

VILNIAUS UNIVERSITETAS

Agnė Jucevičienė

Arterijų funkcijos ir struktūros rodiklių sąryšis su kardiovaskulinėmis baigtimis asmenims, kuriems nustatytas metabolinis sindromas

DAKTARO DISERTACIJA

Medicinos ir sveikatos mokslai,
Medicina (M 001)

VILNIUS 2025

Disertacija rengta 2020–2024 metais Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos instituto Širdies ir kraujagyslių ligų klinikoje.

Mokslinė vadovė – Dr. Ligita Ryliškytė (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Mokslinis konsultantas – Prof. habil. dr. Aleksandras Laucevičius (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Gynimo taryba:

Pirmininkė – Prof. dr. Janina Tutkuvienė (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Nariai:

Prof. dr. Sigita Aidietienė (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001),

Doc. dr. Arvydas Baranauskas (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001),

Doc. dr. Andrius Berūkštis (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001),

Prof. dr. Margus Viigimaa (Talino technologijos universitetas, Estija, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Disertacija ginama viešame Gynimo tarybos posėdyje 2025 m. gruodžio mėn. 17 d. 12 val. Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Raudonojoje auditorijoje. Adresas: Santariškių g. 2, Vilnius, Lietuva, tel.: +370 674 30842; el. paštas: cardio@santa.lt

Disertaciją galima peržiūrėti bibliotekose ir VU interneto svetainėje adresu: <https://www.vu.lt/naujienos/ivykiu-kalendorius>

<https://doi.org/10.15388/vu.thesis.866>

<https://orcid.org/0000-0002-4486-1879>

VILNIUS UNIVERSITY

Agnė Jucevičienė

The Association Between Arterial Function and Structural Markers and Cardiovascular Outcomes in Individuals Diagnosed with Metabolic Syndrome

DOCTORAL DISSERTATION

Medical and Health Sciences,
Medicine (M 001)

VILNIUS 2025

The dissertation was prepared between 2020 and 2024 at the Clinic of Heart and Vascular Diseases, Institute of Clinical Medicine, Faculty of Medicine, Vilnius University, Vilnius, Lithuania.

Academic Supervisor – Dr. Ligita Ryliškytė (Medicine and Health Sciences, Medicine M 001).

Academic Consultant – Prof. Habil. Dr. Aleksandras Laucevičius (Medicine and Health Sciences, Medicine M – 001).

This doctoral dissertation will be defended in a public meeting of the Dissertation Defence Panel:

Chairman – Prof. Dr. Janina Tutkuvienė (Vilnius University, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001).

Members:

Prof. Dr. Sigita Aidietienė (Vilnius University, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001)

Assoc. Prof. Dr. Arvydas Baranauskas (Vilnius University, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001)

Assoc. Prof. Dr. Andrius Berūkštis (Vilnius University, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001)

Prof. Dr. Margus Viigimaa (Tallinn University of Technology, North Estonia Medical Centre, Medicine – M 001).

The dissertation shall be defended at a public meeting of the Dissertation Defence Panel at 12:00 hour on 17th December 2025 in the Red auditorium of Vilnius University Hospital Santaros, Vilnius, Lithuania.

Address: Santariškių st. 2, the Red auditorium, 03101 Vilnius, Lithuania.

Tel. +370 674 30842; e-mail: cardio@santa.lt

The text of this dissertation can be accessed at the libraries of Vilnius University, as well as on the website of Vilnius University:

www.vu.lt/lt/naujienos/ivykiu-kalendorius

SANTRUMPOS

AH	arterinė hipertenzija
AIx	aortos augmentacijos indeksas (angl. <i>augmentation index</i>)
AIxHR75	širdies susitraukimų dažniui 75 k./min. koreguotas aortos augmentacijos indeksas (angl. <i>augmentation index adjusted to a heart rate of 75 bpm</i>)
AKFI	angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai
AKS	arterinis kraujo spaudimas
ARB	angiotenzino receptorių blokatoriai
aPBG	aortos (miego–šlaunies arterijų) pulsinės bangos greitis
BAB	beta adrenoblokatoriai
CAVI	širdies ir kulkšnies kraujagyslinis indeksas (angl. <i>cardio-ankle vascular index</i>)
CPV	centrinio poveikio antihipertenziniai vaistai
CRB	C reaktyvusis baltymas
DTL	didelio tankio lipoproteinai
GFG	glomerulų filtracijos greitis
IMS	intimos ir medijos storis
IQR	tarpkvartilinis rėžis (angl. <i>interquartile range</i>)
KKB	kalcio kanalo blokatoriai
KMI	kūno masės indeksas
IŠL	išeminė širdies liga
KV	kardiovaskulinis
KŽI	kulkšnies ir žasto indeksas
MetS	metabolinis sindromas
MTL	mažo tankio lipoproteinai
rPBG	radialinis pulsinės bangos greitis
SN	standartinis nuokrypis
ŠKL	širdies ir kraujagyslių ligos
ŠS	šansų santykis
TG	trigliceridai
TSD	tėkmės sąlygota dilatacija

TURINYS

IVADAS.....	11
Tiriamoji problema ir darbo aktualumas	11
Tyrimo tikslas.....	12
Tyrimo uždaviniai	12
Tyrimo naujumas.....	13
Praktinė reikšmė.....	13
Ginamieji teiginiai.....	14
1. LITERATŪROS APŽVALGA	15
1.1. Metabolinis sindromas	15
1.1.1. Metabolinio sindromo apibrėžimas.....	15
1.1.2. Metabolinio sindromo paplitimas	17
1.1.3. Patofiziologiniai metabolinio sindromo mechanizmai.....	18
1.1.4. Metabolinio sindromo ir arterinių žymenų bei kardiovaskulinių įvykių ryšys	21
1.2. Arteriniai rodikliai.....	24
1.2.1. Arterijų standumo tyrimai.....	24
1.2.1.1. Aortos pulsinės bangos greitis.....	24
1.2.1.1.1. Aortos pulsinės bangos greitis: apibrėžimas ir reikšmė ...	24
1.2.1.1.2. Aortos pulsinė banga ir metabolinis sindromas	25
1.2.1.1.3. Aortos pulsinės bangos greitis kaip kardiovaskulinės rizikos prognostinis rodiklis.....	28
1.2.1.2. Aortos augmentacijos indeksas	29
1.2.1.2.1. Aortos augmentacijos indeksas: apibrėžimas ir reikšmė..	29
1.2.1.2.2. Aortos augmentacijos indeksas ir metabolinis sindromas	29
1.2.1.2.3. Aortos augmentacijos indeksas kaip kardiovaskulinės rizikos prognostinis rodiklis.....	31
1.2.1.3. Širdies ir kulkšnies kraujagyslinis indeksas	33
1.2.1.3.1. Širdies ir kulkšnies kraujagyslinis indeksas: apibrėžimas ir reikšmė	33

1.2.1.3.2. Širdies ir kulkšnies kraujagyslinis indeksas bei metabolinis sindromas	33
1.2.1.3.3. Širdies ir kulkšnies kraujagyslinis indeksas kaip kardiovaskulinės rizikos prognostinis rodiklis.....	34
1.2.2. Endotelio funkcijos tyrimai.....	35
1.2.2.1. Tėkmės sąlygota dilatacija žasto arterijoje: apibrėžimas ir reikšmė	35
1.2.2.2. Tėkmės sąlygota dilatacija žasto arterijoje ir metabolinis sindromas	36
1.2.2.3. Tėkmės sąlygota dilatacija žasto arterijoje kaip kardiovaskulinės rizikos prognostinis rodiklis.....	37
1.2.3. Miego arterijų ultragarsinio tyrimo rodikliai	39
1.2.3.1. Bendrosios miego arterijos intimos ir medijos storis: apibrėžimas ir reikšmė	39
1.2.3.2. Bendrosios miego arterijos intimos ir medijos storis bei metabolinis sindromas.....	40
1.2.3.3. Bendrosios miego arterijos intimos ir medijos storis kaip kardiovaskulinės rizikos prognostinis rodiklis.....	42
2. METODAI	44
2.1. Tiriamųjų atranka.....	44
2.2. Bioetikos leidimas.....	45
2.3. Tiriamųjų klinikinis vertinimas.....	45
2.4. Laboratoriniai tyrimai	46
2.5. Arterinių žymenų vertinimas	46
2.6. Metabolinio sindromo komponentų deriniai	51
2.7. Klinikinių baigčių stebėjimas.....	52
2.8. Pakartotinių vizitų analizė.....	55
2.9. Statistinė analizė	55
3. REZULTATAI.....	57
3.1. KARDIOVASKULINIŲ MIRČIŲ ANALIZĖS DUOMENYS	57
3.1.1. Pradinės charakteristikos	57

3.1.2. Tradicinių širdies ir kraujagyslių rizikos veiksnių ir kardiovaskulinių mirčių ryšys: vienfaktorinė analizė	57
3.1.3. Arterinių rodiklių ir kardiovaskulinių mirčių ryšys: vienfaktorinė analizė	60
3.1.4. Arterinių rodiklių ir kardiovaskulinių mirčių ryšys: Kokso proporcingos rizikos regresinė analizė.....	60
3.1.5. Arterinių rodiklių, tradicinių širdies ir kraujagyslių rizikos veiksnių ir kardiovaskulinių mirčių ryšys: išgyvenamumo medžio analizė	62
3.2. KARDIOVASKULINIŲ ĮVYKIŲ ANALIZĖS DUOMENYS	64
3.2.1. Pradinės charakteristikos	64
3.2.2. Kardiovaskulinį įvykį patyrusių ir jo nepatyrusių asmenų palyginimas	64
3.2.2.1. Tradicinių širdies ir kraujagyslių rizikos veiksnių ir kardiovaskulinių įvykių ryšys	64
3.2.2.2. Arterinių rodiklių ir kardiovaskulinių įvykių ryšys.....	66
3.2.2.3. Laboratorinių rodiklių ir kardiovaskulinių įvykių ryšys	68
3.2.2.4. Metabolinio sindromo komponentų ir kardiovaskulinių įvykių ryšys	70
3.2.3. Mirtiną ir nemirtiną kardiovaskulinį įvykį patyrusių asmenų palyginimas	72
3.2.3.1. Tradicinių širdies ir kraujagyslių rizikos veiksnių ir mirtinų arba nemirtinų kardiovaskulinių įvykių ryšys.....	72
3.2.3.2. Arterinių rodiklių ir mirtinų arba nemirtinų kardiovaskulinių įvykių ryšys	74
3.2.3.3. Laboratorinių rodiklių ir mirtinų arba nemirtinų kardiovaskulinių įvykių ryšys	74
3.2.3.4. Metabolinio sindromo komponentų ir mirtinų arba nemirtinų kardiovaskulinių įvykių ryšys	76
3.2.4. Didįjį kardiovaskulinį įvykį patyrusių ir jo nepatyrusių asmenų palyginimas	78
3.2.4.1. Tradicinių širdies ir kraujagyslių rizikos veiksnių ir didžiųjų kardiovaskulinių įvykių ryšys	78
3.2.4.2. Arterinių rodiklių ir didžiųjų kardiovaskulinių įvykių ryšys. 79	

3.2.4.3. Laboratorinių rodiklių ir didžiųjų kardiovaskulinių įvykių ryšys	83
3.2.4.4. Metabolinio sindromo komponentų ir didžiųjų kardiovaskulinių įvykių ryšys	84
3.2.5. Mirtiną ir nemirtiną didįjį kardiovaskulinį įvykį patyrusių asmenų palyginimas	87
3.2.5.1. Tradicinių širdies ir kraujagyslių rizikos veiksnių ir mirtinų arba nemirtinų didžiųjų kardiovaskulinių įvykių ryšys.....	87
3.2.5.2. Arterinių rodiklių ir mirtinų arba nemirtinų didžiųjų kardiovaskulinių įvykių ryšys	88
3.2.5.3. Laboratorinių rodiklių ir mirtinų arba nemirtinų didžiųjų kardiovaskulinių įvykių ryšys	89
3.2.5.4. Metabolinio sindromo komponentų ir mirtinų arba nemirtinų didžiųjų kardiovaskulinių įvykių ryšys	91
3.2.6. Miokardo infarktą ir insultą patyrusių asmenų palyginimas	93
3.2.6.1. Tradicinių širdies ir kraujagyslių rizikos veiksnių ir miokardo infarkto arba insulto ryšys.....	93
3.2.6.2. Arterinių rodiklių ir miokardo infarkto arba insulto ryšys	94
3.2.6.3. Laboratorinių rodiklių ir miokardo infarkto arba insulto ryšys.	95
3.2.6.4. Metabolinio sindromo komponentų ir miokardo infarkto arba insulto ryšys	97
3.3. Metabolinio sindromo komponentų derinių ryšys su arterijų pažeida	99
3.3.1. Metabolinio sindromo komponentų ir itin pažeistų arterijų ryšys: koreliacinė analizė.....	99
3.3.2. Metabolinio sindromo komponentų ir ryškiai pažeistų arterijų ryšys: koreliacinė analizė.....	102
3.3.3. Specifinių metabolinio sindromo komponentų derinių poveikis arterijų standumui: vienfaktorinė analizė.....	105
3.3.4. Metabolinio sindromo komponentų ir itin pažeistų arterijų ryšys: logistinės regresijos analizė.....	108
3.4. PAKARTOTINIŲ VIZITŲ IR MEDIKAMENTINIO GYDYMO ANALIZĖS DUOMENYS.....	110

3.4.1. Medikamentinis gydymas	110
3.4.2. Taikyto medikamentinio gydymo ryšys su arteriniais žymenimis ir kardiovaskuliniais įvykiais	113
3.4.2.1. Aortos pulsinės bangos greitis.....	114
3.4.2.2. Širdies ir kulkšnies kraujagyslinis indeksas	115
3.4.2.3. Bendrosios miego arterijos intimos ir medijos storis	117
3.4.2.4. Bendrosios miego arterijos standumas	118
3.4.2.5. Kulkšnies ir žasto indeksas	120
4. REZULTATŲ APTARIMAS	122
4.1. Tradicinių kardiovaskulinių rizikos veiksnių reikšmė kardiovaskuliniams įvykiams išsivystyti.....	122
4.2. Arterinių rodiklių prognostinė vertė vertinant kardiovaskulinę riziką... ..	124
4.3. Metabolinio sindromo ir jo komponentų derinių reikšmė širdies ir kraujagyslių ligų rizikai.....	126
4.4. Medikamentinio gydymo sąsajos su arterinių rodiklių dinamika ir kardiovaskulinių įvykių rizika.....	130
5. IŠVADOS	131
6. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS.....	132
7. DARBO APRIBOJIMAI	133
8. LITERATŪROS SĄRAŠAS	134
9. PRIEDAI	157
10. SANTRAUKA	158
11. TRUMPA INFORMACIJA APIE DISERTANTĘ	183
12. PADĖKA	184
13. PUBLIKACIJŲ SĄRAŠAS	185
14. PRISTATYTI PRANEŠIMAI IR TEZĖS.....	187
15. DALYVAVIMAS BIOMEDICINIUOSE TYRIMUOSE IR SU TUO SUSIJUSIOS PUBLIKACIJOS DISERTACIJOS RENGIMO METU	188

IVADAS

Tiriamoji problema ir darbo aktualumas

Kiekvienais metais širdies ir kraujagyslių ligos (ŠKL) sukelia daugiau nei 17 milijonų priešlaikinių mirčių visame pasaulyje ir tikėtina, kad šis skaičius iki 2030 m. pabaigos pasieks 23,6 milijono mirčių [1, 2, 3]. Europoje ŠKL lemia 3,9 milijono mirčių kasmet, o Europos Sąjungoje – daugiau nei 1,8 milijono mirčių [4]. Nepaisant gydymo ir prevencinių priemonių pažangos, ypač didelių pajamų šalyse, tokiose kaip Jungtinės Amerikos Valstijos, kuriose matomas ŠKL sukeltų mirčių skaičiaus mažėjimas, ŠKL išlieka pagrindine mirties priežastimi pasaulyje [2, 5]. Be to, standartizuotas pagal amžių ŠKL mirtingumas ir toliau auga net ir didelių pajamų šalyse [2]. Lietuvoje taip pat matoma ši tendencija – ŠKL daugelį metų yra pagrindinė tiek vyrų, tiek moterų mirties priežastis. Remiantis naujausiais Lietuvos Higienos instituto duomenimis, 2024 metais ŠKL sudarė beveik pusę visų mirčių (50,8 proc.) [6]. Dažniausios mirties priežastys Lietuvoje yra išeminė širdies liga (IŠL) ir insultas, o IŠL mirtingumas Lietuvoje yra didžiausias ES [7]. Ši didelė ŠKL našta turi ir ekonominių padarinių. 2023 m. Europos kardiologų draugijos inicijuotas ir Oksfordo mokslininkų atliktas išsamus tyrimas, kuriame vertinta ŠKL ekonominė našta Europos Sąjungos valstybėms, atskleidė, kad Lietuvoje, 2021 metų duomenimis, ŠKL „kaina“ ekonomikai siekė 1,439 mlrd. eurų, o tai sudaro apie 2,5 proc. viso Lietuvos bendrojo vidaus produkto [8]. Kitų šaltinių duomenimis prognozuojama, kad su ŠKL susijusios išlaidos Jungtinėse Amerikos Valstijose nuo 2015 iki 2035 metų išaugs 183 milijardais dolerių [9]. Tokie statistiniai duomenys pabrėžia tinkamo rizikos vertinimo ir prevencijos strategijų svarbą siekiant valdyti ŠKL riziką.

Metabolinis sindromas (MetS) yra dažnas suaugusiųjų kardiometabolinių rizikos veiksnių kompleksas, kuris didina naštą visuomenės sveikatos sistemoms visame pasaulyje [10]. Su MetS susiję rizikos veiksniai neabejotinai prisideda prie padidėjusios įvairių lėtinių ligų, tokių kaip 2 tipo cukrinis diabetas ir ŠKL, išsivystymo rizikos [11]. Nacionalinio širdies, plaučių ir kraujo instituto (NHLBI) duomenimis, MetS paveikia apie trečdalį suaugusiųjų Jungtinėse Amerikos Valstijose [12]. Nors Lietuvoje MetS paplitimas nuo 2009 iki 2017 m. mažėjo, jo paplitimas tarp lietuvių vis dar yra reikšmingas, siekia iki 30 proc. [13].

Vienas iš mechanizmų, lemiančių kardiovaskulinės (KV) rizikos padidėjimą MetS asmenų grupėje, yra didžiųjų arterijų standėjimas [11, 14,

15, 16, 17, 18]. Kaip parodė MARE (angl. *Metabolic syndrome and Arteries REsearch*) konsorciumas, MetS yra susijęs su subklinicine kraujagyslių pažaida [18, 19]. Kiti tyrimai taip pat parodė, kad arterijų standumo vertinimas skirtingose populiacijose gali padėti nustatyti asmenis, kuriems padidėjusi ŠKL rizika [20, 21, 22]. Šiuo metu paskelbtuose tyrimuose daugiausia dėmesio skiriama arterijų standumo prognostinei vertei bendrojoje populiacijoje ir inkstų ligomis sergančių asmenų grupėse [23]. Be to, arterijų pokyčiams vertinti dažniausiai naudojamas vienas arterijų žymuo. Kompleksinis vertinimas, kuris apima arterijų standumo rodiklius (pavyzdžiui, aortos pulso bangos greitį – aPBG), ankstyvių funkcinų pokyčių rodiklius, tokius kaip endotelio disfunkcijos matavimai, bei subklinikinę aterosklerozę (pavyzdžiui, bendrosios miego arterijos intimos ir medijos storį – IMS), yra labai retas. Paskelbta labai nedaug ilgalaikių tyrimų su vidutinio amžiaus MetS sergančiais pacientais, kurie neturi akivaizdžių ŠKL, ir mokslininkai vis dar diskutuoja, kurie subklinikinės arterinės pažaidos žymenys turi didesnę prognozinę vertę vertinant ŠKL riziką šioje populiacijoje [19, 20]. Todėl mūsų atliktas tyrimas leidžia detalai įvertinti ankstyvo arterijų senėjimo ir aterosklerozės žymenų prognozinę vertę, nuspėjant KV įvykius (miokardo infarktą, insultą ir KV mirtį).

Tyrimo tikslas

Įvertinti arterinių rodiklių ir kitų reikšmingų kintamųjų, būdingų MetS turintiems asmenims, prognozinę vertę ir jų sąsajas nuspėjant KV baigtis (ypač miokardo infarktą, insultą ir KV mirtis), bei nustatyti su gydymu susijusių arterinių žymenų pokyčių reikšmę.

Tyrimo uždaviniai

1. Nustatyti, kurie arteriniai žymenys turi prognozinę vertę KV baigtims.
2. Palyginti arterinių žymenų įtaką skirtingiems KV įvykiams.
3. Nustatyti, kurie iš MetS komponentų ir kokie jų deriniai turi didžiausią reikšmę arterijų standumo padidėjimui.
4. Nustatyti, kurie iš MetS komponentų ir kokie jų deriniai turi didžiausią reikšmę nuspėjant KV baigtis.
5. Įvertinti tradicinių KV rizikos veiksnių įtaką skirtingoms KV baigtims.
6. Išanalizuoti su gydymu susijusių arterinių žymenų pokyčių prognozinę vertę KV baigtims.

Tyrimo naujumas

Šio tyrimo naujumas ir originalumas grindžiamas šiais aspektais:

1. Pateikiama išsami analizė, kurioje vienu metu vertinti ne tik tradiciniai KV rizikos veiksniai, bet ir visi svarbiausi subklinikinės arterijų pažaidos lygiai – nuo endotelio disfunkcijos iki miego arterijos sienelės morfologinių pokyčių.
2. Tai yra vienas iš didžiausių išilginių tyrimų, kuriame dalyvavo beveik 6 000 vidutinio amžiaus asmenų, turinčių MetS.
3. Įvertinti ilgalaikiai rezultatai leidžia atskleisti specifinių MetS komponentų derinių ir itin padidėjusio arterinio standumo rizikos ateityje ryšį.
4. Šis tyrimas suteikta vertingų regioninių duomenų apie Lietuvos populiaciją, praplečia dabartines žinias, nes dauguma panašių tyrimų, analizuojančių arterinių žymenų poveikį ŠKL įvykiams, yra mažesni, daugiausia orientuoti į didelės rizikos populiacijas Azijoje ir vertina tik vieną arterijų žymenį, dažnai kitokį nei aPBG.
5. Atlikta pakartotinių pacientų analizė, kuri leidžia ne tik stebėti arterijų standumo pokyčių dinamiką, bet ir įvertinti medikamentinio gydymo efektyvumą bei ryšį su KV įvykiais.

Praktinė reikšmė

Arterinių žymenų prognostinės vertės nustatymas MetS asmenų grupėje, vertinant ŠKL baigtis, įgalina:

1. Identifikuoti asmenis, turinčius didelę ŠKL riziką, – tai yra pagrindinis šiuolaikinės prevencinės medicinos tikslas.
2. Pagerinti asmenų su MetS KV rizikos įvertinimą, nustatant veiksnius, lemiančius ŠKL baigtis, be tradicinių KV rizikos veiksnių įtraukiant ir ankstyvus kraujagyslių pažaidos rodiklius.
3. Identifikuoti asmenis, turinčius MetS komponentų derinius, susijusius su didesne KV įvykių rizika.
4. Individualizuoti skiriamą gydymą pagal subklinikinės arterijų pažaidos rodiklius.

Ginamieji teiginiai

1. Arteriniai žymenys (aPBG, bendrosios miego arterijos IMS bei kulkšnies ir žasto indeksas) yra svarbūs prognostiniai KV įvykių rizikos rodikliai.
2. Didesnė aortos pulsinės bangos greičio reikšmė susijusi su didesne mirtino įvykio tikimybe.
3. Tam tikri MetS komponentai ir jų deriniai (padidėjusi liemens apimtis kartu su padidėjusia trigliceridų (TG) koncentracija, padidėjusiu arteriniu kraujo spaudimu (AKS) ir sutrikusia gliukozės apykaita arba padidėjusi liemens apimtis, padidėjusi TG koncentracija, sumažėjusi didelio tankio lipoproteinų (DTL) cholesterolio koncentracija, padidėjęs AKS ir sutrikusi gliukozės apykaita) yra susiję su reikšmingai didesniu arterijų standumu, išmatuotu keliuose baseinuose.
4. Tam tikri MetS komponentai ir jų deriniai (padidėjusi juosmens apimtis, padidėjusi TG koncentracija, sumažėjusi DTL cholesterolio koncentracija ir padidėjęs AKS arba padidėjusi juosmens apimtis, padidėjęs AKS ir sutrikusi gliukozės apykaita) turi įtakos blogesnėms paciento KV baigtims.
5. Asmenų su MetS KV baigtims taip pat daro įtaką kiti rizikos veiksniai, tokie kaip amžius, rūkymas, arterinė hipertenzija (AH) ir CRB.
6. Statinų ir kalcio kanalų blokatorių (KKB) vartojimas gerina arterijų standumo rodiklių pokyčius.

1. LITERATŪROS APŽVALGA

1.1. Metabolinis sindromas

1.1.1. Metabolinio sindromo apibrėžimas

Metabolinis sindromas yra grupė proaterogeninių rizikos veiksnių, didinančių riziką sirgti KV ir onkologinėmis ligomis [24]. Metabolinis sindromas tapo viena iš svarbiausių visuomenės sveikatos problemų visame pasaulyje, nes jo paplitimas sparčiai didėja tiek ekonomiškai išsivysčiusiose, tiek besivystančiose šalyse [25].

Metabolinio sindromo kombinacija pirmą kartą buvo paminėta 1988 metais Reaveno, kuris jį pavadino „X sindromu“ [26]. Nuo to laiko įvairios organizacijos, tokios kaip PSO [27] (1 lentelė), Nacionalinė cholesterolio edukacijos programa (NCEP ATP III 2001) [28] (2 lentelė) ir Tarptautinė diabeto federacija (IDF) [29] (3 lentelė), siūlė skirtingus diagnostikos kriterijus, tačiau pagrindiniai MetS komponentai išliko tie patys: pilvinis nutukimas, atsparumas insulinui, hipertenzija ir hiperlipidemija.

