hum Hypertens*. 2005; 19: 401–406.
248. Maeda Y, Inoguchi T, Etoh E, Kodama Y, Sasaki S, Sonoda N, Nawata H, Shimabukuro M, Takayanagi R. Brachial-ankle pulse wave velocity predicts all-

- cause mortality and cardiovascular events in patients with diabetes: the kyushu prevention study of atherosclerosis. *Diabetes Care*. 2014 Aug;37(8):2383-90.
249. Kubozono T, Miyata M, Ueyama K, Nagaki A, Otsuji Y, Kusano K, et al. Clinical significance and reproducibility of new arterial distensibility index. *Circ J*. 2007; 71: 89 – 94
250. Nichols WW. Clinical measurement of arterial stiffness obtained from noninvasive pressure waveforms. *Am J Hypertens*. 2005; 18:3S–10S
251. Wilkinson IB, Fuchs SA, Jansen IM, Spratt JC, Murray GD, Cockcroft JR, et al. Reproducibility of pulse wave velocity and augmentation index measured by pulse wave analysis. *J Hypertens*. 1998; 16: 2079–2084.
252. Sako H, Miura S, Kumagai K, Saku K. Associations between augmentation index and severity of atheroma or aortic stiffness of the descending thoracic aorta by transesophageal echocardiography. *Circ J*. 2009; 73: 1151 – 1156.
253. Nichols WW, O'Rourke MF. Wave reflections. In: Nichols WW, O'Rourke MF, editors. *MacDonald's blood flow in arteries: Theoretical, experimental and clinical principles*. 4th edn. London: *Arnold*, 1998; 201 – 222.
254. Williams B, Lacy PS. Impact of heart rate on central aortic pressures and hemodynamics: Analysis from the CAFE (Conduit Artery Function Evaluation) study: CAFE-Heart Rate. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54: 705 – 713.
255. Lacy P, Carr SJ, O'Brien D, Fentum B, Williams B, Paul SK, Robinson TG:Reduced glomerular filtration rate in pre-dialysis non-diabetic chronic kidney disease patients is associated with impaired baroreceptor sensitivity and reduced vascular compliance. *Clin Sci (Lond)*. 110: 101–108, 2006.
256. Shinohara K, Shoji T, Tsujimoto Y, Kimoto E, Tahara H, Koyama H, Emoto M, Ishimura E, Miki T, Tabata T, Nishizawa Y:Arterial stiffness in predialysis patients with uremia. *Kidney Int*. 65: 936–943, 2004.
257. Lehmann ED, Gosling RG, Sonksen PH. Arterial wall compliance in diabetes. *Diabet Med*. 1992; 9:114–119.
258. Pitsavos C, Toutouzas K, Dernellis J, Skoumas J, Skoumbourdis E, Stefanadis C, Toutouzas P:Aortic stiffness in young patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am Heart J*. 1998; 135: 604–608.
259. Kool MJ, Hoeks AP, Struijker Boudier HA, Reneman RS, Van Bortel LM:Short- and long-term effects of smoking on arterial wall properties in habitual smokers. *J Am Coll Cardiol*. 1993; 22: 1881–1886.