1 lentelė. Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO 1998) rekomenduoti metabolinio sindromo diagnostikos kriterijai

- **Atsparumas insulinui** (nustatytas euglikeminio hiperinsulineminio klampo metodu arba apskaičiavus $HOMA_{IR}$ indeksą) arba **angliavandenių apykaitos sutrikimas** (nustatyta sutrikusi glikemija nevalgius, arba gliukozės toleravimo sutrikimas, arba 2 tipo cukrinis diabetas)
+ **bet kurie du iš toliau išvardytų kriterijų:**
- Arterinis kraujo spaudimas $\geq 140/90$ mmHg arba antihipertenzinis gydymas
- Plazmos trigliceridai $\geq 1,7$ mmol/l
- Didelio tankio lipoproteinų cholesterolis $< 0,9$ mmol/l (vyrams) arba $< 1,0$ mmol/l (moterims)
- Kūno masės indeksas > 30 kg/m² arba liemens ir klubų santykis $> 0,9$ (vyrams) arba $> 0,85$ (moterims)
- Albuminas šlapime > 20 µg/min. arba albumino / kreatinino > 30 mg/g

2 lentelė. Nacionalinės cholesterolio švietimo programos suaugusiųjų gydymo gairės III (NCEP/ATP III 2001) ekspertų rekomenduoti metabolinio sindromo diagnostikos kriterijai

- **Bet kurie trys iš toliau išvardytų penkių kriterijų:**
- Centrinis nutukimas: liemens apimtis > 102 cm (vyrams) arba > 88 cm (moterims)
- Plazmos trigliceridai $> 1,7$ mmol/l

- Didelio tankio lipoproteinų cholesterolis <1,03 mmol/l (vyrams) arba <1,29 mmol/l (moterims)
- Arterinis kraujo spaudimas $\geq 130/85$ mmHg
- Plazmos glikemija nevalgius $\geq 6,1$ mmol/l

3 lentelė. Tarptautinės diabeto federacijos (IDF) 2005 metais rekomenduoti metabolinio sindromo diagnostikos kriterijai

Europiečių liemens apimtis	≥ 94 cm (vyrams); ≥ 80 cm (moterims)
Glikemija nevalgius plazmoje	$\geq 5,6$ mmol/l arba cukrinis diabetas
Trigliceridai	$\geq 1,7$ mmol/l
Didelio tankio lipoproteinų cholesterolis	<1,03 mmol/l (vyrams) <1,29 mmol/l (moterims)
Arterinis kraujo spaudimas	$\geq 130/85$ mmHg ar vartoja antihipertenzinius vaistus
Metabolinio sindromo diagnozė	Liemens apimtis + kiti du kriterijai

NCEP ATP III 2001 ir IDF siūlyti kriterijai ypatingą dėmesį skyrė liemens apimčiai, kuri yra centrinio nutukimo atspindys. Tuo tarpu PSO rekomenduotas apibrėžimas daugiausia susijęs su atsparumo insulinui vertinimu [30]. Tačiau pagrindinis trūkumas, susijęs su PSO ir NCEP ATP III 2001 siūlytais apibrėžimais, yra jų neadekvatumas taikant įvairioms etninėms grupėms, ypač bandant apibrėžti nutukimo ribas. Tai ypač akivaizdu vertinant 2 tipo cukrinio diabeto bei nutukimo riziką, kuri yra gerokai mažesnė Azijos šalyse, palyginti su Europos šalimis [31]. Atsižvelgiant į tai, IDF rekomenduoti kriterijai pasiūlė naują rizikos veiksnių rinkinį su specifinėmis ribomis pagal etninę / rasinę grupę [32]. Tačiau net ir Vakarų šalyse 14 centimetrų skirtumas pagal dabartinius pilvinio nutukimo kriterijus tarp lyčių gali būti ginčijamas, dėl to gali sumažėti MetS diagnozavimas moterims arba būti neįtraukti vyrai, turintys MetS ir padidėjusią kardiometabolinę riziką.

Atsižvelgiant į didėjančią 2 tipo cukrinio diabeto bei ŠKL epidemiją visame pasaulyje, tapo svarbu turėti vieną praktišką apibrėžimą, pagal kurį būtų galima tiksliai identifikuoti asmenis, turinčius MetS ir didesnę kardiovakulinę riziką. Taigi pagrindiniais kriterijais, leidžiančiais diagnozuoti MetS, laikomos atnaujintos 2004 metų Nacionalinės cholesterolio švietimo programos suaugusiųjų gydymo gairės III (angl. *revised National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*, sutr. NCEP ATPIII), kuriomis siūloma vadovautis tiek atliekant mokslinius tyrimus, tiek klinikinėje praktikoje [33].

Pagal šiuos kriterijus, MetS nustatomas, kai yra trys ir daugiau išvardytų požymių:

- Liemens apimtis ≥ 102 cm vyrams, ≥ 88 cm moterims;
- Trigliceridų koncentracija $\geq 1,7$ mmol/l (arba gydymas antilipidiniaisiais vaistais);
- DTL cholesterolio koncentracija $< 1,03$ mmol/l vyrams, $< 1,29$ mmol/l moterims (arba gydymas antilipidiniaisiais vaistais);
- AKS $\geq 130/85$ mmHg arba asmens, turinčio arterinės hipertenzijos anamnezę, nuolatinis antihipertenzinis gydymas;
- Gliukozės koncentracija nevalgius $\geq 5,6$ mmol/l ar cukrinis diabetas (arba gydymas antidiabetiniais vaistais).

1.1.2. Metabolinio sindromo paplitimas

Įveikus daugumą užkrečiamųjų infekcinių ligų daugelyje pasaulio regionų, MetS, kaip neinfekcinės ligų grupės dalis, tapo viena iš svarbiausių šiuolaikinės visuomenės sveikatos grėsmių. Iš pradžių daugiausia paplitęs Vakarų pasaulyje, dėl vakarietiško gyvenimo būdo globalizacijos šis sindromas tapo pasauliniu iššūkiu. Pasaulinis MetS paplitimas skiriasi priklausomai nuo regionų ir populiacijų ir yra veikiamas tokių veiksnių kaip gyvenimo būdas, genetika bei socialinė ir ekonominė padėtis. Nustatyta, kad kai kurių besivystančių šalių urbanizuotose vietovėse MetS paplitimas yra didesnis nei ekonomiškai išsivysčiusiose Vakarų valstybėse [25].

MetS paplitimas pasaulyje didėja kartu su nutukimo ir 2 tipo cukrinio diabeto epidemija [25, 34]. Pavyzdžiui, Jungtinėse Amerikos Valstijose, įvairių šaltinių duomenimis, MetS diagnozuojamas maždaug 30–40 proc. suaugusiųjų populiacijos [35]. Nacionalinio sveikatos ir mitybos tyrimo (angl. *National Health and Nutrition Examination Survey* – NHANES) duomenimis, MetS paplitimas JAV tarp 18 metų ir vyresnių suaugusiųjų padidėjo nuo 25,3 proc. (1988–1994 m.) iki 34,2 proc. (2007–2012 m.) [24]. MetS šiame tyrime buvo apibrėžtas pagal Tarptautinės diabeto federacijos (IDF) patvirtintą Bendrąją laikinąją deklaraciją (angl. *Joint Interim Statement* – JIS) [32]. Kita naujausia analizė, į kurią buvo įtraukta 8 183 tiriamieji, vyresni nei 20 metų, parodė MetS paplitimo augimą: 2011–2012 m. paplitimas siekė 37,6 proc., o 2017–2018 m. išaugo iki 41,8 proc. [36].

Metabolinio sindromo paplitimas Europoje svyruoja nuo 20 proc. iki 40 proc., priklausomai nuo regiono ir diagnostikos kriterijų. Tyrimo, apėmusio 11 Europos kohortų, nustatyta, kad apie 15,7 proc. vyrų ir 14,2 proc. moterų, kuriems nebuvo nustatyta 2 tipo cukrinio diabeto, turėjo MetS [37].

Kita analizė parodė, kad, pagal Tarptautinės diabeto federacijos (IDF) apibrėžimą, Europos regione MetS paplitimas buvo apie 31,5 proc. [38]. Dar vienas Suomijoje atliktas tyrimas parodė, kad pagal NCEP ATP III atnaujintus kriterijus, MetS paplitimas buvo 33,3 proc. (atitinkamai 35,4 proc. vyrų ir 31,6 proc. moterų) [39].

Lietuvoje MetS diagnozuojamas maždaug trečdaliui asmenų. 2020 m. prof. A. Laucevičiaus ir kitų tyrėjų publikuotoje studijoje [40] nurodoma, kad moterų MetS paplitimas nuo 2009 iki 2018 m. reikšmingai sumažėjo (nuo 38,18 proc. 2009 m. iki 32,32 proc. 2018 m., $p < 0,001$), o vyrų buvo reikšmingas MetS paplitimo padidėjimas (nuo 25,53 proc. 2009 m. iki 28,62 proc. 2018 m., $p = 0,016$).

Dėl tokios epidemiologinės situacijos pabrėžiama tikslinių visuomenės sveikatos strategijų ir intervencijų, pritaikytų specifinėms populiacijoms, svarba, siekiant veiksmingai spręsti ir mažinti MetS paplitimą visame pasaulyje.

1.1.3. Patofiziologiniai metabolinio sindromo mechanizmai

Metabolinis sindromas yra daugialypė patologija – ją lemia daugelis sąveikaujančių mechanizmų. Svarbiausi mechanizmai, grindžiantys MetS išsivystymą, yra endotelio disfunkcija, lėtinis žemo laipsnio uždegimas, oksidacinis stresas ir mitochondrijų disfunkcija, žarnyno mikrobiotos disbiozė bei atsparumas insulinui su lydinčiais lipidų apykaitos ir hormoniniais pokyčiais [41]. Atlikti tyrimai rodo, kad MetS mechanizmai gali reikštis ne vien tik kaip nutukimo padarinys, bet ir kaip tiesioginis perteklinės mitybos, fizinio aktyvumo stokos ar genetinių bei epigenetinių veiksnių padarinys [42, 43].

Vienas iš pagrindinių MetS patofiziologinių mechanizmų – endotelio disfunkcija. Sveikas endotelis palaiko kraujagyslių tonuso pusiausvyrą ir atlieka antiuždegiminę, antioksidacinę, antiproliferacinę ir antitrombozinę funkciją [44]. Metabolinio sindromo metu endotelį veikia daugybė žalingų stimulų – hiperglikemija, dislipidemija, hiperinsulinemija, padidėjęs laisvųjų riebalų rūgščių kiekis ir kiti – kurie aktyvuoja kenksmingus biologinius kelius. Dėl to išsivysto oksidacinis stresas, sumažėja azoto oksido (NO) gamyba, endotelio ląstelėse suaktyvėja uždegiminiai procesai ir proliferacija [41, 44]. Lėtinė hiperglikemija skatina galutinių glikozilinimo produktų, kurie didina endotelio pralaidumą, slopina NO sintazės aktyvumą ir pažeidžia ląstelių baltymus, formavimąsi [45, 46]. Kartu didėja endotelio išskiriamų vazokonstriktinių mediatorių – endotelino-1, tromboksano A2,

angiotenzino II – kiekis [47]. Šių veiksnių derinys sutrikdo kraujagyslių atspalaidavimą ir skatina aterosklerozę [41, 48].

Atsparumas insulinui taip pat tiesiogiai prisideda prie endotelio pažeidimo – esant hiperinsulinemijai skatinama simpatinė nervų sistema ir renino-angiotenzino-aldosterono sistema, didėja AKS, o insulino signalizacijos sutrikimas endotelio ląstelėse silpnina NO išskyrimą [41, 49, 50]. Pažeistas endotelis dar labiau blogina gliukozės patekimą į audinius: nustatyta, kad endotelio disfunkcija nėra vien tik padarinys, bet ir sukelia papildomą atsparumą insulinui, trikdydama normalią insulino signalizaciją audiniuose [51, 52]. Esant insulino rezistencijai, organizmo ląstelės nebegali adekvačiai reaguoti į insuliną, todėl sutrinka gliukozės pasisavinimas – vystosi hiperglikemija. Kasa, kompensuodama periferinį atsparumą, išskiria dar daugiau insulino, sukeldama hiperinsulinemiją [53, 54].

Endotelio disfunkcijai išsivystyti turi įtakos ir lėtinis uždegiminis procesas: riebalinio audinio išskiriami citokinai (pvz., IL-6, TNF- α) skatina kraujagyslių uždegimą, didina adhezijos molekulių ekspresiją endotelyje, aktyvina vietinę renino-angiotenzino sistemą – tai prisideda prie kraujagyslių sienelės aterosklerozinių pokyčių [41, 44, 55].

Visceralinis nutukimas, ypač riebalinio audinio kaupimasis pilvo srityje, yra susijęs su endotelio funkcijos pablogėjimu. Tyrimai rodo, kad endotelio disfunkcijos laipsnis tiesiogiai koreliuoja su visceralinio nutukimo dydžiu – kuo didesnė vidinių riebalų sanakaupa, tuo ryškesnė endotelio disfunkcija [51, 56]. Tai lemia keli mechanizmai: nutukus adipocitai hipertrofuoja, riebaliniame audinyje vystosi hipoksija, suaktyvėja makrofagų infiltracija – šie procesai inicijuoja uždegimą ir oksidacinį stresą, kurie galiausiai pažeidžia endotelį [57].

Dislipidemija yra kitas svarbus MetS patofiziologinio mechanizmo elementas, tiesiogiai kylantis dėl insulino rezistencijos. Normaliomis sąlygomis insulinas slopina labai mažo tankio lipoproteinų gamybą. Esant atsparumui insulinui, šis slopinimas neveiksmingas, todėl kepenys išskiria daugiau labai mažo tankio lipoproteinų, vyraujant TG [58]. Tuo pat metu sumažėja apsauginio DTL cholesterolio koncentracija. DTL dalelių stoka apsunkina cholesterolio grąžinimą iš periferijos į kepenis. Be to, insulino rezistencija keičia ir mažo tankio lipoproteinų (MTL) dalelių pobūdį – jos tampa mažos ir tankios, turinčios didesnę aterogeniškumą [59]. Toks aterogeninis dislipidemijos profilis (didelis TG kiekis, maža DTL koncentracija, maži tankūs MTL) būdingas MetS ir reikšmingai didina širdies ligų riziką [44].

Metaboliniam sindromui būdingas lėtinis žemo laipsnio sisteminis uždegimas. MetS metu kraujyje dažnai randama padidėjusi uždegiminių

žymenų koncentracija – C reaktyviojo baltymo, interleukino-6, naviko nekrozės faktoriaus α (TNF- α), leukocitų – net jei nėra akivaizdžios infekcijos ar autoimuninės ligos. Pagrindinis šio lėtinio uždegimo šaltinis yra visceralinis riebalinis audinys: didėjant adipocitams, juose atsiranda deguonies stoka, todėl į audinį pritraukiami makrofagai ir kitos imuninės ląstelės [51]. Suaktyvėję makrofagai ir hipertrofuoti adipocitai išskiria daug prouždegiminių citokinų – TNF- α , IL-6, monocitų chemotaksio baltymą-1 (MCP-1), interleukiną-1 β (IL-1 β) ir kt. [50, 60, 61]. Uždegiminiai citokinai tiesiogiai blogina insulino signalus periferiniuose audiniuose ir slopina insulino poveikį gliukozės apykaitai [62]. IL-6 kepenyse skatina CRB sintezę, o pats CRB siejamas su endotelio disfunkcija ir ateroskleroze. Be to, uždegimas didina plazminogeno aktyvatoriaus inhibitoriaus-1 (PAI-1) ir fibrinogeno lygį, sukeldamas protrombotinę būklę [63, 64].

Šiuolaikiniai tyrimai pabrėžia ir mitochondrijų disfunkcijos svarbą MetS patogenezėje. Sumažėjusi mitochondrijų oksidacinė funkcija lemia energijos disbalansą, didina reaktyviųjų deguonies formų susidarymą, sukelia oksidacinį stresą ir aktyvina uždegiminius kelius [43, 65, 66].

Vis daugiau duomenų rodo, kad žarnyno mikrobiota atlieka svarbų vaidmenį MetS vystymesi. Disbiozė – mikrobiotos disbalansas – siejamas su padidėjusiu žarnyno pralaidumu ir lipopolisacharidų patekimu į kraujotaką, kurie aktyvina imuninį atsaką ir uždegiminius kelius [67]. MetS sergančių asmenų žarnyne dažnai randama mikrobiotos sudėties pokyčių, palyginti su sveikaisiais: nustatomas tam tikrų bakterijų grupių santykio kitimas, sumažėjusi bendroji mikroorganizmų įvairovė bei naudingųjų bakterijų (pvz., *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*) stoka [68]. Disbiozės atveju didėja žarnyno barjero pralaidumas, aktyvinamos imuninės reakcijos ir skatinamas sisteminis uždegiminis atsakas [69].

Nepaisant to, kad MetS patogenezėje dominuoja aplinkos veiksniai, svarbus ir genetinių bei epigenetinių veiksnių vaidmuo. Tyrimų duomenys rodo, kad nutukusių tėvų palikuonys turi didesnę nutukimo riziką nei sveikų individų palikuonys [70]. Genetiniai veiksniai gali nulemti individualų polinkį į atsparumą insulinui, nutukimą ir hipertenziją, taip moduluodami MetS išsivystymo riziką [71, 72]. Epigenetiniai mechanizmai, tokie kaip DNR metilinimas ir histonų modifikacijos, gali būti paveikti mitybos, streso ar fizinio aktyvumo, o jų įtaka perduodama tarp kartų.

1.1.4. Metabolinio sindromo ir arterinių žymenų bei kardiovaskulinių įvykių ryšys

Metabolinis sindromas yra nepriklausomas ŠKL rizikos veiksnys. Vienas iš pirmųjų ir reikšmingiausių ši ryši patvirtinusių tyrimų buvo Scuteri ir bendraautorių darbas, kuriame nustatyta, kad pagal NCEP ATP III kriterijus apibrėžtas MetS yra nepriklausomas koronarinės ar smegenų kraujagyslių ligų įvykių prognostinis veiksnys, susijęs su 38 proc. didesne rizika (HR 1,38; 95 % PI 1,06–1,79; $p < 0,01$) [73]. Tai patvirtina ir vienas iš naujausių, 2025 m. Junzhen Li ir bendraautorių atliktas tyrimas, kuris parodė, kad MetS sergantys pacientai turėjo 63 proc. didesnę riziką sirgti ŠKL (OR 1,63; 95 % PI 1,25–2,13), beveik tris kartus didesnę insulto riziką (OR 2,95; 95 % PI 2,11–4,15) ir 2,76 karto didesnę bendrojo mirtingumo riziką (OR 2,76; 95 % PI 1,03–7,39), palyginti su pacientais, neturinčiais MetS [74]. Tai pabrėžia patofiziologinių MetS mechanizmų svarbą: centrinis nutukimas skatina insulino rezistencijos, arterinės hipertenzijos ir dislipidemijos vystymąsi, o iš riebalinio audinio išsiskiriantys uždegiminiai citokinai dar labiau trikdo insulino veikimą [75, 76]. 2021 m. publikuotas Di He ir bendraautorių tyrimas, kuriame buvo išanalizuoti 31 481 dalyvio duomenys iš Kailuan kohortos Kinijoje. Tyrimo tikslas buvo įvertinti, kaip MetS būklės pokyčiai laikui bėgant veikia ŠKL bei bendrojo mirtingumo riziką. Tyrimas parodė, kad asmenys, kuriems išsivystė MetS, rizika sirgti ŠKL padidėjo 78 proc. (HR = 1,78; 95 % PI = 1,51–2,11), miokardo infarkto – 54 proc. (HR = 1,54; 95 % PI = 1,01–2,34), insulto – 78 proc. (HR = 1,78; 95 % PI = 1,45–2,18), širdies nepakankamumo – 63 proc. (HR = 1,63; 95 % PI = 1,11–2,39), palyginti su tais, kuriems MetS neišsivystė [77]. 2020 m. publikuotame tyrime Maria J. Guembe su bendraautoriais išanalizavo 3 976 dalyvių duomenis iš Navaros regiono (Ispanija) per 13 metų laikotarpį, siekdami įvertinti MetS ir jo komponentų sąsają su ŠKL rizika. Gauti rezultatai parodė, kad dalyviai, kuriems yra MetS, turėjo 32 proc. didesnę riziką patirti didelį KV įvykį, palyginti su neturinčiais MetS (HR 1,32; 95 % PI 1,01–1,74). Taip pat MetS buvo susijęs su 64 proc. didesne KV mirtingumo rizika (HR 1,64; 95 % PI 1,03–2,60) ir 45 proc. didesne bendrojo mirtingumo rizika (HR 1,45; 95 % PI 1,17–1,80). Analizė parodė, kad kiekvienas papildomas MetS komponentas padidino didžiųjų KV įvykių riziką 22 proc. (HR 1,22; 95 % PI 1,09–1,36). Be to, MetS buvo susijęs su KV įvykių atsiradimo paankstinimu vidutiniškai 3,23 metų [78]. Samson ir bendraautorių atlikta analizė parodė, kad pacientams, sergantiems MetS, nustatyta du kartus didesnė aterosklerozinių ŠKL rizika ir penkis kartus didesnė cukrinio diabeto rizika, palyginti su bendrąja populiacija [79]. Dar vienas didelės apimties ($n = 13\,459$) tyrimas,

parodęs MetS svarbą KV įvykiams išsivystyti, buvo Hosseini ir bendraautoių atlikta analizė. Tyrime analizuoti pacientų, patyrusių ūminį koronarinį sindromą ir gydytų perkaterine koronarinės intervencijos procedūra, duomenys. Atlikta analizė parodė, kad pacientams, turintiems MetS, didžiųjų nepageidaujamų širdies ir smegenų kraujagyslių įvykių rizika buvo 22 proc. didesnė nei neturintiems MetS (HR 1,22; 95 % PI 1,08–1,39). Nagrinėjant MetS komponentus, hipertenzija ir sutrikusi glikemija nevalgius buvo reikšmingai susijusios su didesne didžiųjų KV įvykių rizika. Turint tris MetS komponentus, įvykių rizika nepadidėjo (HR 1,12; 95 % PI 0,96–1,30), tačiau turint keturis (HR 1,32; 95 % PI 1,13–1,55) ar penkis (HR 1,42; 95 % PI 1,15–1,75) komponentus, rizika buvo reikšmingai didesnė. Iš didžiųjų KV įvykių reikšmingai dažnesnis buvo miokardo infarktas (HR 1,43; 95 % PI 1,15–1,76) tarp MetS [80].

Svarbu tai, kad MetS taip pat siejamas su pagreitėjusia subklinicine ateroskleroze, vertinama arteriniais žymenimis, ir ankstyva II tipo cukrinio diabeto pradžia [22]. Kaip parodė MARE konsorciumo duomenys, MetS yra susijęs su subklinikiniais kraujagyslių pažeidimais ir didesniu arterijų standumu, nepriklausomai nuo tradicinių KVL rizikos veiksnių ir lyties [19].

2018 m. Nilsson P. su bendraautorais publikuotoje analizėje buvo išanalizuoti 18 490 dalyvių iš 11 kohortų duomenys, siekiant nustatyti sveiko kraujagyslių senėjimo ir ankstyvo kraujagyslių senėjimo ypatybes, naudojant pulsinės bangos greičio (PBG) matavimus. Analizės rezultatai parodė, kad dalyviai, kurie buvo priskirti sveiko kraujagyslių senėjimo grupei (žemiausi 10 proc. pagal amžiui koreguotą PBG), turėjo reikšmingai mažesnius AKS, lipidų ir gliukozės rodiklius, taip pat mažesnę nutukimo, diabeto, hipertenzijos ir MetS paplitimą, palyginti su kitais dalyviais [18]. Dar viename 2017 m. publikuotame tyrime Lopes-Vicente su bendraautorais ištyrė, kaip MetS komponentai veikia arterijų standumą, matuojamą PBG. Gauti rezultatai parodė, kad MetS grupėje PBG buvo reikšmingai didesnis nei kontrolinėje grupėje ($7,8 \pm 1,1$ m/s vs. $7,0 \pm 0,5$ m/s; $p < 0,001$). Be to, PBG didėjo proporcingai MetS rizikos veiksnių skaičiui: 5 MetS komponentai – PBG $8,5 \pm 0,4$ m/s, 4 MetS komponentai – PBG $7,9 \pm 0,2$ m/s, 3 MetS komponentai – PBG $7,5 \pm 0,2$ m/s, o kontrolinėje grupėje PBG buvo $7,2 \pm 0,3$ m/s [20].

2011 m. Yael D. Reijmer ir bendraautoių paskelbtame tyrime buvo ištirta 380 dalyvių (60–87 metų amžiaus), siekiant įvertinti MetS ir pažintinių funkcijų sąsają bei galimas sąsajas su subklinicine ateroskleroze. Gauti rezultatai parodė, kad asmenys, turintys MetS, rodė prastesnius rezultatus informacijos apdorojimo greičio (vidutinis z balo skirtumas: $-0,22$; $p = 0,01$) ir dėmesio bei vykdomųjų funkcijų ($-0,32$; $p < 0,001$) srityse, palyginti su neturinčiais MetS. Šie pažintinių funkcijų sutrikimai buvo susiję su

aterosklerozės rodikliais, tokiais kaip padidėjęs bendrosios miego arterijos IMS ir sumažėjusi tėkmės sąlygota dilatacija (TSD) žasto arterijoje, bei su anksčiau diagnozuotomis ŠKL [81].

Įvairūs tyrimai įrodė, kad padidėjusi arterijų pažaida yra susijusi su rizikos veiksniais, įvardijamų MetS komponentais, ir paties MetS atsiradimu. 2022 m. tyrime Agbaje su bendraautoriais ištyrė arterijų standumo, matuojamo PBG, ir bendrosios miego arterijos IMS progresijos poveikį gliukozės apykaitos sutrikimų, insulino rezistencijos ir dislipidemijos rizikai. Rezultatai parodė, kad didėjantis arterijų standumas paauglystėje buvo susijęs su padidėjusia hiperinsulinemijos ir insulino rezistencijos rizika jaunystėje, o didesnis bendrosios miego arterijos IMS 17,7 metų amžiuje buvo susijęs su sumažėjusiu insulino kiekiu, HOMA insulino rezistencijos indeksu ir HOMA procentine kasos beta ląstelių funkcija, atspindinčius gliukozės apykaitos sutrikimus [21].

Naujausios sisteminės apžvalgos ir metaanalizės parodė, kad aPBG reikšmės didėja priklausomai nuo MetS komponentų skaičiaus [20, 82]. Tolesni tyrimai atskleidė, kad tam tikri MetS komponentai arba jų deriniai gali turėti skirtingą poveikį arterijų standumui. Pavyzdžiui, atlikus didelį tarptautinį tyrimą, apėmusį daugiau nei 20 000 tiriamųjų, nustatyta, kad MetS deriniai, tokie kaip TSL (padidėję TG, aukštas AKS, padidėjusi juosmens apimtis), GSL (padidėjęs gliukozės kiekis, aukštas AKS, padidėjusi juosmens apimtis) ir GTSL (padidėjęs gliukozės kiekis, padidėję TG, aukštas AKS, padidėjusi juosmens apimtis), yra reikšmingai susiję su didesniu arterijų standumu. Šie duomenys rodo, kad konkretūs MetS komponentai ir jų deriniai yra itin svarbūs vertinant KV riziką [19].

Papildomi tyrimai parodė, kad jauniems suaugusiems, ypač moterims, MetS rizikos veiksnių skaičius yra susijęs su padidėjusiu arterijų standumu. Šis ryšys, kaip manoma, yra nulemtas atsparumo insulinui ir žemo lygio sisteminio uždegimo. Toks sudėtingas metabolinių sutrikimų ir kraujagyslių sveikatos sąveikos pobūdis taip pat buvo patvirtintas perspektyviuosiuose tyrimuose [83]. ARIC tyrimo rezultatai (n = 14 699) parodė, kad MetS komponentų deriniai, kuriuose dominavo padidėjęs AKS, padidėjusi gliukozės koncentracija bei sumažėjęs DTL cholesterolis, buvo susiję su 3,98–5,68 karto didesne IŠL santykine rizika. Tyrimas taip pat parodė, kad didžiausia rizika buvo nustatyta asmenims, turintiems visus penkis sindromo komponentus (santykinė rizika – 6,24) [84]. Panašūs rezultatai gauti ir ARIC tyrime vertinant insulto dažnį – nustatyta, kad MetS daugiau nei dvigubai padidina išeminio insulto riziką. Ypač didelė rizika buvo MetS deriniuose, kuriuose dominavo padidėjęs AKS ar gliukozės koncentracija [85]. Vyresnio amžiaus populiacijose KV sveikatos tyrime taikyta MetS komponentų derinių

analizė parodė, kad tam tikri medžiagų apykaitos profiliai – padidėjęs insulino kiekis, gliukozės koncentracija ir sumažėjęs insulino sekrecijos rezervas – pasižymėjo reikšmingai didesniu ŠKL, mirtingumo ir subklinikinės aterosklerozės dažniu, taip pabrėždami MetS heterogeniškumą ir jo reikšmę ligoms progresuoti vyresniame amžiuje [86].

Nepaisant to, iki šiol dauguma tyrimų apsiribojo pavieniais arterijų standumo ar aterosklerozės rodikliais. Be to, stinga išsamių duomenų apie Vidurio ir Rytų Europos populiacijas. Todėl mūsų tyrimo tikslas yra užpildyti šias spragas, nes vienu metu vertinami visi pagrindiniai subklinikinės kraujagyslių pažaidos lygmenys ir nagrinėjama specifinių MetS klasterių reikšmė ilgalaikiai KV rizikai Lietuvos populiacijoje.

1.2. Arteriniai rodikliai

Tobulėjant ankstyvai ligų diagnostikai, vis didesnė reikšmė skiriama arterijų struktūriniais ir funkciniais pokyčiams, kurie gali parodyti didesnę ligų riziką, subklinikinės aterosklerozės vystymąsi ir gali padėti laiku sustabdyti jos progresavimą, nustatyti [87, 88, 89, 90, 91].

Pagrindiniai neinvaziniai arterijų struktūros ir funkcijos tyrimai apima:

- Arterijų standumo tyrimus;
- Endotelio funkcijos tyrimus;
- Bendrųjų miego arterijų IMS matavimus.

1.2.1. Arterijų standumo tyrimai

1.2.1.1. Aortos pulsinės bangos greitis

1.2.1.1.1. Aortos pulsinės bangos greitis: apibrėžimas ir reikšmė

Aortos pulsinė banga – tai slėgio banga, susidaranti širdies sistolės metu, kai kairysis skilvelis išstumia kraują į aortą. Ši banga sklinda per arterinę sistemą, o jos greitis ir pobūdis priklauso nuo arterijų sienelių elastingumo ir standumo, taip pat nuo kraujo tėkmės pasipriešinimo bei bangos atspindžių periferinėse kraujagyslėse [92, 93, 94].

Aortos standumas gali būti vertinamas naudojant įvairius neinvazinius metodus. Vienas iš dažniausiai naudojamų metodų yra pulsinės bangos greičio matavimas [92, 93, 94]. Pulsinės bangos greitis – tai rodiklis, kuris parodo, koku greičiu pulsinė banga sklinda per arterinę sistemą. Didėjantis PBG rodiklis yra susijęs su kraujagyslių standumu – patologiniu pokyčiu,

atsirandančiu su amžiumi arba dėl lėtinių ligų, tokių kaip AH, cukrinis diabetas ar aterosklerozė [94, 95]. Fiziologiškai spartesnis pulsinės bangos plitimas lemia didesnę centrinio sistolinio kraujo spaudimo bangą ir padidina kairiojo skilvelio apkrovą – būtent todėl arterijų standumo vertinimas PBG matavimu yra svarbus KV rizikai įvertinti [96]. Klinikinėje praktikoje PBG laikomas aukso standartu vertinant arterijų standumą [97, 98]. Tai ypač svarbu, nes arterijų standumas yra pripažįstamas kaip nepriklausomas KV įvykių, įskaitant miokardo infarktą, insultą ir staigią širdies mirtį, prognostinis rodiklis [99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106]. Taip pat įrodyta, kad aukštesnis PBG reikšmingai koreliuoja su didesniu centriniu aortos kraujo spaudimu, kuris savo ruožtu labiau nei periferinis spaudimas atspindi tikrąjį KV sistemos krūvį [107].

Svarbu pabrėžti, kad ankstyvas arterijų standumo padidėjimas, dar neturint akivaizdžių klinikinių simptomų, yra laikomas ankstyvo kraujagyslių senėjimo ženklu [108]. Tai leidžia identifikuoti asmenis, kuriems reikalingos ankstyvos prevencinės intervencijos, ypač jei jie serga MetS ar turi kitų rizikos veiksnių.

1.2.1.1.2. Aortos pulsinė banga ir metabolinis sindromas

Daugybė tyrimų parodė, kad MetS yra reikšmingai susijęs su padidėjusiu PBG, kuris rodo didėjančią arterijų standumą. 2019 m. Suomijoje atliktas tyrimas parodė, kad pacientų, sergančių MetS, vidutinis aortos PBG buvo 16–17 proc. didesnis nei sveikų kontrolinės grupės asmenų [109]. Sequí-Domínguez I. su bendraautoriais analizės rezultatai parodė kliniškai reikšmingą MetS ir PBG ryšį: vidutinio dydžio poveikio įverčiai buvo stebėti tarp MetS ir PBG (0,68, 95 % PI: 0,54–0,82). Didesnis poveikio dydis nustatytas lyginant mažos ir didelės rizikos populiacijos grupes (atitinkamai 0,75, 95 % PI: 0,58–0,92 ir 0,51, 95 % PI: 0,32–0,82). Tyrimas atskleidė ir didėjančią PBG įverčių tendenciją, susijusią su MetS sudarančių rizikos veiksnių augimu – bendras poveikio dydis beveik padvigubėjo didėjant su MetS susijusių kardiometabolinių rizikos veiksnių skaičiui: 0,11 (95 % PI: 0,04–0,17) esant vienam, 0,26 (95 % PI: 0,13–0,4) esant dviem ir 0,4 (95 % PI: 0,2–0,6) esant trimis ar daugiau [82].

Kai kurie tyrimai rodo, kad moterims MetS gali turėti net didesnę neigiamą poveikį arterijų standumui nei vyrams. Minėtame Suomijos tyrime moterims, turinčioms MetS, PBG padidėjimas buvo ryškesnis nei vyrams [109]. Kim H. L. ir bendraautorių analizė parodė, kad MetS komponentų skaičiui didėjant, PBG reikšmės kilo tiek vyrams, tiek moterims ($p < 0,001$), tačiau poveikio stiprumas buvo ryškesnis moterų grupėje ($\beta = 0,408$ prieš

$\beta = 0,146$), net koregavus pagal amžių. Šis skirtumas gali būti susijęs su hormonų įtaka kraujagyslių struktūrai ir metabolizmui [110].

Kiekvienas MetS komponentas – AH, gliukozės apykaitos sutrikimai, dislipidemija ir centrinis nutukimas – nepriklausomai ir sinergiškai prisideda prie PBG reikšmės didėjimo [18].

- Arterinė hipertenzija. Arterijų standumo padidėjimas glaudžiai susijęs su AKS didėjimu. Padidėjęs aortos standumas lemia greitesnį pulso bangos sklidimą ir ankstyvesnį atspindėtų bangų sugrįžimą į širdį, todėl didėja sistolinis AKS ir pulsinis spaudimas [111]. Ilgainiui aukštas AKS taip pat skatina struktūrinius arterijų sienelės pokyčius – lygiųjų raumenų hipertrofiją, kolageno skaidulų kaupimąsi, o šie struktūriniai pokyčiai dar labiau didina arterijų standumą. Epidemiologiniai tyrimai rodo dvikryptį ryšį: standžios arterijos didina hipertenzijos riziką ir, atvirkščiai, hipertenzija spartina standumo progresavimą [112, 113]. Kohortiniame tyrime, kuriame dalyvavo 54 849 vidutinio amžiaus tiriamieji, buvo nustatyta, kad tiek sistolinis, tiek diastolinis kraujo spaudimas priklauso nuo arterijų standumo. Palyginti su pacientais, kurių PBG neviršijo normos ribų, nustatyta, kad PBG reikšmės buvo susijusios su nuo 3,03 iki 7,87 karto didesne hipertenzijos išsivystymo rizika. Be to, kiekvienam 1 m/s PBG padidėjimui sistolinis AKS padidėjo 5,60 mmHg, o diastolinis – 2,12 mmHg [114]. Kitas 2021 m. tyrimas parodė, kad hipertenzija buvo susijusi su didesniu aortos PBG, nepriklausomai nuo paciento lyties, amžiaus, KŽI, kūno masės indekso (KMI) bei širdies susitraukimų dažnio ($\beta = 2,59 \pm 0,76$ m/s, $b = 0,318$, $p = 0,003$) [115]. Svarbu paminėti, kad arterijų standumo mažėjimas gydant hipertenziją susijęs su geresne prognoze: SPRINT tyrimo duomenimis, pacientų, kurių PBG sumažėjo per metus laiko, buvo 42 proc. mažesnis mirtingumas, nepriklausomai nuo AKS sumažėjimo [116].
- Gliukozės apykaitos sutrikimai. Metaboliniam sindromui būdingas atsparumas insulinui ir su tuo susiję gliukozės apykaitos pokyčiai taip pat prisideda prie arterijų standėjimo. Tyrimai rodo, kad net prediabetinėje stadijoje metaboliniai pokyčiai spartina arterijų „senėjimą“ – standumo didėjimą [117, 118, 119]. Rezistencija insulinui susijusi su endotelio funkcijos blogėjimu: sumažėja NO gamyba ir biologinis prieinamumas, didėja vazokonstriktinių veiksnių, tokių kaip endotelino-1 aktyvumas, dėl to arterijos praranda gebėjimą tinkamai atsipalaiduoti [51]. Klinikiniai rodikliai patvirtina rezistencijos insulinui ir arterijų standumo ryšį. 2019 m. perspektyviojo tyrimo metu nustatyta, kad METS-IR indekso (angl. *metabolic score for insulin resistance* – metabolinis atsparumo insulinui

rodiklis) padidėjimas reikšmingai prognozuoja PBG pokyčius, nepriklausomai nuo amžiaus, lyties, rūkymo statuso ir antihipertenzinio gydymo. METS-IR indeksas koreliuoja su PBG ($\beta = 0,29$, $p < 0,001$) ir lenkia kitus neinsulininius rodiklius, įskaitant TG ir DTL cholesterolio santykį, prognozuojant arterijų standumą [120, 121].

- Dislipidemija. Metaboliniam sindromui būdinga dislipidemija – padidėjusi TG koncentracija ir sumažėjęs DTL cholesterolio kiekis (neretai ir padidėjęs MTL cholesterolis) – taip pat siejama su didesniu arterijų standumu. Daugelyje tyrimų nurodoma, kad ypač hipertrigliceridemija gali skatinti endotelio disfunkciją. Didelė TG koncentracija skatina endotelio išskiriamo vazokonstriktoriaus endotelino-1 ekspresiją, slopina NO bioprieinamumą ir inicijuoja uždegiminius pokyčius arterijose [122]. Retrospektyviajame tyrime, kuriame buvo analizuoti 1 584 pacientų duomenys, nustatyta, kad bendrojo cholesterolio koncentracija ($r = 0,139$; $p < 0,001$), MTL cholesterolio koncentracija ($r = 0,119$; $p < 0,001$), TG koncentracija ($r = 0,099$; $p < 0,001$), ne DTL ($r = 0,140$; $p < 0,001$) bei TG/DTL santykis ($r = 0,083$; $p = 0,001$) turėjo reikšmingos įtakos PBG [123]. Kitame Wen J. su bendraautorais atiktame tyrime nustatyta, kad atskira DTL cholesterolio koncentracija plazmoje nekoreliavo su PBG reikšmėmis. Tačiau TG/DTL indeksas buvo teigiamai susijęs su PBG ir gali būti laikomas nepriklausomu arterijų standumo vystymosi rizikos veiksniu [124].
- Centrinis nutukimas. Pilvinio tipo nutukimas, kurį rodo padidėjusi liemens apimtis, taip pat turi didelį poveikį arterijų standumui. Nutukę asmenys pasižymi didesniu PBG, palyginti su normalaus svorio žmonėmis, o liemens apimtis ir visceralinio riebalinio audinio kiekis stipriai koreliuoja su PBG [125, 126, 127]. Kim HL su bendraautorais atliktas tyrimas, kuriame analizuoti 14 228 tiriamųjų duomenys, nustatė teigiamą liemens apimties ir PBG koreliaciją ($r = 0,291$; $p < 0,001$) [128]. Liang ir bendra autorių perspektyvusis tyrimas parodė, jog 3 mėnesių svorio metimo programa nutukusiems vyrams, kuriems buvo MetS, tik šiek tiek sumažino PBG, tačiau per kitus 5 metus vėl priaugus svorio, PBG reikšmės reikšmingai padidėjo – nuo 1358 ± 168 cm/s iki 1539 ± 264 cm/s ($p < 0,001$). Tai pabrėžia nuolatinio svorio kontrolės ir fizinio aktyvumo svarbą mažinant nutukusių pacientų arterijų standumą [129].

1.2.1.1.3. Aortos pulsinės bangos greitis kaip kardiovaskulinės rizikos prognostinis rodiklis

Aortos pulsinės bangos greitis yra laikomas patikimu, neinvaziniu ir kliniškai vertingu arterijų standumo žymeniu. Jis yra nepriklausomas KV rizikos žymuo, susijęs su miokardo infarkto, insulto ir bendro KV mirtingumo padidėjusia rizika [16, 106, 130, 131]. Šis ryšys išlieka reikšmingas net ir atsižvelgus į tradicinius KV rizikos veiksnius, pabrėžiant jo vertę kaip prognostinio žymens, vertinant ŠKL riziką [101].

Naujausiose Europos hipertenzijos draugijos ir Europos kardiologų draugijos gairėse arterijų standumo matavimas yra įtrauktas į KV rizikos vertinimą [98]. Vienas iš pirmųjų tyrimų, pabrėžusių PBG matavimo reikšmę, buvo Vlachopoulos ir bendraautorių atlikta metaanalizė [132], kuri parodė, kad 1 m/s padidėjus aPBG, santykinė KV mirtingumo rizika padidėja 1,15 karto (95 % PI: 1,09–1,21), o tai atitinka 15 proc. didesnę riziką.

Roterdamo tyrime nustatyta, kad padidėjęs arterijų standumas yra susijęs su didesne IŠL ir insulto rizika bendrojoje populiacijoje: po koregavimo pagal amžių, lytį, vidutinį AKS ir širdies susitraukimų dažnį, antrosios ir trečiosios tertilių asmenų aPBG buvo susijęs su didesne IŠL rizika, palyginti su referentine grupe (rizikos santykis 1,72; 95 % PI: 0,91–3,24 ir HR 2,45; 95 % PI: 1,29–4,66). Atitinkami rizikos santykiai insultui buvo 1,22 (95 % PI: 0,55–2,70) ir 2,28 (95 % PI: 1,05–4,96) [133]. Dar vienas svarią reikšmę PBG matavimams turėjęs tyrimas buvo Framinghamo širdies tyrimas, kuriame nustatyta, kad padidėjęs arterijų standumas yra susijęs su didesne KV įvykių rizika: didesnis PBG buvo susijęs su 48 proc. padidėjusia ŠKL rizika (95 % PI 1,16–1,91; $p = 0,002$) [134].

Naujausios metaanalizės rodo, kad PBG integruoja kelis rizikos veiksnius į vieną kintamąjį ir gali pakeisti daugybę tradicinių rizikos veiksnių [131]. Tą pabrėžia ir 2024 m. Europos kardiologų ir hipertenzijos draugijų gairės, kuriose arterijų standumo matavimas rekomenduojamas kaip papildomas tarpinių rizikos kategorijų pacientų vertinimo įrankis [98].

Padidėjęs aortos PBG yra ankstyvas ir jautrus kraujagyslių pažeidimo žymuo, turintis stiprią prognostinę reikšmę įvairiose populiacijose. Jo vertė patvirtinta tiek didelio masto perspektyviuosiuose stebėjimo tyrimuose, tiek klinikinėse gairėse, o įtraukimas į kasdienę praktinę diagnostiką gali pagerinti KV įvykių prevenciją ir personalizuotą rizikos valdymą.

1.2.1.2. Aortos augmentacijos indeksas

1.2.1.2.1. Aortos augmentacijos indeksas: apibrėžimas ir reikšmė

Aortos augmentacijos indeksas (AIX) yra dar vienas arterinio standumo rodiklis, rodantis centrinio aortos bangos spaudimo padidėjimą dėl atspindėtos spaudimo bangos iš periferinių kraujagyslių [135]. Sistolės metu kairysis skilvelis išstumia kraują į aortą ir taip sukelia slėgio bangą, kuri sklinda arterijų sistema. Ši banga iš dalies atsispindi periferinėse kraujagyslėse – ypač ties arterijų išsišakojimais ar pasipriešinimo taškais – ir grįžta atgal į aortą. Jauniems ir sveikiems asmenims atspindėtos bangos pasiekia širdį vėliau, diastolės metu, nes kraujagyslės yra elastingos. Vyresniems žmonėms arba tiems, kurie turi ŠKL, kraujagyslės tampa standesnės, todėl atspindėta banga pasiekia širdį anksčiau, dar sistolės metu, tuo ji prisideda prie centrinio kraujo spaudimo padidėjimo, dėl to padidėja ir AIX. Šis indeksas yra išvestinis parametras, paprastai skaičiuojamas kaip procentinė dalis nuo skirtumo tarp pirmojo (tiesioginio) ir antrojo (atspindėtojo) sistolinio piko, atsižvelgiant į pulsinį spaudimą. Jis matuojamas aplanacinės tonometrijos būdu, atliekant pulsinės bangos analizę [136]. Svarbu pažymėti, kad AIX reikšmė priklauso nuo širdies susitraukimų dažnio: didėjant dažniui, banga grįžta anksčiau, todėl gali būti klaidingai padidintas AIX. Dėl to klinikinėje praktikoje dažnai naudojamas 75 kartų per minutę širdies susitraukimų dažniu koreguotas AIX (AIXHR75), leidžiantis palyginti skirtingų asmenų duomenis [137]. Aukštas AIX rodo didesnį kraujagyslių pasipriešinimą ir didesnę standumą, kurie yra susiję su padidėjusia ŠKL rizika [91].

Nors AIX yra jautrus ir naudingas rodiklis, jo aiškinimas turi būti vertinamas kartu su kitais parametrais, ypač pulsinės bangos greičiu. Tyrimai rodo, kad AIX labiau atspindi centrinio kraujo spaudimo hemodinamiką, o PBG – struktūrinę arterijų standumą, todėl jų derinys leidžia išsamiau įvertinti kraujagyslių būklę. AIX taip pat naudojamas vertinant gydymo poveikį: kai kurios antihipertenzinės terapijos (pvz., AKF inhibitoriai ar KKB) efektyviai mažina AIX, o tai susiję su geresne prognoze [138, 139].

1.2.1.2.2. Aortos augmentacijos indeksas ir metabolinis sindromas

AIX ir MetS bei jo komponentų ryšys kontroversinis. Vyssoulis G. P. ir bendraautorių atliktame tyrime rastas statistiškai reikšmingas AIXHR75 skirtumas tarp pacientų, kuriems pagal PSO buvo nustatytas MetS, ir tų, kurie MetS kriterijų neatitiko. Tačiau MetS nustatius pagal kitus kriterijus (pvz.,

IDF, NCEP ATP III), statistiškai reikšmingo skirtumo tarp grupių neišryškėjo [140].

Vertinant MetS komponentus, padidėjęs AKS yra vienas iš stipriausiai su padidėjusiu AIX susijusių veiksnių (dažnai $p < 0,001$). Yanai H. atliktoje analizėje nustatyta, kad sistolinio AKS padidėjimas reikšmingai koreliavo su AIX ($r = 0,401$; $p = 0,003$) [141]. Kitame tyrime, kuriame dalyvavo antsvorį ar nutukimą turintys pacientai, nustatyta, kad AIX reikšmė didesnė esant didesniam AKS ir vyresniam amžiui, net ir kontroliuojant kitus veiksnius [142].

Centrinio tipo nutukimas taip pat tiesiogiai susijęs su padidėjusiu AIX. Viena perspektyviajame tyrime nustatyta, kad vyrų liemens apimtis buvo nepriklausomas AIX didėjimo prediktorius (standartizuotas $\beta = 0,34$; $p = 0,002$) [143]. Tai leidžia teigti, kad pilvinio tipo nutukimas gali prisidėti prie vėlyvosios sistolinės spaudimo bangos didėjimo. Vis dėlto kitame tyrime buvo pastebėta, kad šis ryšys priklauso nuo lyties ir kitų kintamųjų. Analizuojant nutukusių tiriamųjų pogrupį buvo nustatyta, kad moterų didesnis KMI buvo susijęs su mažesniu AIX, koregavus duomenis pagal amžių ir AKS, o nutukimas nebuvo savarankiškas AIX prediktorius [142]. Taigi duomenys rodo, kad nors liemens apimtis (ypač vyrų) gali turėti teigiamą įtaką AIX, bendras nutukimo poveikis šiam indeksui yra kompleksinis – po korekcijų jis gali susilpnėti ar net būti priešingas, galimai dėl didesnio širdies susitraukimų dažnio ar pakitusios periferinės kraujagyslių rezistencijos [143].

Gliukozės apykaitos sutrikimai taip pat susiję su AIX pokyčiais, nors rezultatai skiriasi tarp ankstyvų gliukozės apykaitos sutrikimų stadijų ir ilgalaikio cukrinio diabeto. Trejų metų stebėjimo tyrime buvo nustatyta, kad sutrikusi glikemija nevalgius vyrams buvo nepriklausomas AIX didėjimo prediktorius ($\beta = 0,24$; $p = 0,009$) [142]. Tai rodo, kad prediabetinė hiperglikemija jau gali skatinti bangos atspindžių didėjimą. Panašūs rezultatai gauti tiriant pacientus, kuriems nustatytas prediabetas (HbA1c reikšmės buvo intervale 5,7–6,4 proc.). Šių pacientų taip pat buvo didesnis AIX nei pacientų, kurių HbA1c $< 5,7$ proc. [144]. Kita vertus, pacientų, sergančių II tipo diabetu, kai kuriuose tyrimuose pastebėta mažesnė AIX vertė nei sveikų kontrolinių asmenų, nepaisant didesnio arterijų standumo [141]. Manoma, kad tai gali būti susiję su didesniu širdies susitraukimų dažniu arba kitais hemodinaminiais pokyčiais, sergant cukriniu diabetu. Taigi ankstyvos sutrikusios glikemijos formos (pvz., sutrikusi glikemija nevalgius, prediabetas) yra siejamos su padidėjusiu AIX, tačiau ilgalaikis cukrinis diabetas neretai neturi nepriklausomos įtakos AIX po korekcijų pagal amžių, širdies susitraukimų dažnį ir arterinį kraujo spaudimą.

Metaboliniam sindromui būdinga dislipidemija – t. y. padidėję TG ir sumažėjęs DTL cholesterolis – rodo nevienodai vertinamus ryšius su AIX. Kai kuriose analizėse nustatyta, kad padidėjęs ne DTL cholesterolis (apimantis tiek padidėjusius TG, tiek sumažėjusį DTL) yra susijęs su padidėjusiu AIX, ypač moterims ($\beta = 0,33$; $p = 0,001$) [143]. Tačiau tik izoliuotas TG koncentracijos padidėjimas dažnai neturi reikšmingo poveikio po korekcijų pagal tradicinius rizikos veiksnius. E. Rinkūnienės su bendraautoriais 2021 m. atliktame tyrime buvo analizuotas AIXHR75 priklausomai nuo hipertrigliceridemijos buvimo – po korekcijos pagal amžių, lytį, liemens apimtį, gliukozės koncentraciją, rūkymą, teigiamą šeiminių anamnezę bei vidutinį arterinį kraujo spaudimą, reikšmingo skirtumo nenustatyta ($p > 0,05$) [145]. Panašiai ir DTL cholesterolio koncentracija dažnai neturi reikšmingų sąsajų su AIX: viename tyrime koreliacija buvo beveik nulinė ($r = 0,001$; $p = 0,996$) [141]. Taigi, dislipidemija turi silpnesnę įtaką AIX nei hipertenzija ar hiperglikemija, o pastebėtas poveikis gali būti netiesioginis – dėl uždegiminių mechanizmų ar atsparumo insulinui.

Taigi, daugumos analizių duomenimis, centrinis nutukimas, AH ir hiperglikemija yra pagrindiniai AIX padidėjimo veiksniai. Vis dėlto kiekvieno komponento poveikis priklauso nuo amžiaus, širdies susitraukimų dažnio, lyties ir kitų kintamųjų.

1.2.1.2.3. Aortos augmentacijos indeksas kaip kardiovaskulinės rizikos prognostinis rodiklis

Daugybėje perspektyviųjų tyrimų analizuota AIX prognostinė reikšmė tiek bendrojoje populiacijoje, tiek rizikos grupėse. Šių tyrimų rezultatai iš dalies skiriasi, tačiau daugiausia juose AIX pasirodė esantis reikšmingas nepriklausomas rizikos veiksnys.

Naujausi sisteminių apžvalgų ir metaanalizių duomenys rodo, kad AIX turi nepriklausomą prognostinę vertę KV rizikai. 2019 m. paskelbta metaanalizė, apėmusi 24 perspektyviusius kohortinius tyrimus (iš viso 147 tūkst. dalyvių), nustatė, jog 10 proc. padidėjus centriniam AIX, bendras KV įvykių (MI, insulto ir kt.) pavojus padidėja apie 10 proc., o bendrojo mirtingumo rizika – apie 22 proc. [146]. Šioje metaanalizėje padaryta išvada, kad centrinio kraujo spaudimo komponentai, tarp jų ir AIX, yra nepriklausomi ŠKL bei mirtingumo rizikos prediktoriai. Tai atitinka ir ankstesnių apžvalgų duomenis. Vienas iš svarbiausių tyrimų, įrodžiusių AIX ryšį su KV baigtimis, buvo Weber T. ir bendraautorių atlikta analizė. Gauti rezultatai parodė, kad AIX, neinvazinis arterijų standėjimo ir padidėjusių bangų atspindžių rodiklis, yra stiprus ir nepriklausomas IŠL rizikos žymuo. Vienalypėje analizėje

didesnis AIX buvo susijęs su padidėjusia vainikinių arterijų ligos rizika (šansų santykis (ŠS) = 4,06 tarp pirmojo ir ketvirtojo kvartilio; 95 % PI: 1,72–9,57; $p < 0,01$). Daugialypėje analizėje, koregavus pagal amžių, ūgį, hipertenzijos buvimą, DTL cholesterolį ir vartojamus vaistus, ryšys su vainikinių arterijų ligos rizika išliko statistiškai reikšmingas (ŠS = 6,91; $p < 0,05$) [147]. Hayashi T. ir bendraautorių atliktas tyrimas taip pat įrodė, kad AIX buvo reikšmingai susijęs su padidėjusia IŠL rizika. IŠL paplitimo palyginimas tarp žemiausios ir aukščiausios AIX reikšmių kvartilių buvo atitinkamai 17,0 proc. ir 40,4 proc. [148].