260. Kawamoto R, Kohara K, Tabara Y, Miki T, Ohtsuka N, Kusunoki T, Yorimitsu N. An association between decreased estimated glomerular filtration rate and arterial stiffness. *Intern Med.* 2008; 47: 593–598.
261. Yoshida M, Tomiyama H, Yamada J, Koji Y, Shiina K, Nagata M, Yamashina A: Relationships among renal function loss within the normal to mildly impaired range, arterial stiffness, inflammation, and oxidative stress. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007; 2: 1118–1124.
262. Hermans MM, Henry R, Dekker JM, Kooman JP, Kostense PJ, Nijpels G, Heine RJ, Stehouwer CD: 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.
263. Mourad JJ, Pannier B, Blacher J, Rudnichi A, Benetos A, London GM, Safar ME. Creatinine clearance, pulse wave velocity, carotid compliance and essential hypertension. *Kidney Int.* 2001 May;59(5):1834-41.
264. Upadhyay A, Hwang SJ, Mitchell GF, Vasani RS, Vita JA, Stancu PI, Meigs JB, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Fox CS. Arterial stiffness in mild-to-moderate CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2009 Sep;20(9):2044-53.
265. Briet M, Bozec E, Laurent S, Fassot C, London GM, Jacquot C, Froissart M, Houillier P, Boutouyrie P: Arterial stiffness and enlargement in mild-to-moderate chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2006;69: 350–357.
266. Polak JF, Pencina MJ, Pencina KM, O'Donnell CJ, Wolf PA, D'Agostino RB Sr. Carotid-wall intima-media thickness and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2011 Jul 21;365(3):213-21.
267. Poli A, Tremoli E, Colombo A, Sirtori M, Pignoli P, Paoletti R. Ultrasonographic measurement of the common carotid artery wall thickness in hypercholesterolemic patients. A new model for the quantitation and follow up of preclinical atherosclerosis in living human subjects. *Atherosclerosis.* 1988;70:253–261.
268. Salonen R, Salonen JT. Progression of carotid atherosclerosis and its determinants: a population-based ultrasonography study. *Atherosclerosis.* 1990;81:33–40.
269. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, et al. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med.* 1998;128:262–269.
270. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation.* 2007;115:459–467.

271. Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Zoccali C. Prognostic value of ultrasonographic measurement of carotid intima media thickness in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12:2458–2464.
272. Preston E, Ellis MR, Kulinskaya E, Davies AH, Brown EA. Association between carotid artery intima-media thickness and cardiovascular risk factors in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2005;46:856–862.
273. Chhajed N, Subhash Chandra BJ, Shetty MS, Shetty C. Correlation of carotid intimal-medial thickness with estimated glomerular filtration rate and cardiovascular risk factors in chronic kidney disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2014 May;25(3):572-6.
274. Yang P, Yuan H, Weng C, Wang Y, Cao X, Chen Z. Carotid intima-media thickness and estimated glomerular filtration rate in hypertensive patients. *J Cent S Univ Med Sci*. 2014 May;39(5):465-70.
275. Rigatto C, Levin A, House AA, Barrett B, Carlisle E, Fine A. Atheroma progression in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:291–298.
276. Fishbane S, Youn S, Flaster E, Adam G, Maesaka JK. Ankle-arm blood pressure index as a predictor of mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1996;27:668–672.
277. O'Hare AM, Glidden DV, Fox CS, Hsu CY. High prevalence of peripheral arterial disease in persons with renal insufficiency: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2000. *Circulation*. 2004;109:320–323.
278. Leskinen Y, Salenius JP, Lehtimäki T, Huhtala H, Saha H. The prevalence of peripheral arterial disease and medial arterial calcification in patients with chronic renal failure: requirements for diagnostics. *Am J Kidney Dis*. 2002;40:472–479.
279. Mostaza JM, Suarez C, Manzano L, et al. Relationship between ankle-brachial index and chronic kidney disease in hypertensive patients with no known cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(suppl 3):S201-S205.
280. Selvin, E. and Erlinger, T.P. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation*. 2004; 110: 738–743.
281. Lash, J.P., Go, A.S., Appel, L.J. et al. Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study: baseline characteristics and associations with kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009; 4: 1302–1311.
282. Shlipak, M.G., Fried, L.F., Crump, C. et al. Cardiovascular disease risk status in elderly persons with renal insufficiency. *Kidney Int*. 2002; 62: 997–1004.

283. Wattanakit, K., Folsom, A.R., Selvin, E., Coresh, J., Hirsch, A.T., and Weatherley, B.D. Kidney function and risk of peripheral arterial disease: results from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18: 629–636.
284. Fried, L.F., Shlipak, M.G., Crump, C. et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and mortality in elderly individuals. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41: 1364–1372.
285. Król E, Rutkowski B, Czarniak P, Kraszewska E, Lizakowski S, Szubert R, Czekalski S, Sułowicz W, Wiecek A. Early detection of chronic kidney disease: results of the PolNef study. *Am J Nephrol*. 2009;29(3):264-73.
286. Farshid A, Pathak R, Shadbolt B, Arnold L, Talaulikar G. Diastolic function is a strong predictor of mortality in patients with chronic kidney disease. *BMC Nephrol*. 2013 Dec 23;14:280.