MESA (angl. *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*) analizė nagrinėjo ~6 000 vidutinio amžiaus asmenų kohortą (stebėjimo laiko mediana – 7,6 metų). Šiame tyrime nustatyta, kad padidėjęs aortos AIX statistiškai reikšmingai prognozavo didžiuosius KV įvykius (MI, insultą, mirtį) net ir suregulius kitus rizikos veiksnius: kas 10 proc. didesnis AIX atitiko 8 proc. didesnę didžiojo KV įvykio riziką (HR 1,08; $p = 0,016$) [149].

Framingamo širdies tyrime analizuota 2 200 bendros populiacijos asmenų (stebėjimo laikas 8 m.). Čia pastebėta kiek kitokia situacija: AIX nebuvo statistiškai susijęs su ŠKL įvykiais, kai modelis buvo visiškai pakoreguotas pagal tradicinius rizikos veiksnius. Kitaip tariant, šiame garsiaame tyrime AIX nepridėjo prognostinės vertės virš įprastinių rizikos rodiklių. Toks rezultatas galimai susijęs su tuo, kad AIX stipriai priklauso nuo amžiaus, lyties, ūgio, širdies susitraukimų dažnio ir kitų veiksnių, kurie Framingamo kohortoje galėjo sumažinti AIX papildomą naudą [134].

CARTaGENE 2022 m. didelės imties Kanados tyrimas ($n = 17\,561$; stebėjimo laiko mediana 10,1 metų) nagrinėjo įvairių centrinės bangos analizės parametrų pridėtinę vertę rizikai vertinti. Šio tyrimo rezultatai parodė, kad AIX nebuvo savarankiškai susijęs su didžiųjų KV įvykių rizika, nors kiti parametrai (centrinis pulsinis spaudimas, tiesioginės ir atspindėtos bangos dydis) buvo reikšmingi [150].

Taigi AIX galima laikyti naudingu papildomu KV rizikos rodikliu, ypač vertinant centrinio kraujo spaudimo ir arterijų standumo poveikį paciento būklei. Didesni perspektyvieji tyrimai ir metaanalizės sustiprina šį požiūrį, nors pabrėžiama, kad AIX prognostinė vertė yra savarankiška, bet nedidelė, todėl ji turėtų būti vertinama greta tradicinių rizikos veiksnių, o ne vietoje jų [146, 150, 151].

1.2.1.3. Širdies ir kulkšnies kraujagyslinis indeksas

1.2.1.3.1. Širdies ir kulkšnies kraujagyslinis indeksas: apibrėžimas ir reikšmė

Širdies ir kulkšnies kraujagyslinis indeksas (angl. *cardio-ankle vascular index*, CAVI) – neinvazinis arterijų standumo rodiklis, atspindintis padidėjusio arterijų standumo sukeltus patologinius arterijų sienelės pokyčius bei rodantis padidėjusį kraujagyslės lygiųjų raumenų tonusą. CAVI apskaičiuojamas naudojant formulę, kuri sujungia PBG, AKS ir Bernoulli dėsnį, kad būtų eliminuotas tiesioginis kraujo spaudimo poveikis matavimo metu [152]. CAVI kai kurių autorių siūlomas kaip turintis pranašumą prieš PBG, nes nepriklauso nuo kraujo spaudimo pokyčių tyrimo metu [153, 154, 155].

Naujausioje TRIPLE-A Stiffness perspektyviojoje studijoje, apėmusioje daugiau kaip 2 000 tiriamųjų, nustatyta, kad aukštas CAVI reikšmingai prognozavo ne tik KV įvykius, bet ir bendrą mirtingumą, nepriklausomai nuo AKS, amžiaus ar kitų klasikinių rizikos veiksnių [156]. Panašūs rezultatai ir ankstesnių tyrimų. Pavyzdžiui, Suzuki su bendraautoriais nustatė, kad padidėjęs CAVI reikšmingai susijęs su insulto tikimybe [157], o Yingchoncharoen su bendraautoriais įrodė, kad CAVI pagerina IŠL rizikos prognozę, kai įtraukiamas prie tradicinių rizikos skaičiavimo modelių (pavyzdžiui, RAMA-EGAT) [158].

Taip pat CAVI padeda stebėti arterijų būklę ir kraujagyslių ligų progresavimą arba regresiją. Taigi jis gali būti naudojamas vertinant prevencinių priemonių efektyvumą. CAVI gali anksti aptikti arterijų standumo pokyčius, dažnai dar prieš pasireiškiant simptomams [156, 159].

1.2.1.3.2. Širdies ir kulkšnies kraujagyslinis indeksas bei metabolinis sindromas

Daugelis naujausių tyrimų rodo, kad asmenų, sergančių MetS, arterijų standumas, vertinamas CAVI, yra didesnis nei neturinčių MetS. Pavyzdžiui, 2020 m. Čekijoje atliktas populiacijos tyrimas parodė, kad padidėjusio CAVI paplitimas buvo gerokai didesnis MetS grupėje [160]. To paties tyrimo duomenimis, MetS buvimas susijęs su maždaug 3,6 karto didesne tikimybe rasti padidėjusį CAVI, palyginti su MetS neturinčiais. Kiti didelės imties tyrimai taip pat patvirtina, kad MetS turintys asmenys linkę turėti aukštesnes CAVI reikšmes. Pavyzdžiui, 2022 m. atliktoje 7 127 dalyvių analizėje MetS buvimas buvo susijęs su 30–45 proc. didesne rizika turėti didelį CAVI

(palyginti su bendraamžiais be MetS). Be to, pastebėta tendencija, kad, daugėjant MetS komponentų, CAVI didėja [161].

Vis dėlto ne visi darbai randa vienodą ryšį. Europos daugiacentrinis tyrimas (angl. *Advanced Approach to Arterial Stiffness study*), analizavęs 2 224 asmenų duomenis, parodė, kad, koregavus pagal amžių ir lytį, vien paties MetS buvimas neturėjo reikšmingo poveikio CAVI (MetS grupės CAVI 8,34 vs. 8,29; $p = 0,40$). Tyrėjai aiškino, kad skirtingi MetS komponentai nevienodai veikia CAVI – kai kurie smarkiai didina standumą, o kiti netgi susiję su mažesniu CAVI [17].

Sato Y. ir bendraautorių atlikta analizė parodė, kad asmenims, sergantiems MetS, CAVI yra KV įvykių prognostinis rodiklis, nepriklausomas nuo kitų tradicinių rizikos veiksnių. Kokso proporcingos rizikos modelis parodė, kad CAVI padidėjus 1 vienetu, KV įvykių rizika išauga 12 procentų (HR 1,126; $p = 0.039$) [162].

Dar vienas Japonijoje atliktas daugiacentris tyrimas (angl. *Japan Obesity and Metabolic Syndrome Study – JOMS*), kuriame dalyvavo Nacionalinės ligoninių organizacijos liginės, siekiant įvertinti CAVI naudingumą nutukusiems pacientams, įskaitant sergančius MetS. Iš 325 nutukusių Japonijos ambulatorinių pacientų JOMS tyrime CAVI reikšmės buvo gerokai didesnės 216 (67 proc.) metaboliniu sindromu sergančių pacientų grupėje, atitinkančių modifikuotus NCEP-ATP III kriterijus, palyginti su pacientais be MetS [163].

Kitas Topouchian J. ir bendraautorių atliktas tyrimas, kuriame nagrinėtas CAVI ir atskirų MetS komponentų ryšys, parodė, kad CAVI buvo susijęs su padidėjusiu gliukozės kiekiu kraujyje ir aukštu AKS, tačiau neturėjo reikšmingos sąsajos su DTL cholesteroliu ir TG, o su antsvorio komponentu buvo nustatyta neigiama asociacija [17].

1.2.1.3.3. Širdies ir kulkšnies kraujagyslinis indeksas kaip kardiovaskulinės rizikos prognostinis rodiklis

Širdies ir kulkšnies kraujagyslinis indeksas laikomas perspektyviu ir nepriklausomu arterijų standumo bei ŠKL rizikos vertinimo rodikliu. Skirtingai nei PBG, CAVI leidžia įvertinti arterijų struktūrinius pokyčius nepriklausomai nuo momentinio AKS, todėl ypač tinkamas klinikinėje praktikoje ir populiaciniuose tyrimuose.

Japonijoje atlikto JOMS tyrimo ilgalaikio stebėjimo analizė parodė, kad CAVI $\geq 7,8$ reikšmingai prognozavo ŠKL įvykių atsiradimą per 5 metus nutukusiems pacientams [163].

Kubota ir bendraautoriai savo tyrime nustatė, kad net ir atlikus koregavimus pagal lytį ir amžių, ŠKL išsivystymas buvo didesnis aukščiausioje CAVI kvartilėje palyginti su žemiausia – rizikos santykis buvo 2,11 (95 % PI 1,02–4,38). Taip pat ir atlikus papildomus koregavimus pagal įvairius žinomus ŠKL rizikos veiksnius, tokius kaip rūkymas ir hipertenzija, rizikos santykis išliko aukštas ir siekė 2,25 (95 % PI 1,02–4,95; $p = 0,04$) [164].

Dar vienas tyrimas, kuriame nagrinėtas arterijų standumo rodiklių ir KV rizikos ryšys, buvo Yasuharu ir kt. atlikta analizė. Rezultatai parodė stiprų ryšį tarp brachialinio ir kulkšnies PBG ir CAVI ($r = 0,804$, $p < 0,001$). Jie laikė aukščiausią kvartilę nepriklausomu ŠKL atsiradimo rodikliu. Proporcingos rizikos modelis parodė, kad kiekvienas CAVI vieneto padidėjimas buvo susijęs su 26 proc. didesne ŠKL įvykio rizika ($HR = 1,26$, $PI = 1,07–1,48$, $p = 0,006$) [165].

Miyoshi ir bendraautorių atliktame tyrime buvo nustatyta, kad kiekvienas CAVI padidėjimas vienetu susijęs su 42 proc. padidėjusia ŠKL įvykių tikimybe (koreguotas $HR 1,42$; 95 % $PI 1,19–1,69$; $p < 0,001$), o pridėjus CAVI prie tradicinių rizikos veiksnių modelio, statistinis prognozavimo tikslumas reikšmingai pagerėjo ($p < 0,001$) [166].

Suzuki J. ir kt. atliktas tyrimas parodė, kad palyginti su sveikais kontroliniais subjektais, CAVI reikšmė yra statistiškai didesnė pacientams, sergantiems išeminėmis smegenų kraujagyslių ligomis, ypač su baltosios medžiagos pažeidimu, didžiųjų arterijų ateroskleroze ir mažųjų kraujagyslių okliuzija ($p < 0,001$). Tuo tarpu pacientams su praeinančiais smegenų išemijos priepuoliais, CAVI nebuvo reikšmingai padidėjęs ($p > 0,05$) [157].

Kunsunose ir kt. atliktas tyrimas, kuriame lyginta keletas neinvazinių kraujagyslių funkcijos testų, parodė, kad KŽI bei brachialinis ir kulkšnies PBG buvo šiek tiek stipresni prognostiniai veiksniai nei CAVI vienas, tačiau CAVI reikšmingai papildė bendrą prognozavimo modelį, ypač kartu su TSD, nurodant CAVI vertę kaip kompleksinio rizikos įvertinimo dalį [167].

1.2.2. Endotelio funkcijos tyrimai

1.2.2.1. Tėkmės sąlygota dilatacija žasto arterijoje: apibrėžimas ir reikšmė

Tėkmės sąlygota dilatacija – tai neinvazinis metodas, skirtas endotelio funkcijai įvertinti. Endotelis – vidinis kraujagyslių sluoksnis, atsakingas už kraujagyslių tonuso reguliavimą, kraujotakos homeostazę ir kraujagyslių atsaką į mechaninius dirgiklius, tokius kaip padidėjusi kraujotakos tėkmė. TSD

matavimas grindžiamas žasto arterijos gebėjimu išsiplėsti atsakant į momentinį kraujotakos padidėjimą, kurį sukelia laikina okliuzija (paprastai naudojant manžetę) ir vėlesnis reperfuzijos etapas. Pagrindinis šio atsako mediatorius yra azoto oksidas (NO), kurį sintetina funkciškai aktyvus endotelis [168, 169, 170]. Dilatacijos laipsnis – tai procentinis padidėjimas nuo pradinio arterijos skersmens. TSD laikoma aukštos prognostinės vertės parametru, atspindinčiu NO priklausomą vazodilacinį atsaką, todėl jis leidžia diagnozuoti endotelio disfunkciją dar prieš išryškėjant struktūriniais kraujagyslių pokyčiams [171].

Endotelio disfunkcija yra vienas iš ankstyviausių aterosklerozės ir kitų ŠKL vystymosi žingsnių. Ji pasireiškia sumažėjusiu NO bioaktyvumu, uždegiminiu aktyvumu ir sutrikusiu kraujagyslių atsaku į stimuliaciją. TSD reikšmės sumažėjimas yra reikšmingas ankstyvas kraujagyslių pažeidimo biožymuo net ir nesant struktūrinių arterijų pakitimų [172].

Tyrimai rodo, kad žemesnis TSD įvertis reikšmingai koreliuoja su padidėjusia KV rizika, blogesnėmis ŠKL baigtimis ir padidėjusia MetS reiškimosi tikimybe. Pavyzdžiui, 2024 metais atliktas tyrimas parodė, kad TSD reikšmė yra jautresnė nei kai kurie kiti subklinikinės aterosklerozės rodikliai, tokie kaip bendrosios miego arterijos IMS ar PBG, vertinant KV riziką pacientams, sergantiems MetS [169]. TSD yra vienas iš jautriausių neinvazinių metodų endotelio funkcijos sutrikimams vertinti, o tai yra vienas iš ankstyviausių KV pažeidimo mechanizmų.

1.2.2.2. Tėkmės sąlygota dilatacija žasto arterijoje ir metabolinis sindromas

Tyrimai rodo, kad MetS ir jo komponentai – insulino rezistencija, dislipidemija, AH ir abdominalinis nutukimas – neigiamai veikia endotelio gebėjimą sintetinti azoto oksidą, kuris būtinas fiziologinei vazodilatacijai, taip sumažindami TSD [173].

Sprung V. S. ir bendraautorių atliktas tyrimas parodė, kad asmenys, kuriems yra MetS, turėjo mažesnę TSD, palyginti su tais, kurie neturėjo MetS. Nenutukę MetS asmenys turėjo 4,1 proc. mažesnę TSD nei asmenys be MetS (95 % PI: 1,0–7,3; $p = 0,004$), o nutukusių grupėje MetS asmenys turėjo 6,2 proc. mažesnę TSD nei asmenys be MetS (95 % PI: 3,1–9,2; $p < 0,001$). Taip pat gauta rezultatų, kad didesnis MetS komponentų skaičius buvo susijęs su mažesne TSD ($p = 0,005$). Atlikus duomenų koregavimą pagal amžių ir lytį, nustatyta, kad MetS paaiškino 19,7 proc. TSD variacijos, tuo tarpu KMI paaiškino tik 1,1 procento. Šie rezultatai rodo, kad MetS komponentai, o ne pats nutukimas, labiau prisideda prie endotelio funkcijos sutrikimo, padidindami ŠKL riziką [174].

Vienas iš pagrindinių MetS patofiziologinių veiksnių, kuris gali pažeisti endotelį ir sutrikdyti kraujagyslių atsaką į kraujo tėkmės pokyčius, yra insulino rezistencija. Padidėjęs insulino kiekis kraujyje gali skatinti endotelio uždegimą ir sumažinti NO gamybą, dėl ko kraujagyslės tampa mažiau elastingos ir silpniau reaguoja į tėkmės pokyčius [173]. Ahn Y. ir bendraautorių publikuotame straipsnyje pabrėžiama, kad TSD yra neinvazinis būdas įvertinti kraujagyslių endotelio funkciją, atspindintis uždegiminį atsaką, ląstelių proliferaciją ir autoreguliaciją. Apžvalgoje nagrinėti tyrimai rodo, kad sumažėjusi TSD yra susijusi su didesne cukrinio diabeto, hiperlipidemijos, lėtinio inkstų nepakankamumo, vainikinių arterijų ligos ir periferinių kraujagyslių ligų rizika [175].

Dislipidemija, kaip MetS sudedamoji, taip pat prisideda prie endotelio disfunkcijos, nes padidėjęs ne DTL cholesterolis skatina aterosklerozę, o ji pažeidžia kraujagysles ir sumažina jų elastingumą. Kosmeri C. ir bendraautorių atliktas tyrimas parodė, kad TSD reikšmės dislipidemiją turinčių vaikų buvo mažesnės nei kontrolinės grupės ($8,504 \pm 4,73$ proc. prieš $10,535 \pm 4,35$ proc., $p = 0,004$), o tai rodo, kad lipidų apykaitos sutrikimai endotelį veikia jau ankstyvame amžiuje [176].

Be kita to, sumažėjusi TSD reikšmė dažnai aptinkama esant padidėjusiam AKS, nes hipertenzija mechaniškai pažeidžia endotelio ląsteles, sukelia oksidacinį stresą ir skatina uždegimą, taip dar labiau mažindama NO sintezę [177].

1.2.2.3. Tėkmės sąlygota dilatacija žasto arterijoje kaip kardiovaskulinės rizikos prognostinis rodiklis

Sutrikusi endotelio funkcija, atspindėta mažais TSD rodikliais, dažnai būna ankstyvas aterosklerozės vystymosi ženklas.

Viena iš pirmųjų buvo Celermajer ir bendraautorių atlikta analizė, kurioje buvo tiriamas endotelio funkcijos ir vainikinių arterijų ligos rizikos veiksnių sveikiems asmenims ryšys. Tyrimas parodė, kad sumažėjusi TSD buvo susijusi su hipercholesterolemija, rūkymu, didesniu AKS, vyriškąja lytimi, vyresniu amžiumi, ankstyvos kraujagyslių ligos šeimine anamneze ir didesniu kraujagyslės skersmeniu ($p < 0,01$). Taip pat atskleidė, kad esami keli rizikos veiksniai turėjo pridėtinį neigiamą poveikį endotelio funkcijai: sudėtinis rizikos veiksnių indeksas buvo nepriklausomai susijęs su TSD ($r = -0,30$, $p < 0,001$). Tyrimas įrodė, kad endotelio funkcijos sutrikimas gali būti ankstyvas aterosklerozės vystymosi žymuo net ir nesant klinikinių ligos požymių [178].

Remiantis 2016 m. publikuota didelės apimties metaanalize, kuri apėmė 35 perspektyviuosius tyrimus, 17 280 tiramųjų, nustatyta, jog kiekvienas 1 proc. didesnis TSD procentinis pokytis susijęs su 12 proc. mažesne KV įvykių rizika (santykinė rizika 0,88, 95 % PI 0,84–0,91, $p < 0,001$). Šie rezultatai gauti sujungus tyrimų, kuriuose rizikos įvertinimai buvo koreguoti pagal tradicinius rizikos veiksnius, duomenis, taigi TSD išlaikė prognostinę reikšmę nepriklausomai nuo tokių veiksnių kaip amžius, lytis, AKS, cholesterolis ir kt. Be to, minėtoje metaanalizėje nustatyta, kad 1 standartiniu nuokrypiu (SN) mažesnė TSD reikšmė dvigubai padidina ŠKL įvykių riziką [179]. Šiuos duomenis patvirtino ir kita analizė, kurios rezultatai taip pat parodė, kad TSD rodiklis yra nepriklausomas būsimų įvykių prognozės veiksnys net įvertinus įprastus rizikos veiksnius [180]. Svarbu pažymėti, kad TSD prognostinė reikšmė nustatyta tiek bendrojoje populiacijoje, tiek didesnės rizikos grupėse. Rouyanne T. Ras su bendraautoriais atlikta sisteminė apžvalga parodė, jog mažesnė TSD statistiškai reikšmingai didina ŠKL įvykių riziką: bendroje analizėje santykinė rizika buvo 0,92 su kiekviena 1 proc. didesne TSD reikšme. Įdomu tai, kad ryšys buvo stipresnis sergančiųjų populiacijoje (jau turinčiųjų ŠKL) – 0,87 rizikos santykis per +1 proc. TSD (t. y. 13 proc. mažesnė rizika), palyginti su 0,96 rizikos santykiu (tik 4 proc. mažesnė rizika) sveikesnėse (nesant nustatytos ŠKL) grupėse. Tai leidžia manyti, kad endotelio disfunkcija ypač svarbi pacientams, kurie jau turi rizikos veiksnių ar ligų, nors bendra tendencija – geresnė TSD siejama su mažesne rizika – išlieka visose grupėse [181].

2018 m. paskelbti Japonijoje vykdyto daugiacentrio tyrimo „FMD-J Study A“ (angl. *Flow-Mediated Dilation Japan Study A*), kuriame dalyvavo 462 pacientai, sergantys IŠL, duomenys. Visiems tiramiesiems nustatyta brachialinės arterijos TSD procentinė pokyčio vertė ir brachialinis ir kulkšnies PBG, paskui vidutiniškai 4 metus stebėta dėl naujų KV įvykių. Šio tyrimo dizainas leido įvertinti, ar TSD ir arterijų standumas gali nepriklausomai prognozuoti pasikartojančius įvykius pacientams, kurie jau priskiriami labai didelės rizikos grupei (antrinė prevencija). Gauti rezultatai parodė, kad per stebėjimo laiką įvyko 56 koronariniai įvykiai (MI, nestabili krūtinės angina ar revaskuliarizacija) ir 66 kombinuoti įvykiai (koronariniai įvykiai, insultas, staigi mirtis ar širdies nepakankamumas). Nustatyta, kad pacientams, kurių TSD buvo daugiau kaip 7,1 proc., KV įvykių rizika buvo reikšmingai mažesnė: palyginti su šiuo slenksčiu, didesnė TSD buvo susijusi su 70–73 proc. mažesne pasikartojančių įvykių rizika (pavieniams koronariniams įvykiams HR = 0,27, 95 % PI 0,06–0,74; kombinuotiems įvykiams HR = 0,32, 95 % PI 0,09–0,79). Svarbu, kad TSD prognostinė vertė išliko reikšminga net

ir įvertinus kitus veiksnius: tiek TSD, tiek brachialinis ir kulkšnies PBG nepriklausomai prognozavo KV įvykius šiems pacientams [180].

Dar viename 2020 m. publikuotame Sprung V. S. ir bendraautorių tyrime nustatyta, jog asmenų, turinčių MetS, brachialinės arterijos TSD buvo daug mažesnė nei tų, kurie neturi MetS, ir šis skirtumas nepriklausė nuo nutukimo laipsnio. Regresinės analizės parodė, kad didesnis MetS komponentų skaičius yra susijęs su mažesne TSD ($p = 0,005$). Autoriai padarė išvadą, kad būtent MetS komponentai (pvz., hipertenzija, hiperglikemija), o ne bendras nutukimas *per se* labiausiai lemia endotelio funkcijos pablogėjimą MetS kontekste [174].

NOMAS (angl. *The Northern Manhattan Study*) tyrime buvo nagrinėta MetS ir TSD sąveika prognozuojant ŠKL įvykius. Šiame tyrime 819 vidutinio ir vyresnio amžiaus tiriamųjų kohortoje matuota brachialinės arterijos TSD. Stebėjimo laikotarpis truko 6,8 metų, fiksuojant miokardo infarktus, insultus ir KV mirtis. Tyrimo rezultatai parodė, kad MetS buvo stiprus nepriklausomas nepalankios baigties veiksnys (HR 2,08, $p = 0,004$). Taip pat nustatyta tendencija, kad maža TSD didino riziką, tačiau, koreguojant modelį MetS ir kitais veiksniais, vien TSD efektas nebebuvo statistiškai reikšmingas (HR 1,43, $p = 0,25$). Vis dėlto svarbūs buvo kombinuotos rizikos rezultatai: asmenys, kurie turėjo ir MetS, ir endotelio disfunkciją (mažą TSD), turėjo beveik tris kartus didesnę ŠKL įvykių riziką nei tie, kurie neturėjo nė vieno iš šių veiksnių [182].

Taigi MetS turintiems pacientams žasto arterijos TSD paprastai būna sumažėjusi dėl esamų rizikos veiksnių derinio ir mažesnė TSD reikšmė signalizuoja didesnę būsimų KV įvykių tikimybę.

1.2.3. Miego arterijų ultragarsinio tyrimo rodikliai

1.2.3.1. Bendrosios miego arterijos intimos ir medijos storis: apibrėžimas ir reikšmė

Bendrosios miego arterijos IMS yra ankstyvas subklinikinės aterosklerozės rodiklis, glaudžiai susijęs su MetS ir KV įvykių rizika. Bendrosios miego arterijos IMS yra struktūrinis kraujagyslės sienelės, kurią sudaro bendrosios miego arterijos intimos ir medijos sluoksniai, matmuo. Nors bendrosios miego arterijos IMS padidėjimas savaime nelaikomas aterosklerozine plokštele, tačiau koreliuoja su aterosklerozės progresija ir kraujagyslių standumo didėjimu [183].

Stein su bendraautorais pateikė sutarimą dėl miego arterijos ultragarso naudojimo, matuojant bendrosios miego arterijos IMS, kaip priemonę aptikti subklinikinę kraujagyslių ligą bei įvertinti ŠKL riziką. Dokumente nurodoma, kad padidėjęs bendrosios miego arterijos IMS yra susijęs su didesne miokardo infarkto ir insulto rizika. Taip pat pabrėžiama, kad bendrosios miego arterijos IMS matavimai suteikia nepriklausomą prognostinę vertę papildomai prie tradicinių rizikos veiksnių [184]. Bendrosios miego arterijos IMS kaip subklinikinės aterosklerozės rodiklio svarbą aprašė ir Simon A. su bendraautorais, nurodę, kad bendrosios miego arterijos IMS yra susijęs su didėjančia miokardo infarkto ir insulto rizika bei yra nepriklausomas prognostinis rodiklis, papildantis tradicinius rizikos veiksnius, tokius kaip hipertenzija, dislipidemija ir diabetas. Autoriai taip pat pabrėžė, kad bendrosios miego arterijos IMS matavimai gali būti naudojami ne tik diagnozei, bet ir gydymo efektyvumui stebėti. Be to, bendrosios miego arterijos IMS sumažėjimas laikui bėgant gali rodyti teigiamą reakciją į gydymą [185].

1.2.3.2. Bendrosios miego arterijos intimos ir medijos storis bei metabolinis sindromas

Metabolinis sindromas susijęs su didesniu bendrosios miego arterijos IMS, o kiekvienas papildomas MetS komponentas paprastai dar labiau padidina bendrosios miego arterijos IMS. 2018 m. publikuota metaanalizė, kurioje analizuoti 8 tyrimai, 19 696 tiriamieji, parodė, jog asmenys, turintys MetS, vidutiniškai turi storesnę bendrosios miego arterijos IMS nei neturintys MetS ($0,79 \pm 0,047$ mm vs. $0,73 \pm 0,044$ mm; $p < 0,001$) [186]. Panašias išvadas pateikė ir dideli populiaciniai tyrimai: 8 933 suaugusiųjų Kinijoje analizė nustatė, kad MetS turinčių asmenų vidutinis bendrosios miego arterijos IMS yra didesnis ($\beta = 0,020$ mm; 95 % PI $0,014-0,027$; $p < 0,001$) nei neturinčių, o daugėjant MetS komponentų bendrosios miego arterijos IMS reikšmingai didėja [187].

Tyrimai nuosekliai identifikuoja padidėjusį AKS kaip stipriausią nepriklausomą MetS komponentą, susijusį su bendrosios miego arterijos IMS padidėjimu. Yang Q. su bendraautorais atliktame skerspjūvio tyrime, nagrinėjusiam 3 583 dalyvių duomenis, nustatyta, kad esant arterinei hipertenzijai vidutinis bendrosios miego arterijos IMS buvo $0,022$ mm didesnis nei normotenzinių asmenų ($\beta = 0,022$; 95 % PI $0,015-0,029$; $p < 0,001$) [188]. Hirata C. su bendraautorais atliktas tyrimas, kuriame analizuoti 1 727 dalyvių duomenys, parodė, kad sistolinis AKS stipriausiai koreliuoja su bendrosios miego arterijos IMS abiejų lyčių grupėse – vyrams

$\beta = 0,237$ ($p < 0,001$), moterims $\beta = 0,130$ ($p = 0,003$). Autorių išvada bendra: hipertenzija yra svariausias bendrosios miego arterijos IMS didėjimo veiksnys tarp MetS kriterijų [189].

Centrinis nutukimas taip pat nepriklausomai siejamas su didesniu arterijų sienelių storiu, nors jo poveikis bendrosios miego arterijos IMS yra mažesnis nei hipertenzijos. Minėtame Yang Q. ir bendraautorių tyrime asmenys, turintys pilvinį nutukimą (padidėjusią juosmens apimtį pagal MetS kriterijus), turėjo vidutiniškai 0,008 mm didesnę bendrosios miego arterijos IMS nei tie, kurių juosmens apimtis normali ($\beta = 0,008$; 95 % PI 0,001–0,015; $p < 0,05$) [188]. Brazilijos išilginio „ELSA-Brasil“ tyrimo duomenys rodo panašią tendenciją: kiekvienas juosmens apimtį padidėjęs 1 cm buvo susijęs su maždaug 0,08 mm didesniu bendrosios miego arterijos IMS (95 % PI 0,04–0,11; $p < 0,001$). Taip pat nustatyta, kad pilvinis nutukimas reikšmingai didina padidėjusio bendrosios miego arterijos IMS tikimybę: vyrams, turintiems pilvinį nutukimą, tikimybė turėti padidėjusį bendrosios miego arterijos IMS yra 1,47 karto didesnė, palyginti su vyrais be pilvinio nutukimo ($\text{ŠS} = 1,47$; 95 % PI 1,22–1,77) ir 1,38 karto didesnė moterims ($\text{ŠS} = 1,38$; 95 % PI 1,16–1,65) [190].

Metaboliniam sindromui būdingi lipidų pokyčiai (padidėjusi TG ir sumažėjusi DTL koncentracija) turi mažiau vienareikšmį ryšį su bendrosios miego arterijos IMS. Kai kuriuose tyrimuose jų nepriklausomas poveikis bendrosios miego arterijos IMS buvo silpnas arba visai nereikšmingas. Yang Q. atlikta regresinė analizė parodė, kad sumažėjęs DTL cholesterolis neturėjo statistiškai reikšmingos įtakos bendrosios miego arterijos IMS ($\beta = 0,005$; $p = 0,13$), o padidėję TG net paradoksaliai buvo susiję su šiek tiek mažesniu bendrosios miego arterijos IMS ($\beta = -0,008$; 95 % PI -0,015 – -0,002; $p = 0,012$). Autoriai pažymi, jog vyresniame amžiuje TG koncentracija linkusi mažėti (dėl sulėtėjusios lipidų absorbcijos, hormoninių pokyčių ir kt.), o bendrosios miego arterijos IMS didėja su amžiumi – tai galėtų paaiškinti statistinį neigiamą TG ir bendrosios miego arterijos IMS ryšį senyvų tiriamųjų grupėje [188]. Visgi ne visos studijos randa neigiamą TG poveikį. Kai kurie tyrimai rodo, kad hipertrigliceridemija gali prisidėti prie aterosklerozės progresavimo. Jung JM. su bendraautoriais atliktame tyrime didesnis TG kiekis buvo siejamas su šiek tiek padidėjusia kaklo arterijų plokštelių rizika (HR = 1,003; 95 % PI 1,000–1,006; $p = 0,027$) [191]. Tuo tarpu ryšys tarp sumažėjusio DTL ir bendrosios miego arterijos IMS paprastai išnyksta įvertinus amžių ir kitus veiksnus, analizuojant MetS turinčių pacientų grupę [192].

Hiperglikemija taip pat tiriama kaip galimas bendrosios miego arterijos IMS didėjimo veiksnys. Hirata C. atlikto tyrimo duomenimis, moterims

padidėjęs gliukozės kiekis buvo savarankiškai susijęs su didesniu bendrosios miego arterijos IMS ($\beta = 0,110$; $p = 0,038$), nors vyrams šis skirtumas neišryškėjo [189]. JAV „Jackson Heart Study“ tyrime, kuriame analizuoti 4 303 tiriamųjų duomenys, nustatyta, kad kiekvienas 10 mg/dl (0,56 mmol/l) gliukozės padidėjimas susijęs su didesne subklinikinės ŠKL rizika – įskaitant didesnę kairiojo skilvelio hipertrofijos, vainikinių arterijų kalkėjimo ir padidėjusio bendrosios miego arterijos IMS tikimybę ($p < 0,005$) net koregavus pagal tradicinius rizikos veiksnius [193].

Daugelis tyrimų parodė, kad MetS yra glaudžiai susijęs su padidėjusiu bendrosios miego arterijos IMS bei prisideda prie spartesnės aterosklerozės progresijos bei didėjančios KV rizikos. Bendrosios miego arterijos IMS progresyviai didėja priklausomai nuo turimų MetS komponentų skaičiaus: asmenys, kuriems MetS diagnozuotas esant keturiems ar daugiau MetS komponentų, turi vidutinį bendrosios miego arterijos IMS 0,688 mm, palyginti su 0,516 mm asmenims, neturintiems MetS ($p < 0,001$) [194]. Tą pačią tendenciją parodė ir kitas tyrimas, kuriame įrodyta, kad didesnis MetS komponentų skaičius buvo susijęs su didesnėmis bendrosios miego arterijos IMS reikšmėmis: bendrosios miego arterijos IMS skyrėsi nuo 0,007 mm iki 0,015 mm asmenims, kuriems buvo diagnozuoti atitinkamai 3–4 ir 5 MetS komponentai [188].

1.2.3.3. Bendrosios miego arterijos intimos ir medijos storis kaip kardiovaskulinės rizikos prognostinis rodiklis

Klinikinių tyrimų nustatyta, kad didesnis bendrosios miego arterijos IMS yra nepriklausomas KV įvykių, tokių kaip miokardo infarktas ir insultas, prognozės rodiklis, nepriklausantis nuo tradicinių rizikos veiksnių. 2023 m. paskelbtoje 14 perspektyviųjų tyrimų metaanalizėje nustatyta, jog kiekvienas bendrosios miego arterijos IMS 1 SN (0,1–0,2 mm) padidėjimas susijęs su 27 proc. didesne miokardo infarkto rizika (HR 1,27, 95 % PI 1,22–1,33) ir 32 proc. didesne insulto rizika (HR 1,32, 95 % PI 1,27–1,38). Šie ryšiai statistiškai patikimi ($p < 0,001$) ir rodo, kad didesnis bendrosios miego arterijos IMS yra reikšmingas, nors ir vidutinio stiprumo, būsimos KV rizikos nepriklausomas rodiklis [195]. Kito tyrimo rezultatai taip pat panašūs: 0,1 mm padidėjęs bendrosios miego arterijos IMS buvo susijęs su 10–15 proc. didesne miokardo infarkto ir 13–18 proc. didesne insulto tikimybe [196].

Dar vienas ARIC (angl. *Atherosclerosis Risk in Communities*) tyrimas nustatė, kad asmenys su didesniu bendrosios miego arterijos IMS turi 2–4 kartus didesnę KV rizikos tikimybę nei tie, kurių bendrosios miego arterijos IMS neviršija normos [197, 198].

Nepaisant gausėjančių bendrosios miego arterijos IMS prognostinės vertės įrodymų, klinikinėse gairėse jo vaidmuo vertinant KV riziką išlieka ribotas. Europos ir JAV kardiologų draugijų naujausiose gairėse kol kas nerekomenduojama rutininio bendrosios miego arterijos IMS matavimo atliekant KV rizikos įvertinimą ir pabrėžiama, kad tyrimų rezultatai dėl bendrosios miego arterijos IMS prognozės galios yra prieštaringi, be to, trūksta matavimo metodikos standartizacijos. Dėl šių priežasčių bendrosios miego arterijos IMS kol kas nėra įtrauktas į plačiai taikomus rizikos skaičiavimo modelius ar oficialias rizikos vertinimo schemas [199]. Vietoje to gairėse daugiau dėmesio skiriama aterosklerozės plokštelėms nustatyti neinvaziniais metodais (pvz., miego arterijų ultragarsu ar vainikinių arterijų kalcio indekso skaičiumi). Europos kardiologų draugijos (ESC/EAS) prevencijos ir dislipidemijos valdymo gairėse pažymima, kad ultragarsu aptikus miego arterijos plokštelę (bet ne vien difuzinį bendrosios miego arterijos IMS padidėjimą), tai laikytina organo pažeidimo žymeniu, liudijančiu esamą aterosklerozę ir labai didelę KV riziką [200, 201]. Kitaip tariant, aterosklerozinės plokštelės buvimas vertinamas kaip reikšmingas rizikos modifikatorius (galintis kirstelėti pacientą į aukštesnės rizikos kategoriją), o vien tik padidėjęs bendrosios miego arterijos IMS, net ir koreliuodamas su rizika populiacijos lygiu, klinikinėje praktikoje kol kas neįgijo tokio statuso [202]. Amerikos širdies asociacijos (angl. *American Heart Association*, AHA) ekspertų pareiškimuose taip pat pažymima, kad reikia tolesnių tyrimų, siekiant įvertinti, ar bendrosios miego arterijos IMS matavimas (ar plokštelių kiekio įvertinimas) gali pagerinti rizikos prognozavimą pakankamai, kad tai būtų naudinga kasdienėje praktikoje [199, 203].

Visi šie duomenys rodo, kad bendrosios miego arterijos IMS didėjimas koreliuoja su augančia KV rizika, net kontroliuojant amžių ir kitus rizikos veiksnius, o tai patvirtina bendrosios miego arterijos IMS reikšmę kaip nepriklausomą prognostinį rodiklį, tačiau šio rodiklio taikymas klinikinėje rizikos vertinimo praktikoje išlieka ribotas, tikimasi daugiau įrodymų ir standartizuotų metodų.

2. METODAI

2.1. Tiriamųjų atranka

Į kohortinį perspektyvų tyrimą buvo įtraukti 5 829 didelės KV rizikos MetS asmenys, kurie pirmą kartą išsamiai ištirti VUL Santaros klinikose nuo 2011 iki 2022 metų pagal Lietuvoje vykdomą Širdies ligų pirminės prevencijos (LitHiR) programą.

Pagal LitHiR programos kriterijus buvo įtraukti šie tiriamieji:

- 50–64 metų amžiaus moterys arba 40–54 metų amžiaus vyrai;
- be ŠKL istorijos [204].

Tiriamųjų neįtraukimo kriterijai buvo šie:

- Įrodyta (kliniškai akivaizdi) IŠL, įskaitant miokardo infarktą ar nestabiliąją krūtinės anginą, fizinio krūvio metu pasireiškiančią anginą su teigiamais streso testo rezultatais, koronarų patologiją, nustatytą koronaroangiografijos ar širdies kompiuterinės tomografijos su angiografiniu režimu metu, vainikinių arterijų šuntavimą ar angioplastiką, taip pat buvę ūminių koronarinių įvykių;
- Įrodyta smegenų kraujagyslių liga, įskaitant buvusius ūminius smegenų kraujotakos sutrikimus, arba įrodyta miego arterijų stenozė;
- Įrodyta periferinių arterijų liga, įskaitant ūminį išeminį sindromą, įrodyta lėtinė galūnių išemija ir aortos aneurizma;
- Galutinės stadijos onkologinė liga;
- Bet kokia kita galutinės stadijos somatinė liga.

Tiriamieji, kuriems po pirminio įvertinimo diagnozuotas MetS, buvo siunčiami į Vilniaus universiteto ligoninę Santaros klinikas atlikti tolesnį vertinimą.

Metabolinis sindromas buvo diagnozuotas pagal atnaujintus NCEP ATP III kriterijus [205], kuriais remiantis MetS diagnozė buvo nustatoma, kai yra ne mažiau nei trys iš šių kriterijų:

- Liemens apimtis ≥ 102 cm vyrams arba ≥ 88 cm moterims;
- Trigliceridų koncentracija plazmoje $\geq 1,7$ mmol/l;
- DTL cholesterolio koncentracija $< 1,03$ mmol/l vyrams arba $< 1,29$ mmol/l moterims;
- AKS $\geq 130/85$ mmHg arba tęsiamas antihipertenzinis gydymas paciento, turinčio arterinės hipertenzijos anamnezę;
- Gliukozės kiekis plazmoje nevalgius $\geq 5,6$ mmol/l.

2.2. Bioetikos leidimas

Tyrimas buvo atliktas laikantis Helsinkio deklaracijos principų, gavus Vilniaus regioninio biomedicininio tyrimų etikos komiteto leidimą atlikti biomedicininį tyrimą (Leidimo Nr. 2019/3-1104-603) (1 priedas).

2.3. Tiriamųjų klinikinis vertinimas

Prieš įtraukimą į tyrimą buvo atliktas klinikinis visų pacientų vertinimas:

- 1) Registruoti antropometriniai duomenys:
 - a) ūgis (metrais);
 - b) svoris (kilogramais);
 - c) liemens apimtis (centimetrais) – liemens apimtis buvo matuojama centimetrais ties vidurio tašku tarp žemiausio šonkaulio ir klubakaulio skiauterės, naudojant netamprią matavimo juostą, laikomą lygiagrečiai su grindimis, ramaus iškvėpimo pabaigoje;
 - d) KMI – apskaičiuotas pagal formulę: $KMI = \frac{svoris (kg)}{\bar{ugis} (m)^2}$.
- 2) Vertinami ŠKL rizikos veiksniai:
 - a) rūkymas (rūkymas buvo apibrėžtas kaip bent vienos cigaretės rūkymas per dieną arba nereguliarus rūkymas, pavyzdžiui, retkarčiais, socialinėse situacijose);
 - b) ŠKL šeimoje (ŠKL atvejai šeimoje buvo nustatomi, jei KV įvykiai buvo pasireiškę pirmos eilės giminaičiams: vyrams ≤ 45 metų, moterims ≤ 55 metų);
 - c) AH.
- 3) Užrašyta 12 derivacijų elektrokardiograma, įvertintas širdies ritmas.
- 4) Matuojamas AKS. Matavimai atlikti naudojant pusiau automatinį oscilometrinį prietaisą (*Schiller Argus VCM*) su standartine manžete (12–13 cm ilgio ir 35 cm pločio), kuri buvo patvirtinta standartizuotu gyvsidabrinio sfigmomanometru. Kraujospūdis buvo matuojamas du kartus dešinėje rankoje po 5 minučių ramiai sėdint ir pagal protokolą registruota didesnė vertė. Vidutinis AKS buvo automatiškai apskaičiuojamas naudojant aplanacinę tonometriją (*SphygmoCor System*), apskaičiuojant slėgio kreivės plotą ir padalijant šią vertę iš laiko intervalo trukmės.

2.4. Laboratoriniai tyrimai

Visiems tiriamiesiems buvo paimtas veninio kraujo mėginys bendrojo cholesterolio, MTL cholesterolio, DTL cholesterolio ir TG kiekiui įvertinti. Taip pat buvo vertinami gliukoto hemoglobino, gliukozės kiekio plazmoje nevalgius ir insulino kiekiai, be to, gliukozės kiekis plazmoje ir insulino lygis po geriamojo gliukozės toleravimo testo. Tiriamieji atvykdavo 12 valandų iki mėginio ėmimo nevalgę.

2.5. Arterinių žymenų vertinimas

Visiems tiriamiesiems subklinikinės aterosklerozės arteriniai žymenys buvo vertinami neinvaziniais metodais, įskaitant endotelio funkcijos, arterijų standumo ir bendrosios miego arterijos sienelių parametrų matavimus.

Tiriamiesiems taikytos rekomendacijos prieš atliekant arterijų struktūros ir funkcijos matavimus:

- Nurodyta atvykti tirtis bent 8–12 val. nevalgius, negėrus kavos, alkoholinių ir kitų gėrimų, nesimankštinus ir nerūkius bent 2–4 val. prieš tyrimą.
- Jei įmanoma, rekomenduota nutraukti vazoaktyvių vaistų vartojimą bent 24 val. iki tyrimo.
- Tiriant moteris, kurioms dar nėra menopauzės, rekomenduota atvykti folikulinės ar liuteininės menstruacijų ciklo fazės metu.
- Pacientai, turintys reikšmingų ritmo sutrikimų (pavyzdžiui, prieširdžių virpėjimą, dažnas ekstrasistoles), nebuvo tiriami.
- Tyrimo metu patalpoje buvo palaikoma pastovi (25 ± 2 °C) temperatūra.
- Gulintis pacientas buvo tiriamas po 10–15 minučių atsipalaidavimo.

Tyrimo metu buvo atliekami šių arterijų struktūros ir funkcijos rodiklių matavimai:

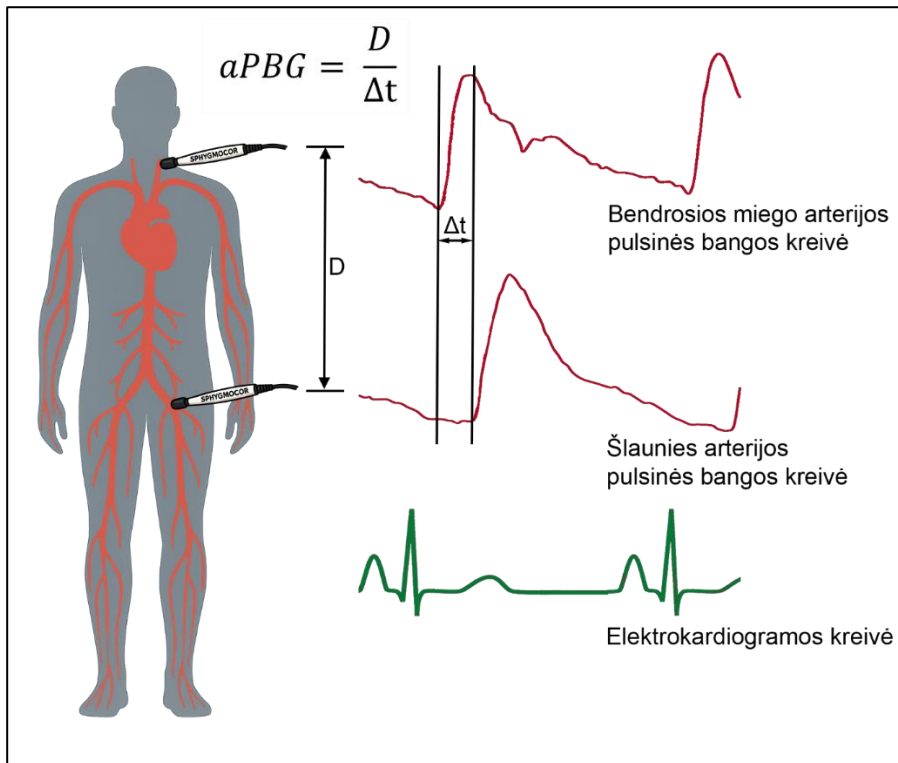
I. Arterijų standumo tyrimai:

- Pulsinės bangos greitis. PBG buvo išmatuotas aplanacinės tonometrijos metodu, naudojant SphygmoCor® sistemą (*ArtCor Medical*, versija 8.0, Sidnėjus, Australija): didelio tikslumo pjezoelektrinių kristalų mikromanometru (*Millar Instruments*, Hjustonas, Teksasas) paeiliui per trumpą laiką buvo registruojamos proksimalinės (t. y. bendrosios miego arterijos) ir distalinės paviršinės arterijos (t. y. šlaunies arterijos) pulsinės bangos kreivės. SphygmoCor® programinė įranga apdorojo kiekvienos pulsinės bangos kreivės pradžios ir EKG duomenis bei apskaičiavo laiko

skirtumą tarp pulsinių bangų kreivių pradžių (1 pav.). Remiantis laiko skirtumu (sklidimo laiku) ir atstumu tarp pulsinės bangos registravimo vietų, buvo apskaičiuojamas pagrindinis arterijų standumo parametras – aPBG [91, 205] – pagal formulę:

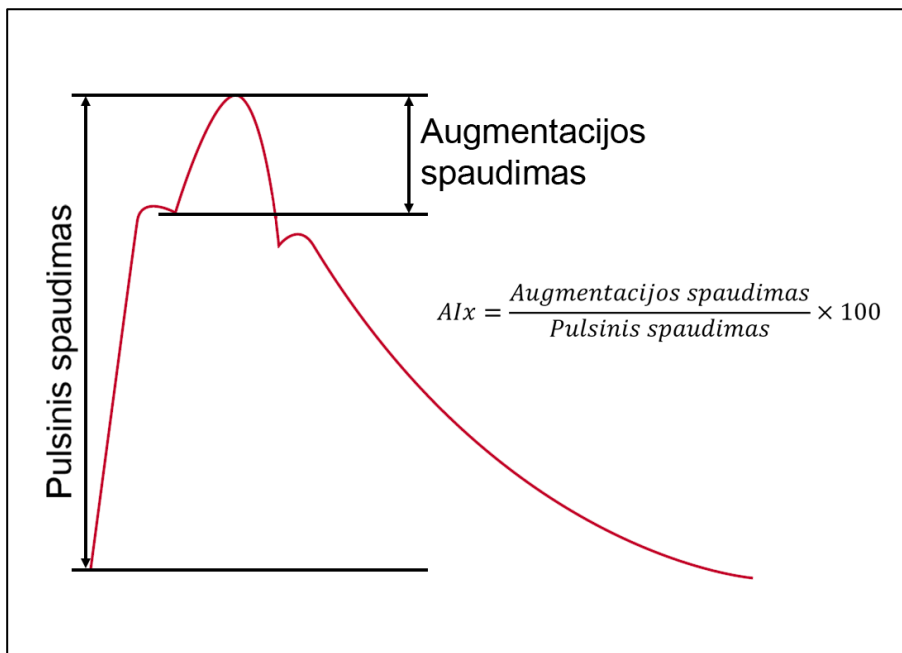
$$aPBG = \frac{D}{\Delta t}$$

čia D – atstumas tarp pulsinės bangos registravimo vietų (metrais),
 Δt – laiko skirtumas tarp pulsinių bangų kreivių pradžių (sekundėmis).



1 pav. Aortos pulsinės bangos greičio (aPBG) matavimo schema (D – atstumas tarp pulsinės bangos registravimo vietų, Δt – laiko skirtumas tarp pulsinių bangų kreivių pradžių)

- Augmentacijos indeksas – papildomas parametras, matuojamas naudojant aplanacinės tonometrijos sistemą. AIx išreiškiamas procentais kaip centrinio pulsinio spaudimo santykis. Šis rodiklis parodo centrinio pulsinio spaudimo dalį, kuri atitinka augmentacinį spaudimą (2 pav.). Pagal numatytąjį nustatymą AIx buvo normalizuotas 75 k./min. širdies susitraukimų dažniui, siekiant užtikrinti skirtingų širdies susitraukimų dažnių palyginimą [206].

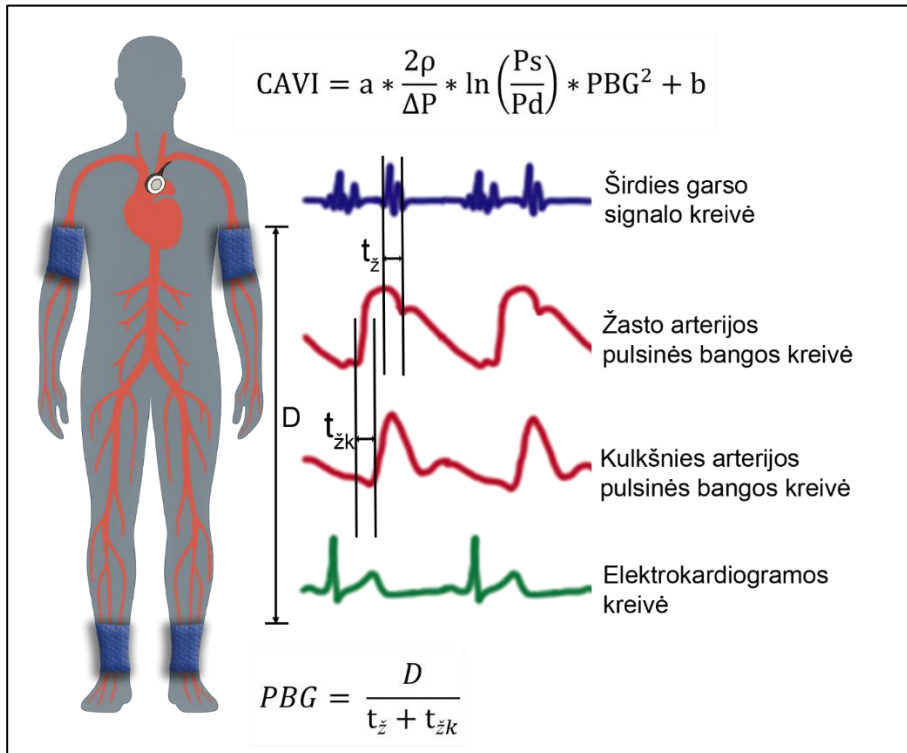


2 pav. Augmentacijos indekso (AIx) matavimo schema

- Širdies ir kulkšnies kraujagyslinis indeksas ir kulkšnies ir žasto indeksas buvo matuojami sfigmomanometrijos metodu, naudojant VaSeraVS-1000 įrangą (*Fukuda-Denshi Company, Ltd., Tokijas, Japonija*). Norint įvertinti CAVI, keturios AKS manžetės su davikliais buvo uždėtos ant keturių galūnių. Elektrokardiografijos elektrodai buvo prijungti prie abiejų rankų, o mikrofonas padėtas ties krūtinkauliu antrajame tarpšonkauliniame tarpe. CAVI buvo išmatuojamas registruojant atstumą nuo aortos vožtuvo lygmens (žasto srityje) iki kulkšnies ir laiko atkarpą tarp aortos vožtuvo užsidarymo ir nustatyto AKS bangos pokyčio pasirinktame taške (3 pav.). CAVI apskaičiuotas pagal Bramwell-Hill lygtį [152]:

$$CAVI = a * \frac{2\rho}{\Delta P} * \ln\left(\frac{P_s}{P_d}\right) * PBG^2 + b$$

čia P_s – sistolinis kraujo spaudimas; P_d – diastolinis kraujo spaudimas; ΔP – skirtumas tarp sistolinio ir diastolinio kraujo spaudimo; PBG – širdies ir kulkšnies pulsinės bangos greitis; ρ – kraujo klampumas; a ir b yra konstantos, naudojamos konvertuoti CAVI reikšmę į vertę, gautą naudojant Hasegawa metodą.



3 pav. Širdies ir kulkšnies kraujagyslinio indekso (CAVI) matavimo schema (P_s – sistolinis kraujo spaudimas; P_d – diastolinis kraujo spaudimas; ΔP – skirtumas tarp sistolinio ir diastolinio kraujo spaudimo; PBG – širdies – ir kulkšnies pulsinės bangos greitis; D – atstumas tarp pulsinės bangos registravimo vietų; t_z – laikas tarp aortos vožtuvo užsidarymo ir žasto arterijos pulsinės bangos kreivės dikrotinio įlinkio; t_{zk} – laiko skirtumas tarp žasto ir kulkšnies arterijų pulsinių bangų kreivių pradžių; ρ – kraujo klampumas; a ir b – konstantos)

KŽI buvo apskaičiuotas kaip matuojamo kulkšnies ir žasto arterijose sistolinio kraujo spaudimo santykis. Rodiklis, mažesnis nei 0,9, buvo laikomas diagnostiniu kriterijumi, rodančiu apatinių galūnių arterinę okliuziją, o rodiklis, didesnis nei 1,3, – diagnostiniu kriterijumi,

rodančiu apatinių galūnių arterinę kalcifikaciją ir standumą. Normaliomis vertėmis laikytos vertės tarp šių ribų.

- Bendrosios miego arterijos standumo indeksai buvo vertinami naudojant aukštos skiriamosios gebos *echo-tracking* technologiją (Art. Lab, Esaote Europe B.V., Maastrichtas, Nyderlandai). Matavimai buvo atliekami 1 cm atstumu nuo bendrosios miego arterijos bifurkacijos, išilgai 4 cm arterijos segmente. Matavimai buvo atliekami abiejose bendrosios miego arterijos pusėse, o šių matavimų vidurkiai buvo naudojami statistinei analizei [207].

II. Endotelio funkcijos tyrimai:

- TSD žasto arterijoje – tai tyrimas, atliekamas naudojant nuo endotelio priklausomos kraujotakos sukkelto išsiplėtimo testą, atliktą su aukštos skiriamosios gebos ultragarso sistema (12 MHz linijiniu davikliu ir ultragarsiniu sekimo režimu (*Prosound α-10*, Aloka, Japonija) žasto arterijoje. Dilbio srityje uždedama sfigmomanometro manžetė. Dešinioji žasto arterija skenuojama išilginiame skerspjūvyje virš alkūnės linkio 5–10 cm proksimaliau manžetės krašto. Pasirenkamas arterijos segmentas, kuriame aiškiai matoma artimosios ir tolimosios arterijos sienelės intimos ir spindžio riba, skenuojama dvimačiu pilkos skalės režimu. TSD žasto arterijoje sukelti, dilbio viduriniame – proksimaliniame trečdalyje penkioms minutėms būdavo staiga pripučiama manžetė 50–100 mmHg daugiau už sistolinį spaudimą, paskui staiga atleidžiama. 2–3 minutes po manžetės atleidimo arterijos vaizdas išilginiame pjūvyje nepertraukiamai įrašomas į kompiuterinę kaupimo programą arba arterijos skersmuo registruojamas *echo-tracking* būdu. Arterijos skersmens maksimalios vazodilatacijos metu procentinis skirtumas nuo išeities arterijos skersmens apskaičiuojamas automatiškai programine įranga arba pagal formulę:

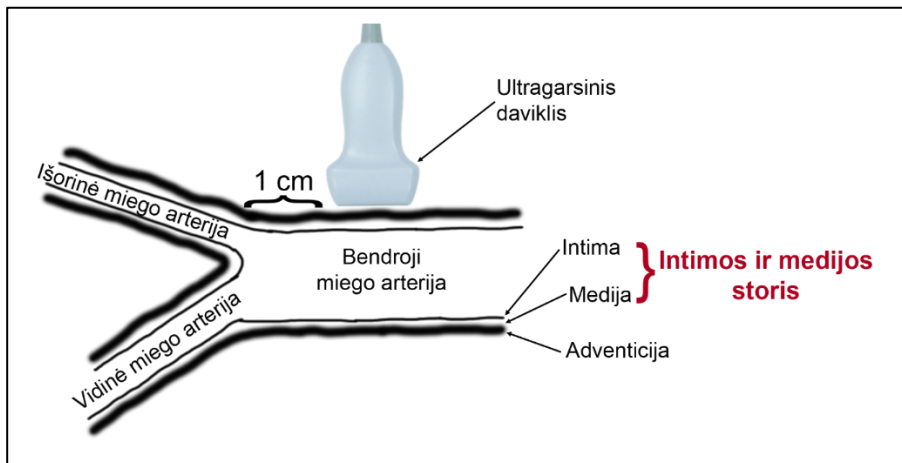
$$TSD\% = \frac{D_{reaktyvinė} - D_{ramybės}}{D_{ramybės}} * 100\%$$

čia Dreaktyvinė – žasto arterijos skersmuo maksimalios vazodilatacijos metu; Dramybės – žasto arterijos skersmuo išeities (ramybės) momentu.

III. Miego arterijų ultragarsinio tyrimo rodikliai:

- Bendrosios miego arterijos IMS vertinimas buvo atliekamas kartu su bendrųjų miego arterijų standumo indeksų matavimais, naudojant aukštos skiriamosios gebos *echo-tracking* technologiją (Art. Lab, Esaote Europe B.V., Maastrichtas, Nyderlandai). Matavimai buvo

atliekami 1 cm atstumu nuo bendrosios miego arterijos bifurkacijos, išilgai 4 cm arterijos segmente (4 pav.). Matavimai buvo atliekami abiejose bendrosios miego arterijos pusėse, o šių matavimų vidurkiai buvo naudojami statistinei analizei [207].



4 pav. Bendrosios miego arterijos intimos ir medijos storio matavimo schema

2.6. Metabolinio sindromo komponentų deriniai

Analizuojant MetS derinius ir jų ryšį su arteriniais žymenimis bei KV įvykiais, visiems MetS komponentams buvo priskirtos atskiros raidės pagal taikomus kriterijus:

- **L** – Liemens apimtis: ≥ 102 cm vyrams, ≥ 88 cm moterims.
- **T** – Trigliceridų koncentracija $\geq 1,7$ mmol/l.
- **D** – DTL cholesterolio koncentracija: $< 1,03$ mmol/l vyrams, $< 1,29$ mmol/l moterims.
- **S** – AKS $\geq 130/85$ mmHg arba antihipertenzinių vaistų vartojimas esant arterinės hipertenzijos anamnezei.
- **G** – Gliukozės koncentracija nevalgius $\geq 5,6$ mmol/l.

Vertinant skirtingų MetS komponentų derinių įtaką KV įvykiams, buvo sudaryta galimų derinių lentelė (4 lentelė) ir užkoduota pagal prieš tai nurodytus kriterijus:

4 lentelė. Metabolinio sindromo deriniai ir juos atitinkantys kriterijai

		Metabolinio sindromo komponentai				
		L	T	D	S	G
Metabolinio sindromo deriniai	LTDSG	+	+	+	+	+
	LTDS	+	+	+	+	-
	LTDG	+	+	+	-	+
	LTSG	+	+	-	+	+
	LDSG	+	-	+	+	+
	TDSG	-	+	+	+	+
	LTD	+	+	+	-	-
	LTS	+	+	-	+	-
	LDS	+	-	+	+	-
	TDS	-	+	+	+	-
	LTG	+	+	-	-	+
	LDG	+	-	+	-	+
	TDG	-	+	+	-	+
	LSG	+	-	-	+	+
	TSG	-	+	-	+	+
	DSG	-	-	+	+	+

L – padidėjusi liemens apimtis, T – padidėjusi trigliceridų koncentracija, D – padidėjęs didelio tankio lipoproteinų cholesterolio lygis, S – aukštas arterinis kraujo spaudimas, G – padidėjusi gliukozės koncentracija

2.7. Klinikinių baigčių stebėjimas

Visi tiriamieji buvo stebimi dėl KV įvykių ir mirčių nuo ŠKL (5 lentelė). Nuasmeninti duomenys apie KV baigtis buvo gauti iš Lietuvos Mirties atvejų ir jų priežasčių valstybės registro bei Privalomojo sveikatos draudimo fondo informacinės sistemos. Baigtys buvo gautos pagal TLK-10-AM sisteminį ligų sąrašą:

- I20 Krūtinės angina
- I21 Ūminis miokardo infarktas
- I22 Pakartotinis miokardo infarktas
- I25 Lėtinė išeminė širdies liga
- I61 Intracerebrinis kraujavimas
- I63 Smegenų infarktas
- I64 Insultas, nepatikslintas kaip kraujavimas arba infarktas
- I74 Arterijų embolija ir trombozė
- G45 Praeinantys (tranzitiniai) smegenų išemijos priepuoliai ir su jais susiję sindromai
- Z95 Širdies ir kraujagyslių implantai ir transplantatai

Širdies ir kraujagyslių mirtis buvo apibrėžta kaip mirtis dėl miokardo infarkto arba insulto (įskaitant tiek išeminius, tiek hemoraginius insultus), arba staigi širdinė mirtis.

5 lentelė. Kardiovaskuliniai įvykiai ir juos atitinkantys TLK kodai

Įvykiai	TLK kodai
Kardiovaskulinis įvykis	I20, I21, I22, I25, I61, I63, I64, I74, G45, Z95 (tik Z95.1 ir Z95.5).
Infarktas	I21, I22.
Insultas	I61, I63, I64.

TLK – teritorinės ligonių kasos

Duomenys apie KV įvykius iš Privalomojo sveikatos draudimo fondo informacinės sistemos buvo gauti 2020 metais, o mirčių duomenys iš Lietuvos Mirties atvejų ir jų priežasčių valstybės registro 2022 metais. Buvo nuspręsta atlikti dvi analizes, kurių pagrindinis skirtumas – skirtingas stebėjimo laikotarpis ir su tuo susijęs nevienodas tiriamųjų skaičius.

I analizė atlikta nagrinėjant KV mirtis. Visi tiriamieji ($n = 5\,829$) buvo stebimi dėl mirčių nuo ŠKL vidutiniškai $6,35 \pm 2,99$ metų.

II analizė atlikta nagrinėjant KV įvykius, stebėjimo pabaigą dėl KV įvykių ir mirčių cenzūruojant iki 2020 metų. Šioje analizėje visi tiriamieji ($n = 5\,307$) buvo stebimi dėl KV įvykių vidutiniškai $4,57 \pm 2,74$ metų.

Sudarytos penkios II analizės grupės (5 pav.):

1 grupė ($n = 5\,307$). Analizuoti bet kokį KV įvykį patyrusių ir nepatyrusių pacientų skirtumai. Tiriamieji buvo suskirstyti į du pogrupius:

- Įvykis (+) – priskirti pacientai, patyrę bent vieną iš KV įvykių ($n = 869$).
- Įvykis (-) – priskirti pacientai, nepatyrę nė vieno iš šių įvykių ($n = 4\,438$).

2 grupė ($n = 869$). Analizuoti mirtiną ir nemirtiną KV įvykį patyrusių pacientų skirtumai. Tiriamieji buvo suskirstyti į du pogrupius:

- KV mirtis – priskirti pacientai, patyrę KV mirtį ($n = 22$).
- Nemirtinas įvykis – priskirti pacientai, patyrę bet kokį KV įvykį, išskyrus KV mirtį ($n = 847$).

3 grupė ($n = 5\,307$). Analizuoti didįjį KV įvykį patyrusių ir nepatyrusių pacientų skirtumai. Tiriamieji buvo suskirstyti į du pogrupius:

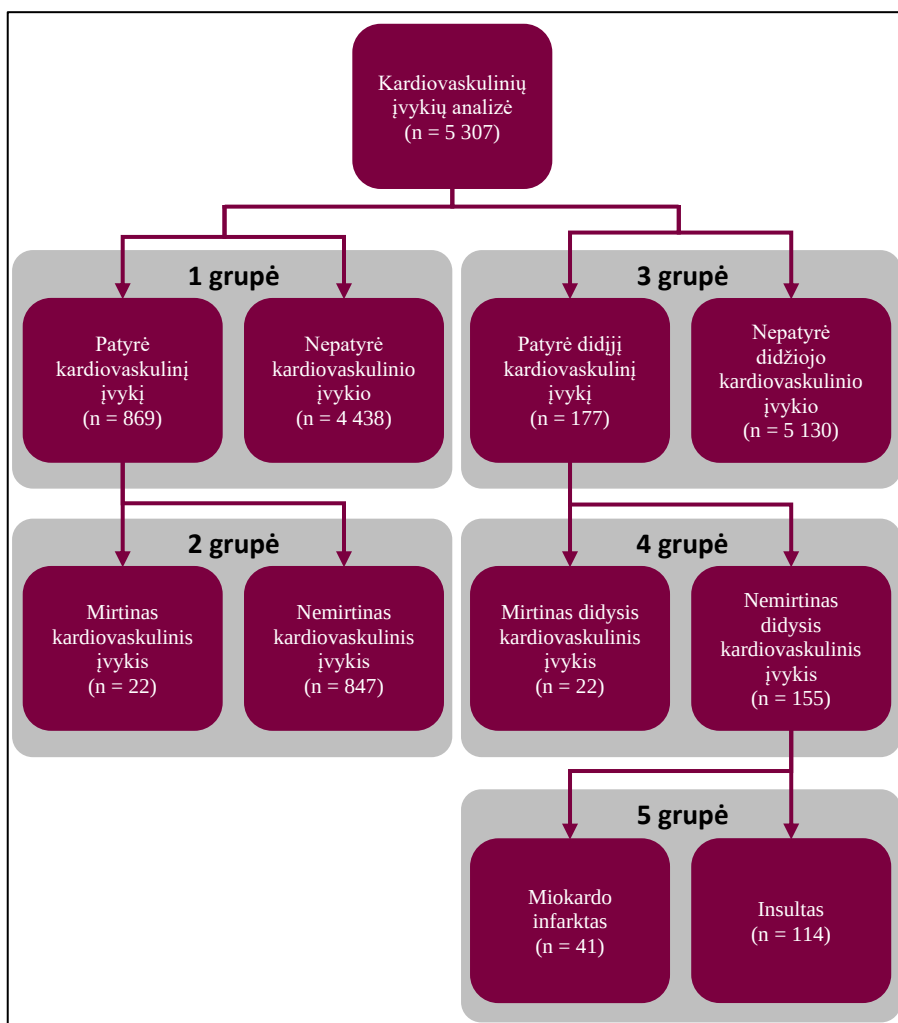
- Įvykis (+) – priskirti pacientai, patyrę bent vieną iš didžiųjų KV įvykių – KV mirtį, insultą arba miokardo infarktą ($n = 177$).
- Įvykis (-) – priskirti pacientai, nepatyrę nė vieno iš šių įvykių ($n = 5\,130$).

4 grupė (n = 177). Analizuoti mirtiną ir nemirtiną didįjį KV įvykį patyrusių pacientų skirtumai. Tiriamieji buvo suskirstyti į du pogrupius:

- KV mirtis – priskirti pacientai, patyrę KV mirtį (n = 22).
- Nemirtinas įvykis – priskirti pacientai, patyrę insultą arba miokardo infarktą (n = 155).

5 grupė (n = 155). Analizuoti miokardo infarktą ir insultą patyrusių pacientų skirtumai. Tiriamieji buvo suskirstyti į du pogrupius:

- Infarktas – priskirti pacientai, kuriems įvyko miokardo infarktas (n = 41).
- Insultas – priskirti pacientai, kuriems įvyko insultas (n = 114).



5 pav. Kardiovaskulinių įvykių analizės schema

2.8. Pakartotinių vizitų analizė

Iš 5 307 nagrinėtų pacientų, 1 087 (20,48 proc.) pacientai buvo atvykę pakartotinai pagal LitHiR prevencinę programą. Pakartotinių vizitų metu buvo kartotiniai atlikti visi diagnostiniai tyrimai, taip pat dokumentuotas tarp vizitų vartotas medikamentinis gydymas ir vertinta įtaka KV įvykiams.

2.9. Statistinė analizė

Statistinė analizė buvo atlikta naudojant „jamovi“ ir R statistinio skaičiavimo aplinką (versija 4.4.3; The R Foundation for Statistical Computing 2025). Jei nenurodyta kitaip, tolydieji kintamieji pateikiami kaip vidutinės reikšmės su SN, jei tenkinama normaliojo skirstinio prielaida, ir kaip medianos su tarpkvartiliniais rėžiais (IQR) priešingu atveju.

Normalumui vertinti buvo naudojamas Šapiro–Vilko (Shapiro-Wilk) testas. Tolydieji kintamieji buvo lyginami naudojant Vilkssono rangų sumų testą, o kategoriniai kintamieji – χ^2 testą arba Fisher tikslaus tikimybinio pasiskirstymo testą, atsižvelgiant į situaciją.

Koks'o (Cox) regresijos modelis buvo naudojamas apskaičiuoti tiek nepakoreguotą, tiek pakoreguotą santykinę riziką dėl KV baigčių stebėjimo metu, kuri buvo išreikšta rizikos santykiu (HR) su atitinkamu 95 % pasikliautiniu intervalu (PI). Proporcingos rizikos prielaidai įvertinti buvo naudoti Schoenfeld'o matavimai. Papildomai buvo sukurti dviejų lygių išgyvenamumo medžiai, siekiant nustatyti pagrindinius prognozinis kintamuosius. Norint nustatyti kintamųjų rinkinius, turinčius optimalią prognozinę vertę, išgyvenamumo medžių analizė naudoja rekursinį dvejetainį ir iš anksto apibrėžtos kovariacijų erdvės suskaidymą. Šie kintamieji vadinami „mazgais“. Norint atskirti didžiausią stebėjimų homogenizaciją, visiems „mazgams“ apskaičiuojami ribiniai taškai.

Vidurkiams tarp pacientų grupių palyginti naudota ANOVA analizė su Bonferroni korekcija. Mažiausiųjų kvadratų vidurkiai ($\pm$ standartinė klaida) buvo apskaičiuoti taikant ANCOVA analizę (kovariantės: amžius, lytis, ne DTL cholesterolis, rūkymas ir cukrinis diabetas) turint tikslą palyginti aPBG ir CAVI reikšmes tarp skirtingų MetS komponentų derinių.

Daugialypė logistinė regresija buvo taikoma siekiant identifikuoti, kurie MetS komponentų deriniai labiausiai lėmė itin pažeistas arterijas. Taikant šią analizę, amžius, lytis, ne DTL cholesterolis, rūkymas ir cukrinis diabetas apibrėžti kaip samplaikos kintamieji. Sukurti papildomi modeliai analizuojant moterų ir vyrų grupes atskirai.

Visos p reikšmės buvo dvipusės, o reikšmingumo lygis buvo nustatytas ties 0,05.

Analizuojant pakartotinių vizitų duomenis ir siekiant įvertinti, kaip kraujagyslių standumo rodikliai (PBG, CAVI, ABI ir kt.) bei jų pokyčiai laikui bėgant susiję su KV įvykio rizika, buvo taikomi jungtiniai Bajeso modeliai, naudojantys Markovo grandinės Monte Karlo algoritmą ir sujungiantys tiesinius mišrių efektų modelius (pakartotiniai žymenų matavimai) su Koks'o proporcingų rizikų modeliais (laikas iki įvykio). Kiekvienam Bajeso modeliui kurti naudotos 8 Markovo grandinės su 100 000 iteracijų kiekvienoje. Analizė atlikta taikant *nlme*, *survival* ir *JMbayes2* paketus.

Tiesiniai mišrių efektų modeliai pritaikyti siekiant analizuoti, kaip žymens reikšmė kinta laikui bėgant bei kokią tam daro įtaką amžius, lytis, AKS, rūkymas, cukrinis diabetas ar gydymas. Koks'o proporcingų rizikų modeliai leido analizuoti, kokią įtaką KV įvykio rizikai turi amžius, lytis, AKS, rūkymas, cukrinis diabetas ar gydymas. Jungtiniai modeliai taikyti siekiant išsiaiškinti, ar standumo rodiklių lygis, jų pokytis ar pokyčio greitis (šlaitas) turi reikšmę KV įvykio rizikai.

Konstruoti ir vertinti vieno kintamojo jungtiniai modeliai kiekvienam kraujagyslių standumo rodikliui atskirai. Siekiant kontroliuoti galimą gydymo grupių disbalansą ir sumažinti šališkumo riziką vertinant gydymo efektą bei įvertinti rodiklio pokyčio poveikį tiesiniams mišrių efektų modeliams papildomai buvo įtraukta analizuojamo rodiklio, o į Koks'o proporcingų rizikų bei jungtinius modelius papildomai buvo įtrauktos visų standumo rodiklių pradinės (pirmo vizito) reikšmės kaip kovariantės.

3. REZULTATAI

3.1. KARDIOVASKULINIŲ MIRČIŲ ANALIZĖS DUOMENYS

3.1.1. Pradinės charakteristikos

Į analizę įtraukti 5 829 tiriamieji. Vidutinis įtrauktų tiriamųjų amžius buvo $52,9 \pm 6,48$ metų, iš jų 42,5 proc. (2 475) buvo vyrai, o 57,5 proc. (3 354) – moterys. Visi tiriamieji buvo stebimi dėl mirčių nuo ŠKL vidutiniškai $6,35 \pm 2,99$ metų. Stebėjimo laikotarpiu mirė 170 (2,9 proc.) tiriamųjų, iš kurių 41 (24,1 proc.) mirtis buvo nuo ŠKL.

3.1.2. Tradicinių širdies ir kraujagyslių rizikos veiksnių ir kardiovaskulinių mirčių ryšys: vienfaktorinė analizė

Mirusiųjų nuo ŠKL ir išgyvenusiųjų vienfaktorinė pradinės charakteristikos lyginamoji analizė parodė, kad mirusiųjų nuo ŠKL grupėje statistiškai reikšmingai didesnė buvo liemens apimtis (109 [IQR 105–118] vs. 104 [IQR 98–111], $p = 0,001$) ir C reaktyviojo baltymo lygis (2,90 [IQR 1,45–5,60] vs. 1,90 [IQR 1,01–3,70], $p = 0,015$) bei mažesnis DTL cholesterolio lygis (1,05 [IQR 0,90–1,31] vs. 1,16 [IQR 0,99–1,37], $p = 0,021$). Be to, rūkantys ($p = 0,001$) ir turintys cukrinį diabetą ($p = 0,018$) asmenys nuo ŠKL mirė statistiškai reikšmingai dažniau nei nerūkantys ir nesergantys cukriniu diabetu. Tačiau nebuvo nustatyta statistiškai reikšmingų skirtumų tarp tiriamųjų, mirusių nuo ŠKL, ir tų, kurie nemirė, analizuojant tokius parametrus kaip amžius, KMI, bendrojo cholesterolio lygis ir gliukozės kiekis nevalgius (6 lentelė).

6 lentelė. Pacientų grupių, patyrusių ir nepatyrusių kardiovaskulinę mirtį, tradiciniai rizikos veiksniai ir jų pasiskirstymas

Charakteristika	Iš viso (n = 5 829)	KV mirtis (+) (n = 41)	KV mirtis (-) (n = 5 788)	p
Amžius, metai, mediana [IQR]	53,0 [49,0;58,0]	53,0 [49,0;58,0]	53,0 [49,0;58,0]	0,667
KMI, kg/m ² , mediana [IQR]	31,6 [28,9;34,7]	32,0 [29,9;36,2]	31,6 [28,9;34,7]	0,271
Liemens apimtis, cm, mediana [IQR]	105 [99;111]	109 [105;118]	104 [98;111]	0,001
Bendras cholesterolis, mmol/l, mediana [IQR]	6,19 [5,36;7,10]	6,36 [5,61;7,53]	6,19 [5,36;7,10]	0,190
MTL cholesterolis, mmol/l, mediana [IQR]	4,01 [3,24;4,78]	4,43 [3,54;4,99]	4,00 [3,24;4,78]	0,116
DTL cholesterolis, mmol/l, mediana [IQR]	1,16 [0,99;1,37]	1,05 [0,90;1,31]	1,16 [0,99;1,37]	0,021
Trigliceridai, mmol/l, mediana [IQR]	1,88 [1,37;2,57]	2,14 [1,56;2,89]	1,88 [1,37;2,57]	0,109
Gliukozė nevalgius, mmol/l, mediana [IQR]	6,02 [5,65;6,55]	6,28 [5,76;7,21]	6,02 [5,65;6,54]	0,131
CRB, mg/l, mediana [IQR]	1,90 [1,02;3,71]	2,90 [1,45;5,60]	1,90 [1,01;3,70]	0,015
Kreatininas serume, μmol/l, mediana [IQR]	70,0 [63,0;78,0]	72,0 [68,0;80,0]	70,0 [63,0;78,0]	0,051
GFG, ml/min/1,73m ² , mediana [IQR]	94,8 [85,3;101,0]	98,8 [84,9;103,0]	94,8 [85,3;101,0]	0,470
Rūkymas, n (proc.)				0,001
≥10 cigarečių/d.	768 (13,2)	14 (34,1)	754 (13,0)	
<10 cigarečių/d.	641 (11,0)	7 (17,1)	634 (11,0)	
metė	400 (6,9)	2 (4,9)	398 (6,9)	
nerūko	4 017 (68,9)	18 (43,9)	3 999 (69,1)	
	3 nėra duomenų		3 nėra duomenų	
AH, n (proc.)				0,368
taip	5 387 (92,4)	40 (97,6)	5 347 (92,4)	
ne	442 (7,6)	1 (2,4)	441 (7,6)	

Charakteristika	Iš viso (n = 5 829)	KV mirtis (+) (n = 41)	KV mirtis (-) (n = 5 788)	p
Šeiminė anamnezė, n (proc.)				0,754
taip	2 195 (37,9)	17 (41,5)	2 178 (37,9)	
ne	3 600 (62,1)	24 (58,5)	3 576 (62,1)	
	34 nėra duomenų		34 nėra duomenų	
Cukrinis diabetas, n (proc.)				0,018
taip	1 083 (18,6)	14 (34,1)	1 069 (18,5)	
ne	4 746 (81,4)	27 (65,9)	4 719 (81,5)	
Dislipidemija, n (proc.)				–
taip	5 829 (100,0)	41 (100,0)	5 788 (100,0)	
ne	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	

KMI – kūno masės indeksas, AH – arterinė hipertenzija, IQR – tarpkvartilinis režis

3.1.3. Arterinių rodiklių ir kardiovaskulinių mirčių ryšys: vienfaktorinė analizė

Tiriamųjų, mirusių nuo ŠKL ir nemirusiųjų, arterinių rodiklių palyginimas atskleidė, kad mirusieji nuo ŠKL turėjo didesnes aPBG (9,40 [IQR 8,70–10,40] vs. 8,40 [IQR 7,50–9,40], $p < 0,001$), CAVI (8,10 [IQR 7,00–9,40] vs. 7,70 [IQR 6,80–8,60], $p = 0,015$) ir bendrosios miego arterijos IMS (708 [IQR 643–758] vs. 664 [IQR 599–736], $p = 0,013$) reikšmes ir mažesnę KŽI reikšmę (1,06 [IQR 0,98–1,12] vs. 1,10 [IQR 1,03–1,15], $p = 0,006$). Tačiau medianų skirtumai, susiję su AIxHR75 ($p = 0,544$), miego arterijos standumo indeksu ($p = 0,775$) ir nuo endotelio priklausoma TSD ($p = 0,747$), nebuvo statistiškai reikšmingi (7 lentelė).

7 lentelė. Pacientų grupių, patyrusių ir nepatyrusių kardiovaskulinę mirtį, arteriniai rodikliai ir jų pasiskirstymas

Charakteristika	Iš viso (n = 5 829)	KV mirtis (+) (n = 41)	KV mirtis (-) (n = 5 788)	p
aPBG, m/s, mediana [IQR]	8,40 [7,50;9,40]	9,40 [8,70;10,40]	8,40 [7,50;9,40]	<0,001
AIxHR75, mediana [IQR]	24,0 [17,0;30,0]	22,0 [16,0;29,0]	24,0 [17,0;30,0]	0,544
CAVI, mediana [IQR]	7,70 [6,80;8,60]	8,10 [7,00;9,40]	7,70 [6,80;8,60]	0,015
IMS, μm , mediana [IQR]	664 [600;737]	708 [643;758]	664 [599;736]	0,013
Bendrosios miego arterijos standumas, mediana [IQR]	4,10 [3,25;5,20]	3,95 [3,25;5,48]	4,10 [3,25;5,20]	0,775
KŽI, mediana [IQR]	1,10 [1,03;1,15]	1,06 [0,98;1,12]	1,10 [1,03;1,15]	0,006
TSD, proc., mediana [IQR]	2,59 [1,21;4,23]	2,46 [1,49;4,23]	2,59 [1,21;4,22]	0,747

aPBG – aortos pulsinės bangos greitis, AIxHR75 – širdies susitraukimų dažniui 75 k./min. koreguotas aortos augmentacijos indeksas, CAVI – širdies ir kulkšnies kraujagyslinis indeksas, IMS – bendrosios miego arterijos intimos ir medijos storis, KŽI – kulkšnies ir žasto indeksas, TSD – tėkmės sąlygota dilatacija, IQR – tarpkvartilinis režis

3.1.4. Arterinių rodiklių ir kardiovaskulinių mirčių ryšys: Kokso proporcingos rizikos regresinė analizė

Kokso proporcingos rizikos regresinė analizė parodė, kad aPBG padidėjimas vienu vienetu (koregavus pagal amžių ir lytį) tiriamiesiems, sergantiems MetS, padidina ŠKL mirtingumo riziką 37 proc. (HR 1,370 [1,150–1,632], $p < 0,001$; nepakoreguotas HR 1,340 [1,138–1,578],

$p < 0,001$). Analizuojant ryšį tarp ŠKL mirčių ir kitų arterinių rodiklių, nustatyta, kad nepakoreguota rizika padidėja 28,2 proc. kiekvienam papildomam CAVI vienetui (HR 1,282 [1,092–1,504], $p = 0,002$), 0,4 proc. kiekvienam papildomam bendrosios miego arterijos IMS vienetui (HR 1,004 [1,001–1,006], $p = 0,003$) ir rizika padidėja 98,6 proc. kiekvienam sumažėjusiam KŽI vienetui (HR 0,014 [0,001–0,183], $p = 0,001$; nepakoreguotas HR 0,020 [0,001–0,359], $p = 0,008$). Kokso proporcingos rizikos regresinė analizė neparodė reikšmingo ryšio tarp ŠKL mirčių ir šių subklinikinės arterijų pažaidos rodiklių: AIxHR75, miego arterijos standumo indekso ir kraujotakos sukkelto išsiplėtimo (8 lentelė).

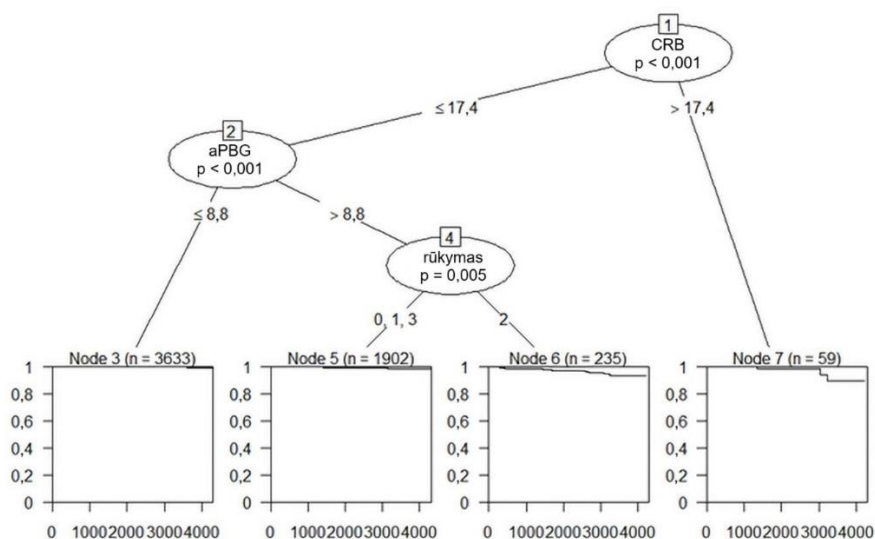
8 lentelė. Kokso proporcingos rizikos regresinės analizės rezultatai analizuojant arterinius rodiklius tarp pacientų grupių, patyrusių ir nepatyrusių kardiovaskulinę mirtį

Charakteristika	HR (95 % PI)	p
aPBG	1,340 (1,138 – 1,578)	<0,001
aPBG (koreguota pagal amžių ir lytį)	1,370 (1,150 – 1,632)	<0,001
AIxHR75	0,998 (0,970 – 1,027)	0,890
AIxHR75 (koreguota pagal amžių ir lytį)	1,019 (0,985 – 1,054)	0,281
CAVI	1,282 (1,092 – 1,504)	0,002
CAVI (koreguota pagal amžių ir lytį)	1,159 (0,990 – 1,358)	0,066
KŽI	0,020 (0,001 – 0,359)	0,008
KŽI (koreguota pagal amžių ir lytį)	0,014 (0,001 – 0,183)	0,001
Bendrosios miego arterijos standumas	1,079 (0,902 – 1,292)	0,405
Bendrosios miego arterijos standumas (koreguota pagal amžių ir lytį)	1,126 (0,928 – 1,365)	0,229
IMS	1,004 (1,001 – 1,006)	0,003
IMS (koreguota pagal amžių ir lytį)	1,003 (0,997 – 1,005)	0,052
TSD	1,001 (0,914 – 1,095)	0,991
TSD (koreguota pagal amžių ir lytį)	1,008 (0,939 – 1,082)	0,828
CRB	1,085 (1,047 – 1,125)	<0,001
CRB (koreguota pagal amžių ir lytį)	1,085 (1,047 – 1,125)	<0,001

aPBG – aortos pulsinės bangos greitis, AIxHR75 – širdies susitraukimų dažniui 75 k./min. koreguotas aortos augmentacijos indeksas, CAVI – širdies ir kulkšnies kraujagyslinis indeksas, IMS – bendrosios miego arterijos intimos ir medijos storis, KŽI – kulkšnies ir žasto indeksas, TSD – tėkmės sąlygota dilatacija, CRB – C reaktyvusis baltymas

3.1.5. Arterinių rodiklių, tradicinių širdies ir kraujagyslių rizikos veiksnių ir kardiovaskulinių mirčių ryšys: išgyvenamumo medžio analizė

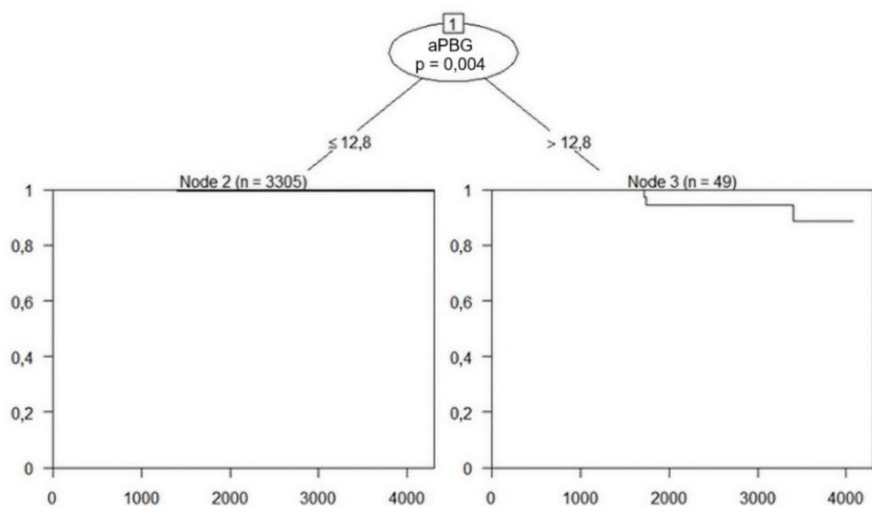
Išgyvenamumo medžio analizė atskleidė nedidelį pagrindinių ŠKL mirčių prognostinių rodiklių skirtumą, kai buvo vertinami tiek vyrai, tiek moterys kartu ir atskirai. Visų tiriamųjų išgyvenamumo medyje pagrindinis prognostinis rodiklis, lemiantis blogesnę išgyvenamumo prognozę, buvo nustatytas CRB ($>17,4$ mg/l, $p < 0,001$), antruoju – aPBG ($>8,8$ m/s, $p < 0,001$), o trečiuoju – rūkymas (≥ 10 cigarečių per dieną, $p = 0,005$) (6 pav.).



6 pav. Visų tyrimo dalyvių išgyvenamumo medis analizuojant kardiovaskulinę mirtį (n – asmenų skaičius grupėje, CRB – C reaktyvusis baltymas, aPBG – aortos pulsinės bangos greitis, 0 – nerūko, 1 – <10 cigarečių/d., 2 – ≥ 10 cigarečių/d., 3 – metė rūkyti)

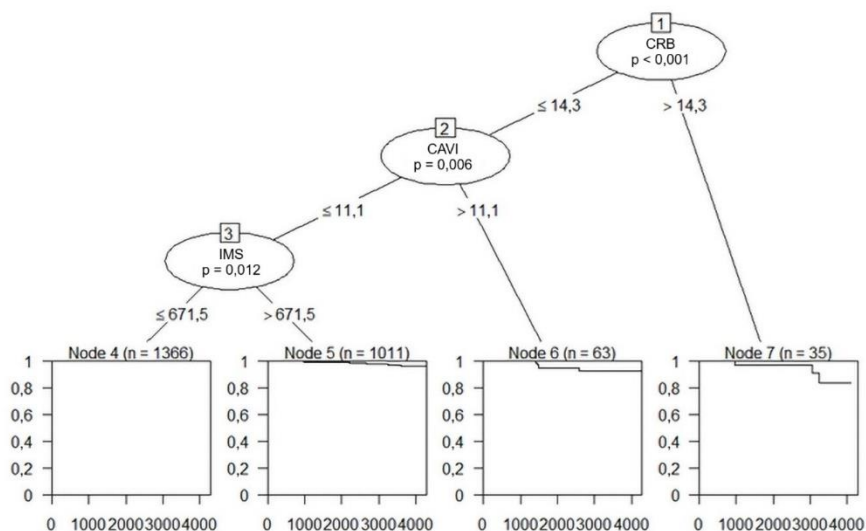
Reikia pažymėti, kad, atmetus tiriamuosius, kurių CRB lygis viršijo 10 mg/l (269 tiriamieji), pagrindiniu ŠKL mirtingumo prognostiniu rodikliu tapo aPBG ($p = 0,002$), o po jo – lytis ($p = 0,016$).

Moterų išgyvenamumo medyje buvo nustatytas vienintelis statistškai reikšmingas kintamasis, prognozuojantis ŠKL mirtis, – aPBG ($>12,8$ m/s, $p = 0,004$) (7 pav.).



7 pav. Moteriškosios lyties tyrimo dalyvių išgyvenamumo medis analizuojant kardiovaskulinę mirtį (n – asmenų skaičius grupėje, aPBG – aortos pulsinės bangos greitis)

Vyrų tiriamojame grupėje buvo nustatyti trys prognostiniai kintamieji: pagrindinis ŠKL mirčių prognostinis rodiklis buvo CRB ($>14,3$ mg/l, $p < 0,001$), antrasis – CAVI ($>11,1$, $p = 0,006$), o trečiasis – bendrosios miego arterijos IMS ($>671,5$ μm , $p = 0,012$) (8 pav.).



8 pav. Vyrų lyties tyrimo dalyvių išgyvenamumo medis analizuojant kardiovaskulinę mirtį (n – asmenų skaičius grupėje, CRB – C reaktivusis baltymas, CAVI – širdies ir kulkšnies kraujagyslinis indeksas, IMS – bendrosios miego arterijos intimos ir medijos storis)

3.2. KARDIOVASKULINIŲ ĮVYKIŲ ANALIZĖS DUOMENYS

3.2.1. Pradinės charakteristikos

Analizė atlikta nagrinėjant KV įvykius, stebėjimo pabaigą dėl KV įvykių ir mirčių cenzūruojant iki 2020 metų. Į analizę įtraukti 5 307 tiriamieji. Vidutinis įtrauktų tiriamųjų amžius buvo $52,9 \pm 6,46$ metų, iš jų 42,2 proc. (2 241) buvo vyrai, o 57,8 proc. (3 066) – moterys. Visi tiriamieji buvo stebimi dėl KV įvykių vidutiniškai $4,57 \pm 2,74$ metų. Stebėjimo laikotarpiu KV įvykį patyrė 869 (16,37 proc.) tiriamųjų, iš jų miokardo infarktą patyrė 41 (4,72 proc.), insultą – 114 (13,12 proc.), o KV mirtį – 22 (2,53 proc.) asmenys.

3.2.2. Kardiovaskulinį įvykį patyrusių ir jo nepatyrusių asmenų palyginimas

Asmenų, patyrusių KV įvykį, grupę sudarė 869 (16,37 proc.) tiriamieji, o jo nepatyrusių – 4 438 (83,63 proc.) tiriamieji.

3.2.2.1. Tradicinių širdies ir kraujagyslių rizikos veiksnių ir kardiovaskulinių įvykių ryšys

Analizuojant asmenų, patyrusių KV įvykį, ir jų nepatyrusių asmenų, tradicinius KV rizikos veiksnius, nustatyta, kad asmenys, patyrę KV įvykį, buvo vyresni (54 [IQR 50–59] vs. 53 [IQR 48–58], $p < 0,001$), mažesnio svorio (90 [IQR 80–100] vs. 92 [82–103], $p = 0,005$) bei turėjo didesnę pulsą (42 [IQR 35–50] vs. 40 [IQR 34–48], $p < 0,001$). Asmenys, sergantys cukriniu diabetu ($p = 0,005$), ir asmenys, kuriems nustatyta mikroalbuminurija ($p = 0,010$), taip pat dažniau patyrė KV įvykį (9 lentelė).

9 lentelė. Pacientų grupių, patyrusių kardiovaskulinį įvykį ir jų nepatyrusių, tradiciniai rizikos veiksniai ir jų pasiskirstymas

Charakteristika	Iš viso (n = 5 307)	Įvykis (+) (n = 869)	Įvykis (-) (n = 4 438)	P
Amžius, metai, mediana [IQR]	53 [49; 58]	54 [50; 59]	53 [48; 58]	<0,001
Svoris, kg, mediana [IQR]	92 [81; 102]	90 [80; 100]	92 [82; 103]	0,005
KMI, kg/m ² , mediana [IQR]	31,56 [28,93; 34,66]	31,60 [28,69; 34,66]	31,55 [28,96; 34,64]	0,675
Liemens apimtis, cm, mediana [IQR]	105,0 [99,0; 112,0]	105,0 [99,0; 112,0]	105,0 [99,0; 111,0]	0,555
Sistolinis arterinis kraujo spaudimas, mmHg, mediana [IQR]	138 [129; 148]	138 [129; 149]	138 [130; 148]	0,992
Diastolinis arterinis kraujo spaudimas, mmHg, mediana [IQR]	84 [78; 91]	83 [76; 91]	84 [78; 91]	0,086
Pulsinis spaudimas, mmHg, mediana [IQR]	41 [34; 49]	42 [35; 50]	40 [34; 48]	<0,001
Pulsas, k/min., mediana [IQR]	66 [60; 73]	66 [59; 73]	66 [60; 73]	0,265
Rūkymas, n (proc.)				0,941
≥10 cigarečių/d.	705 (13,3)	114 (13,1)	591 (13,3)	
<10 cigarečių/d.	575 (10,8)	97 (11,2)	478 (10,8)	
metė	378 (7,1)	65 (7,5)	313 (7,1)	
nerūko	3 649 (68,8)	593 (68,2)	3 056 (68,9)	
AH, n (proc.)				0,122
taip	4 908 (92,5)	815 (93,8)	4 093 (92,2)	
ne	399 (7,5)	54 (6,2)	345 (7,8)	
Cukrinis diabetas, n (proc.)				0,005
taip	996 (18,8)	193 (22,2)	803 (18,1)	
ne	4 311 (81,2)	676 (77,8)	3 635 (81,9)	
Dislipidemija, n (proc.)				–
taip	5 307 (100,0)	869 (100,0)	4 438 (100,0)	
ne	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Mikroalbuminurija, n (proc.)				0,010
taip	30 (0,6)	0 (0,0)	30 (0,7)	
ne	5 277 (99,4)	869 (100,0)	4 408 (99,3)	
Šeiminė anamnezė, n (proc.)				0,789
taip	2 016 (38,0)	334 (38,4)	1 682 (37,9)	
ne	3 291 (62,0)	535 (61,6)	2 756 (62,1)	

KMI – kūno masės indeksas, AH – arterinė hipertenzija, IQR – tarpkvartilinis režis, SN – standartinis nuokrypis

3.2.2.2. Arterinių rodiklių ir kardiovaskulinių įvykių ryšys

Analizuojant arterinius parametrus grupės asmenų, patyrusių KV įvykį, ir grupės jo nepatyrusių asmenų, nustatyta, kad asmenys, patyrę KV įvykį, turėjo didesnius aPBG (8,4 [IQR 7,6–9,6] vs. 8,4 [IQR 7,5–9,4], $p = 0,011$), AIxHR75 (25 [IQR 18–31] vs. 24 [IQR 16–30], $p < 0,001$) ir bendrosios miego arterijos IMS (673,5 [IQR 603,0–745,0] vs. 657,5 [IQR 594,5–729,5], $p < 0,001$) bei mažesnę radialinį pulsinės bangos greitį (9,1 [IQR 8,3–10,1] vs. 9,3 [IQR 8,4–10,2], $p = 0,005$) ir mažesnę KŽI vertę (1,08 [IQR 1,02–1,14] vs. 1,10 [IQR 1,03–1,15], $p < 0,001$) (10 lentelė).

10 lentelė. Pacientų grupių, patyrusių kardiovaskulinį įvykį ir jų nepatyrusių, arteriniai rodikliai ir jų pasiskirstymas

Charakteristika	Iš viso (n = 5 307)	Įvykis (+) (n = 869)	Įvykis (-) (n = 4 438)	P
rPBG, m/s, mediana [IQR]	9,3 [8,4; 10,2]	9,1 [8,3; 10,1]	9,3 [8,4; 10,2]	0,005
aPBG, m/s, mediana [IQR]	8,4 [7,5; 9,4]	8,4 [7,6; 9,6]	8,4 [7,5; 9,4]	0,011
Bendrosios miego arterijos standumas, mediana [IQR]	4,05 [3,25; 5,15]	4,10 [3,25; 5,20]	4,05 [3,20; 5,15]	0,696
AIxHR75, proc., mediana [IQR]	24 [16; 30]	25 [18; 31]	24 [16; 30]	<0,001
CAVI, mediana [IQR]	7,7 [6,8; 8,6]	7,8 [6,9; 8,8]	7,7 [6,8; 8,6]	0,098
IMS, μm , mediana [IQR]	660,5 [596,0; 732,0]	673,5 [603,0; 745,0]	657,5 [594,5; 729,5]	<0,001
KŽI, mediana [IQR]	1,09 [1,03; 1,15]	1,08 [1,02; 1,14]	1,10 [1,03; 1,15]	<0,001
TSD, mm, mediana [IQR]	0,12 [0,06; 0,20]	0,13 [0,07; 0,20]	0,12 [0,06; 0,20]	0,164
TSD, proc., mediana [IQR]	2,81 [1,35; 4,52]	2,89 [1,50; 4,62]	2,78 [1,31; 4,51]	0,126

rPBG – radialinis pulsinės bangos greitis, aPBG – aortos pulsinės bangos greitis, AIxHR75 – širdies susitraukimų dažniui 75 k./min. koreguotas aortos augmentacijos indeksas, CAVI – širdies ir kulkšnies kraujagyslinis indeksas, IMS – bendrosios miego arterijos intimos ir medijos storis, KŽI – kulkšnies ir žasto indeksas, TSD – tėkmės sąlygota dilatacija, IQR – tarpkvartilinis režis, SN – standartinis nuokrypis

Kokso proporcingos rizikos regresinė analizė parodė, kad 1 m/s padidėjus aPBG, KV įvykio rizika padidėja 4,7 proc. (HR 1,047 [1,004–1,092], $p = 0,032$). Analizuojant KV įvykio ir kitų arterinių rodiklių ryšį, nustatyta, kad rizika padidėja 5,9 proc. bendrosios miego arterijos standumo indeksui padidėjus vienetu (HR 1,059 [1,016–1,102], $p = 0,006$), 1,5 proc. AIxHR75 padidėjus procentu (HR 1,015 [1,008–1,021], $p < 0,001$), 0,1 proc. bendrosios

miego arterijos IMS padidėjus 1 μm (HR 1,001 [1,001–1,002], $p < 0,001$) ir rizika padidėja 34,2 proc. tėkmės sąlygotos dilatacijos absoliučiai reikšmei sumažėjus 1 mm (HR 0,658 [0,463–0,936], $p = 0,020$) (11 lentelė).

11 lentelė. Kokso proporcingos rizikos regresinės analizės rezultatai analizuojant arterinius rodiklius pacientų grupių, patyrusių kardiovaskulinį įvykį ir jo nepatyrusių

Charakteristika	HR (95 % PI)	p
rPBG	0,972 (0,923 – 1,023)	0,272
rPBG (koreguota pagal amžių ir lytį)	0,978 (0,929 – 1,030)	0,406
aPBG	1,047 (1,004 – 1,092)	0,032
aPBG (koreguota pagal amžių ir lytį)	1,006 (0,962 – 1,051)	0,803
Bendrosios miego arterijos standumas	1,059 (1,016 – 1,102)	0,006
Bendrosios miego arterijos standumas (koreguota pagal amžių ir lytį)	1,001 (0,957 – 1,048)	0,958
AIxHR75	1,015 (1,008 – 1,021)	<0,001
AIxHR75 (koreguota pagal amžių ir lytį)	1,008 (0,999 – 1,016)	0,053
CAVI	1,028 (0,989 – 1,070)	0,164
CAVI (koreguota pagal amžių ir lytį)	1,000 (0,960 – 1,042)	0,993
IMS	1,001 (1,001 – 1,002)	<0,001
IMS (koreguota pagal amžių ir lytį)	1,001 (1,001 – 1,001)	0,021
KŽI	0,596 (0,308 – 1,151)	0,123
KŽI (koreguota pagal amžių ir lytį)	0,650 (0,337 – 1,253)	0,198
TSD, mm	0,630 (0,439 – 0,902)	0,012
TSD, mm (koreguota pagal amžių ir lytį)	0,658 (0,463 – 0,936)	0,020
TSD, proc.	0,982 (0,965 – 1,001)	0,057
TSD, proc. (koreguota pagal amžių ir lytį)	0,984 (0,966 – 1,002)	0,088

rPBG – radialinis pulsinės bangos greitis, aPBG – aortos pulsinės bangos greitis, AIxHR75 – širdies susitraukimų dažniui 75 k./min. koreguotas aortos augmentacijos indeksas, CAVI – širdies ir kulkšnies kraujagyslinis indeksas, IMS – bendrosios miego arterijos intimos ir medijos storis, KŽI – kulkšnies ir žasto indeksas, TSD – tėkmės sąlygota dilatacija

Atlikta papildoma Kokso proporcingos rizikos regresinė analizė, vertinant rodiklių padidėjimą per 1 SN. Rezultatai parodė, kad aPBG padidėjimas 1 SN dydžiu (SN = 1,51) buvo susijęs su 7,2 proc. didesne KV įvykių rizika (HR 1,072 [1,006–1,142], $p = 0,032$). Be to, analizuojant KV įvykių ryšį su kitais arteriniais rodikliais nustatyta, kad rizika padidėja 9,7 proc. bendrosios miego arterijos standumo indeksui padidėjus vienu SN (SN = 1,63) (HR 1,097 [1,027–1,172], $p = 0,006$), 16,4 proc. AIxHR75 padidėjus vienu SN (SN = 10,34) (HR 1,164 [1,089–1,245], $p < 0,001$) rizika padidėjo 13,9 proc., kai vidutinė bendrosios miego arterijos IMS reikšmė padidėjo vienu SN dydžiu (SN = 104,14) (HR 1,139 [1,069–1,215], $p < 0,001$). Taip pat nustatyta, kad tėkmės sąlygotos dilatacijos absoliučiai reikšmei sumažėjus vienu SN (SN = 0,23) rizika padidėjo 9,1 proc. (HR 0,909 [0,839–0,985], $p = 0,020$) (12 lentelė).

12 lentelė. Kokso proporcingos rizikos regresinės analizės rezultatai, analizuojant arterinių rodiklių pokytį per vieną standartinį nuokrypį, lyginant pacientų grupes, patyrusias ir nepatyrusias kardiovaskulinį įvykį

Charakteristika	HR (95 % PI)	p
rPBG	0,962 (0,898 – 1,031)	0,272
rPBG (koreguota pagal amžių ir lytį)	0,971 (0,906 – 1,041)	0,406
aPBG	1,072 (1,006 – 1,142)	0,032
aPBG (koreguota pagal amžių ir lytį)	1,009 (0,943 – 1,078)	0,803
Bendrosios miego arterijos standumas	1,097 (1,027 – 1,172)	0,006
Bendrosios miego arterijos standumas (koreguota pagal amžių ir lytį)	1,002 (0,931 – 1,079)	0,958
AIxHR75	1,164 (1,089 – 1,245)	<0,001
AIxHR75 (koreguota pagal amžių ir lytį)	1,084 (0,999 – 1,176)	0,053
CAVI	1,045 (0,982 – 1,111)	0,164
CAVI (koreguota pagal amžių ir lytį)	1,000 (0,939 – 1,065)	0,993
IMS	1,139 (1,069 – 1,215)	<0,001
IMS (koreguota pagal amžių ir lytį)	1,082 (1,012 – 1,158)	0,021
KŽI	0,916 (0,819 – 1,024)	0,123
KŽI (koreguota pagal amžių ir lytį)	0,929 (0,831 – 1,039)	0,198
TSD, mm	0,900 (0,829 – 0,977)	0,012
TSD, mm (koreguota pagal amžių ir lytį)	0,909 (0,839 – 0,985)	0,020
TSD, proc.	0,923 (0,850 – 1,003)	0,057
TSD, proc. (koreguota pagal amžių ir lytį)	0,931 (0,857 – 1,011)	0,088

rPBG – radialinis pulsinės bangos greitis, aPBG – aortos pulsinės bangos greitis, AIxHR75 – širdies susitraukimų dažniui 75 k./min. koreguotas aortos augmentacijos indeksas, CAVI – širdies ir kulkšnies kraujagyslinis indeksas, IMS – bendrosios miego arterijos intimos ir medijos storis, KŽI – kulkšnies ir žasto indeksas, TSD – tėkmės sąlygota dilatacija

3.2.2.3. Laboratorinių rodiklių ir kardiovaskulinių įvykių ryšys

Analizuojant laboratorinius rodiklius ir lyginant grupes asmenų, patyrusių KV įvykį, ir jo nepatyrusių asmenų, nustatyta, kad asmenys, patyrę KV įvykį, turėjo didesnę bendrojo cholesterolio koncentraciją (6,36 [IQR 5,51–7,30] vs. 6,21 [IQR 5,40–7,12], $p = 0,008$), MTL cholesterolio koncentraciją (4,12 [IQR 3,37–4,92] vs. 4,04 [IQR 3,27–4,79], $p = 0,009$), TG koncentraciją (1,99 [IQR 1,42–2,62] vs. 1,88 [IQR 1,38–2,58], $p = 0,035$) ir C reaktyviojo baltymo koncentraciją (2,01 [IQR 1,12; 4,00] vs. 1,90 [IQR 1,01–3,70], $p = 0,018$) bei mažesnę kreatinino koncentraciją šlapime (9,81 [IQR 6,55–14,22] vs. 10,49 [IQR 6,91–14,81], $p = 0,006$) ir mažesnę glomerulų filtracijos greitį (93,48 [IQR 83,78–100,12] vs. 94,91 [IQR 85,57–101,71], $p < 0,001$) (13 lentelė).

13 lentelė. Pacientų grupių, patyrusių kardiovaskulinį įvykį ir jo nepatyrusių, laboratoriniai rodikliai ir jų pasiskirstymas

Charakteristika	Iš viso (n = 5 307)	Įvykis (+) (n = 869)	Įvykis (-) (n = 4 438)	P
Bendras cholesterolis, mmol/l, mediana [IQR]	6,24 [5,42; 7,15]	6,36 [5,51; 7,30]	6,21 [5,40; 7,12]	0,008
MTL cholesterolis, mmol/l, mediana [IQR]	4,05 [3,29; 4,81]	4,12 [3,37; 4,92]	4,04 [3,27; 4,79]	0,009
DTL cholesterolis, mmol/l, mediana [IQR]	1,15 [0,98; 1,36]	1,14 [0,97; 1,36]	1,16 [0,99; 1,36]	0,167
Trigliceridai, mmol/l, mediana [IQR]	1,89 [1,38; 2,59]	1,99 [1,42; 2,62]	1,88 [1,38; 2,58]	0,035
Glikuotas hemoglobinas, proc., mediana [IQR]	5,7 [5,4; 6,0]	5,8 [5,5; 6,1]	5,7 [5,4; 5,9]	0,062
Gliukozė nevalgius, mmol/l, mediana [IQR]	6,02 [5,64; 6,55]	6,04 [5,61; 6,62]	6,01 [5,65; 6,54]	0,903
CRB, mg/l, mediana [IQR]	1,93 [1,03; 3,76]	2,01 [1,12; 4,00]	1,90 [1,01; 3,70]	0,018
Kreatininas serume, µmol/l, mediana [IQR]	70 [63; 78]	69 [63; 76]	70 [63; 78]	0,133
Kreatininas šlapime, mmol/l, mediana [IQR]	10,40 [6,81; 14,69]	9,81 [6,55; 14,22]	10,49 [6,91; 14,81]	0,006
Albuminas šlapime, mg/l, mediana [IQR]	6,00 [4,00; 11,00]	6,00 [4,00; 11,00]	6,00 [4,00; 11,00]	0,743
Albumino/kreatinino santykis, mediana [IQR]	0,57 [0,41; 0,94]	0,59 [0,41; 2,91]	0,57 [0,41; 0,93]	0,264
GFG, ml/min/1,73m ² , mediana [IQR]	94,62 [85,24; 101,39]	93,48 [83,78; 100,12]	94,91 [85,57; 101,71]	<0,001

MTL – mažo tankio lipoproteinai, DTL – didelio tankio lipoproteinai, CRB – C reaktyvusis baltymas, GFG – glomerulų filtracijos greitis, IQR – tarpkvartilinis rėžis, SN – standartinis nuokrypis

3.2.2.4. Metabolinio sindromo komponentų ir kardiovaskulinių įvykių ryšys

Atliekant MetS pavienių komponentų ir MetS komponentų skaičiaus analizę asmenų, patyrusių KV įvykį ir jo nepatyrusių, statistiškai reikšmingų skirtumų tarp grupių nenustatyta.

Nepaistant to, vertinant asmenų grupes, kurioms MetS nustatytas pagal skirtingus derinius, statistiškai reikšmingai dažniau KV įvykį patyrė asmenys, kuriems MetS nustatytas pagal padidėjusią liemens apimtį, padidėjusią TG koncentraciją, sumažėjusią DTL cholesterolio koncentraciją ir padidėjusį arterinį kraujo spaudimą ($p = 0,010$). Taip pat statistiškai reikšmingų skirtumų nustatyta pagal šiuos MetS komponentų derinius: padidėjusią liemens apimtį, padidėjusią TG koncentraciją, sumažėjusią DTL cholesterolio koncentraciją bei padidėjusią gliukozės koncentraciją kraujyje ($p = 0,023$), padidėjusią liemens apimtį, sumažėjusią DTL cholesterolio koncentraciją bei padidėjusią gliukozės koncentraciją kraujyje ($p = 0,015$) ir padidėjusią liemens apimtį, padidėjusį arterinį kraujo spaudimą bei padidėjusią gliukozės koncentraciją kraujyje ($p = 0,023$) (14 lentelė).

14 lentelė. Pacientų grupių, patyrusių kardiovaskulinį įvykį ir jo nepatyrusių, metabolinio sindromo komponentai, jų deriniai ir jų pasiskirstymas

Charakteristika	Iš viso (n = 5 307)	Įvykis (+) (n = 869)	Įvykis (-) (n = 4 438)	P
MetS (liemens apimtis), n (proc.) taip ne	4 939 (93,1) 368 (6,9)	817 (94,0) 52 (6,0)	4 122 (92,9) 316 (7,1)	0,243
MetS (trigliceridai), n (proc.) taip ne	3 632 (68,4) 1675 (31,6)	613 (70,5) 256 (29,5)	3 019 (68,0) 1419 (32,0)	0,151
MetS (DTL), n (proc.) taip ne	3 322 (62,6) 1 985 (37,4)	561 (64,6) 308 (35,4)	2 761 (62,2) 1 677 (37,8)	0,206
MetS (arterinis kraujo spaudimas), n (proc.) taip ne	5 116 (96,4) 191 (3,6)	842 (96,9) 27 (3,1)	4 274 (96,3) 164 (3,7)	0,427
MetS (gliukozė), n (proc.) taip ne	4 209 (79,3) 1 098 (20,7)	669 (77,0) 200 (23,0)	3 540 (79,8) 898 (20,2)	0,067

Charakteristika	Iš viso (n = 5 307)	Ivykis (+) (n = 869)	Ivykis (-) (n = 4 438)	P
MetS (komponentų skaičius), n (proc.)				0,056
5	1 657 (31,2)	272 (31,3)	1 385 (31,2)	
4	1 983 (37,4)	351 (40,4)	1 632 (36,8)	
3	1 667 (31,4)	246 (28,3)	1 421 (32,0)	
MetS (LTDSG), n (proc.)				0,968
taip	1 657 (31,2)	272 (31,3)	1 385 (31,2)	
ne	3 650 (68,8)	597 (68,7)	3 053 (68,8)	
MetS (LTDS), n (proc.)				0,010
taip	519 (9,8)	106 (12,2)	75 (1,7)	
ne	4 788 (90,2)	763 (87,8)	4 363 (98,3)	
MetS (LTDG), n (proc.)				0,023
taip	81 (1,5)	6 (0,7)	75 (1,7)	
ne	5 226 (98,5)	863 (99,3)	4 363 (98,3)	
MetS (LTSG), n (proc.)				0,479
taip	710 (13,4)	123 (14,2)	587 (13,2)	
ne	4 597 (86,6)	746 (85,8)	3 851 (86,8)	
MetS (LDSG), n (proc.)				0,226
taip	497 (9,4)	91 (10,5)	406 (9,1)	
ne	4 810 (90,6)	778 (89,5)	4 032 (90,9)	
MetS (TDSG), n (proc.)				0,470
taip	176 (3,3)	25 (2,9)	151 (3,4)	
ne	5 131 (96,7)	844 (97,1)	4 287 (96,6)	
MetS (LTD), n (proc.)				0,418
taip	44 (0,8)	9 (1,0)	35 (0,8)	
ne	5 263 (99,2)	860 (99,0)	4 403 (99,2)	
MetS (LTS), n (proc.)				1,000
taip	269 (5,1)	44 (5,1)	225 (5,1)	
ne	5 038 (94,9)	825 (94,9)	4 213 (94,9)	
MetS (LDS), n (proc.)				0,924
taip	211 (4,0)	35 (4,0)	176 (4,0)	
ne	5 096 (96,0)	834 (96,0)	4 262 (96,0)	
MetS (TDS), n (proc.)				0,359
taip	55 (1,0)	6 (0,7)	49 (1,1)	
ne	5 252 (99,0)	863 (99,3)	4 389 (98,9)	
MetS (LTG), n (proc.)				0,123
taip	20 (0,4)	6 (0,7)	14 (0,3)	
ne	5 287 (99,6)	863 (99,3)	4 424 (99,7)	

Charakteristika	Iš viso (n = 5 307)	Įvykis (+) (n = 869)	Įvykis (-) (n = 4 438)	P
MetS (LDG), n (proc.) taip ne	26 (0,5) 5 281 (99,5)	0 (0,0) 869 (100,0)	26 (0,6) 4 412 (99,4)	0,015
MetS (TDG), n (proc.) taip ne	20 (0,4) 5 287 (99,6)	6 (0,7) 863 (99,3)	14 (0,3) 4 424 (99,7)	0,123
MetS (LSG), n (proc.) taip ne	905 (17,1) 4 402 (82,9)	125 (14,4) 744 (85,6)	780 (17,6) 3 658 (82,4)	0,023
MetS (TSG), n (proc.) taip ne	81 (1,5) 5 226 (98,5)	10 (1,2) 859 (98,8)	71 (1,6) 4 367 (98,4)	0,367
MetS (DSG), n (proc.) taip ne	36 (0,7) 5 271 (99,3)	5 (0,6) 864 (99,4)	31 (0,7) 4 407 (99,3)	0,824

DTL – didelio tankio lipoproteinai, L – padidėjusi liemens apimtis, T – padidėjusi trigliceridų koncentracija, D – padidėjęs DTL cholesterolio lygis, S – aukštas arterinis kraujo spaudimas, G – padidėjusi gliukozės koncentracija

3.2.3. Mirtiną ir nemirtiną kardiovaskulinį įvykį patyrusių asmenų palyginimas

Asmenų, patyrusių KV mirtį, grupę sudarė 22 (2,53 proc.) tiriamieji, o asmenų, patyrusių nemirtiną KV įvykį, – 847 (97,47 proc.) tiriamieji.

3.2.3.1. Tradicinių širdies ir kraujagyslių rizikos veiksnių ir mirtinų arba nemirtinų kardiovaskulinių įvykių ryšys

Lyginant tradicinius KV rizikos veiksnius asmenų, patyrusių KV mirtį, ir asmenų, patyrusių nemirtiną KV įvykį, nustatyta, kad asmenys, patyrę KV mirtį, turėjo didesnę svorį (101 [IQR 88–110] vs. 90 [80–100], $p = 0,005$), liemens apimtį (109,0 [IQR 105,0–118,0] vs. 105,0 [IQR 98,5–112,0], $p = 0,023$), sistolinį arterinį kraujo spaudimą (151 [IQR 142–170] vs. 138 [IQR 129–148], $p < 0,001$), diastolinį arterinį kraujo spaudimą (92 [IQR 82–98] vs. 83 [IQR 76–90], $p = 0,003$) bei pulsą (71 [IQR 66–76] vs. 65 [IQR 59–73], $p = 0,010$). Rūkantys asmenys taip pat dažniau patyrė KV mirtį nei nemirtiną KV įvykį ($p = 0,011$) (15 lentelė).

15 lentelė. Pacientų grupių, patyrusių kardiovaskulinę mirtį ir patyrusių nemirtiną kardiovaskulinį įvykį, tradiciniai rizikos veiksniai ir jų pasiskirstymas

Charakteristika	Iš viso (n = 869)	KV mirtis (n = 22)	Nemirtinas įvykis (n = 847)	P
Amžius, metai, mediana [IQR]	54 [50; 59]	52 [49; 54]	54 [50; 59]	0,229
Svoris, kg, mediana [IQR]	90 [80; 100]	101 [88; 110]	90 [80; 100]	0,018
KMI, kg/m ² , mediana [IQR]	31,60 [28,69; 34,66]	31,22 [29,40; 35,83]	31,60 [28,68; 34,66]	0,632
Liemens apimtis, cm, mediana [IQR]	105,0 [99,0; 112,0]	109,0 [105,0; 118,0]	105,0 [98,5; 112,0]	0,023
Sistolinis arterinis kraujo spaudimas, mmHg, mediana [IQR]	138 [129; 149]	151 [142; 170]	138 [129; 148]	<0,001
Diastolinis arterinis kraujo spaudimas, mmHg, mediana [IQR]	83 [76; 91]	92 [82; 98]	83 [76; 90]	0,003
Pulsinis spaudimas, mmHg, mediana [IQR]	42 [35; 50]	46 [34; 59]	42 [35; 50]	0,282
Pulsas, k/min., mediana [IQR]	66 [59; 73]	71 [66; 76]	65 [59; 73]	0,010
Rūkymas, n (proc.)				0,011
≥10 cigarečių/d.	114 (13,1)	7 (31,8)	107 (12,6)	
<10 cigarečių/d.	97 (11,2)	4 (18,2)	93 (11,0)	
metė	65 (7,5)	1 (4,5)	64 (7,6)	
nerūko	593 (68,2)	10 (45,5)	583 (68,8)	
AH, n (proc.)				1,000
taip	815 (93,8)	21 (95,5)	794 (93,7)	
ne	54 (6,2)	1 (4,5)	53 (6,3)	
Cukrinis diabetas, n (proc.)				1,000
taip	193 (22,2)	5 (22,7)	188 (22,2)	
ne	676 (77,8)	17 (77,3)	659 (77,8)	
Dislipidemija, n (proc.)				–
taip	869 (100,0)	22 (100,0)	847 (100,0)	
ne	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Mikroalbuminurija, n (proc.)				–
taip	0 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	
ne	869 (100,0)	22 (100,0)	847 (100,0)	
Šeiminė anamnezė, n (proc.)				0,666
taip	334 (38,4)	10 (45,5)	324 (38,3)	
ne	535 (61,6)	12 (54,5)	523 (61,7)	

KMI – kūno masės indeksas, AH – arterinė hipertenzija, IQR – tarpkvartilinis rėžis, SN – standartinis nuokrypis

3.2.3.2. Arterinių rodiklių ir mirtinų arba nemirtinų kardiovaskulinių įvykių ryšys

Grupių asmenų, patyrusių KV mirtį, ir asmenų, patyrusių nemirtiną KV įvykį, arterinių parametrų analizė parodė, kad mirusių asmenų grupė pasižymėjo didesniu aPBG (9,4 [IQR 8,4–10,8] vs. 8,4 [IQR 7,6–9,5], $p = 0,002$) bei didesne CAVI verte (8,2 [IQR 7,3–9,5] vs. 7,8 [IQR 6,9–8,7], $p = 0,027$) (16 lentelė).

16 lentelė. Pacientų grupių, patyrusių kardiovaskulinę mirtį ir patyrusių nemirtiną kardiovaskulinį įvykį, arteriniai rodikliai ir jų pasiskirstymas

Charakteristika	Iš viso (n = 869)	KV mirtis (n = 22)	Nemirtinas įvykis (n = 847)	p
rPBG, m/s, mediana [IQR]	9,1 [8,3; 10,1]	9,4 [8,4; 10,2]	9,1 [8,3; 10,1]	0,523
aPBG, m/s, mediana [IQR]	8,4 [7,6; 9,6]	9,4 [8,4; 10,8]	8,4 [7,6; 9,5]	0,002
Bendrosios miego arterijos standumas, mediana [IQR]	4,10 [3,25; 5,20]	4,25 [3,30; 5,85]	4,10 [3,25; 5,20]	0,808
AIxHR75, proc., mediana [IQR]	25 [18; 31]	22 [16; 31]	25 [19; 31]	0,727
CAVI, mediana [IQR]	7,8 [6,9; 8,8]	8,2 [7,3; 9,5]	7,8 [6,9; 8,7]	0,027
IMS, μm , mediana [IQR]	673,5 [603,0; 745,0]	708,0 [631,0; 755,0]	673,0 [603,0; 744,0]	0,387
KŽI, mediana [IQR]	1,08 [1,02; 1,14]	1,06 [0,98; 1,12]	1,08 [1,02; 1,14]	0,259
TSD, mm, mediana [IQR]	0,13 [0,07; 0,20]	0,15 [0,09; 0,29]	0,13 [0,07; 0,20]	0,221
TSD, proc., mediana [IQR]	2,89 [1,50; 4,62]	3,71 [1,84; 5,92]	2,89 [1,49; 4,60]	0,193

rPBG – radialinis pulsinės bangos greitis, aPBG – aortos pulsinės bangos greitis, AIxHR75 – širdies susitraukimų dažniui 75 k./min. koreguotas aortos augmentacijos indeksas, CAVI – širdies ir kulkšnies kraujagyslinis indeksas, IMS – bendrosios miego arterijos intimos ir medijos storis, KŽI – kulkšnies ir žasto indeksas, TSD – tėkmės sąlygota dilatacija, IQR – tarpkvartilinis režis, SN – standartinis nuokrypis

3.2.3.3. Laboratorinių rodiklių ir mirtinų arba nemirtinų kardiovaskulinių įvykių ryšys

Laboratorinių rodiklių analizė lyginant grupes asmenų, patyrusių KV mirtį, ir asmenų, patyrusių nemirtiną KV įvykį, parodė, kad asmenys, patyrę KV mirtį, turėjo didesnę bendrojo cholesterolio koncentraciją (7,10 [IQR 6,22–7,98] vs. 6,35 [IQR 5,51–7,28], $p = 0,018$) bei didesnę MTL

cholesterolio koncentraciją (4,64 [IQR 4,02–5,29] vs. 4,11 [IQR 3,36–4,90], p = 0,037 (17 lentelė).

17 lentelė. Pacientų grupių, patyrusių kardiovaskulinę mirtį ir patyrusių nemirtiną kardiovaskulinį įvykį, laboratoriniai rodikliai ir jų pasiskirstymas

Charakteristika	Iš viso (n = 869)	KV mirtis (n = 22)	Nemirtinas įvykis (n = 847)	p
Bendras cholesterolis, mmol/l, mediana [IQR]	6,36 [5,51; 7,30]	7,10 [6,22; 7,98]	6,35 [5,51; 7,28]	0,018
MTL cholesterolis, mmol/l, mediana [IQR]	4,12 [3,37; 4,92]	4,64 [4,02; 5,29]	4,11 [3,36; 4,90]	0,037
DTL cholesterolis, mmol/l, mediana [IQR]	1,14 [0,97; 1,36]	1,05 [0,95; 1,20]	1,14 [0,97; 1,36]	0,170
Trigliceridai, mmol/l, mediana [IQR]	1,99 [1,42; 2,62]	2,37 [1,67; 3,41]	1,975 [1,41; 2,61]	0,060
Gliukozė nevalgius, mmol/l, mediana [IQR]	6,04 [5,61; 6,62]	5,99 [5,34; 7,21]	6,04 [5,61; 6,62]	0,700
CRB, mg/l, mediana [IQR]	2,01 [1,12; 4,00]	3,00 [1,40; 5,00]	2,00 [1,10; 3,97]	0,295
Kreatininas serume, μmol/l, mediana [IQR]	69 [63; 76]	72 [69; 79]	69 [63; 76]	0,059
Kreatininas šlapime, mmol/l, mediana [IQR]	9,81 [6,55; 14,22]	9,72 [6,55; 14,21]	11,47 [6,14; 16,62]	0,219
Albuminas šlapime, mg/l, mediana [IQR]	6,00 [4,00; 11,00]	9,00 [4,00; 15,00]	6,00 [4,00; 11,00]	0,053
Albumino/kreatinino santykis, mediana [IQR]	0,59 [0,41; 2,91]	0,75 [0,36; 1,62]	0,58 [0,41; 1,80]	0,334
GFG, ml/min/1,73m ² , mediana [IQR]	93,48 [83,78; 100,12]	99,21 [85,47; 102,68]	93,32 [83,78; 100,11]	0,106

MTL – mažo tankio lipoproteinai, DTL – didelio tankio lipoproteinai, CRB – C reaktyvusis baltymas, GFG – glomerulų filtracijos greitis, IQR – tarpkvartilinis režis, SN – standartinis nuokrypis

3.2.3.4. Metabolinio sindromo komponentų ir mirtinų arba nemirtinų kardiovaskulinių įvykių ryšys

Atliekant MetS skirtingų komponentų ir MetS komponentų skaičiaus analizę, statistiškai reikšmingų skirtumų nenustatyta.

Tuo tarpu, vertinant asmenų grupes, kurioms MetS nustatytas pagal skirtingus derinius, statistiškai reikšmingai dažniau KV mirtį patyrė asmenys, kuriems MetS nustatytas pagal padidėjusią liemens apimtį, padidėjusią TG koncentraciją, padidėjusį arterinį kraujo spaudimą ir padidėjusią gliukozės koncentraciją kraujyje ($p = 0,033$) (18 lentelė).

18 lentelė. Pacientų grupių, patyrusių kardiovaskulinę mirtį ir patyrusių nemirtiną kardiovaskulinį įvykį, metabolinio sindromo komponentai, jų deriniai ir jų pasiskirstymas

Charakteristika	Iš viso (n = 869)	KV mirtis (n = 22)	Nemirtinas įvykis (n = 847)	p
MetS (liemens apimtis), n (proc.) taip ne	817 (94,0) 52 (6,0)	22 (100,0) 0 (0,0)	795 (93,9) 52 (6,1)	0,391
MetS (trigliceridai), n (proc.) taip ne	613 (70,5) 256 (29,5)	16 (72,7) 6 (27,3)	597 (70,4) 250 (29,6)	0,820
MetS (DTL), n (proc.) taip ne	561 (64,6) 308 (35,4)	11 (50,0) 11 (50,0)	550 (65,0) 297 (35,0)	0,120
MetS (arterinis kraujo spaudimas), n (proc.) taip ne	842 (96,9) 27 (3,1)	22 (100,0) 0 (0,0)	820 (96,8) 27 (3,2)	1,000
MetS (gliukozė), n (proc.) taip ne	669 (77,0) 200 (23,0)	16 (72,7) 6 (27,3)	653 (77,1) 194 (22,9)	0,801
MetS (komponentų skaičius), n (proc.) 5 4 3	272 (31,3) 351 (40,4) 246 (28,3)	5 (22,7) 11 (50,0) 6 (27,3)	267 (31,6) 340 (40,1) 240 (28,4)	0,497
MetS (LTDSG), n (proc.) taip ne	272 (31,3) 597 (68,7)	5 (22,7) 17 (77,3)	267 (31,6) 580 (68,4)	0,371
MetS (LTDS), n (proc.) taip ne	106 (12,2) 763 (87,8)	4 (18,2) 18 (81,8)	102 (12,1) 745 (87,9)	0,512
MetS (LTDG), n (proc.) taip ne	6 (0,7) 863 (99,3)	0 (0,0) 22 (100,0)	6 (0,7) 841 (99,3)	1,000

Charakteristika	Iš viso (n = 869)	KV mirtis (n = 22)	Nemirtinas įvykis (n = 847)	p
MetS (LTSG), n (proc.) taip ne	123 (14,2) 746 (85,8)	7 (31,8) 15 (68,2)	116 (13,7) 731 (86,3)	0,033
MetS (LD SG), n (proc.) taip ne	91 (10,5) 778 (89,5)	0 (0,0) 22 (100,0)	91 (10,6) 756 (89,4)	0,500
MetS (TD SG), n (proc.) taip ne	25 (2,9) 844 (97,1)	0 (0,0) 22 (100,0)	25 (3,0) 822 (97,0)	1,000
MetS (LTD), n (proc.) taip ne	9 (1,0) 860 (99,0)	0 (0,0) 22 (100,0)	9 (1,1) 838 (98,9)	1,000
MetS (LTS), n (proc.) taip ne	44 (5,1) 825 (94,9)	0 (0,0) 22 (100,0)	43 (5,1) 804 (94,9)	1,000
MetS (LDS), n (proc.) taip ne	35 (4,0) 834 (96,0)	0 (0,0) 22 (100,0)	35 (4,0) 812 (96,0)	0,616
MetS (TDS), n (proc.) taip ne	6 (0,7) 863 (99,3)	0 (0,0) 22 (100,0)	6 (0,7) 841 (99,3)	1,000
MetS (LTG), n (proc.) taip ne	6 (0,7) 863 (99,3)	0 (0,0) 22 (100,0)	6 (0,7) 841 (99,3)	1,000
MetS (LDG), n (proc.) taip ne	0 (0,0) 869 (100,0)	0 (0,0) 22 (100,0)	0 (0,0) 847 (100,0)	–
MetS (TDG), n (proc.) taip ne	6 (0,7) 863 (99,3)	0 (0,0) 22 (100,0)	6 (0,7) 841 (99,3)	1,000
MetS (LSG), n (proc.) taip ne	125 (14,4) 744 (85,6)	4 (18,2) 17 (81,8)	121 (14,3) 726 (85,7)	0,761
MetS (TSG), n (proc.) taip ne	10 (1,2) 859 (98,8)	0 (0,0) 22 (100,0)	10 (1,2) 837 (98,8)	1,000
MetS (DSG), n (proc.) taip ne	5 (0,6) 864 (99,4)	0 (0,0) 22 (100,0)	5 (0,6) 842 (99,4)	1,000

DTL – didelio tankio lipoproteinai, L – padidėjusi liemens apimtis, T – padidėjusi trigliceridų koncentracija, D – padidėjęs DTL cholesterolio lygis, S – aukštas arterinis kraujo spaudimas, G – padidėjusi gliukozės koncentracija

3.2.4. Didįjį kardiovaskulinį įvykį patyrusių ir jo nepatyrusių asmenų palyginimas

Asmenų, patyrusių infarktą, insultą arba KV mirtį, grupę sudarė 177 (3,34 proc.) tiriamieji, o jų nepatyrusių – 5 130 (96,66 proc.) tiriamųjų.

3.2.4.1. Tradicinių širdies ir kraujagyslių rizikos veiksnių ir didžiųjų kardiovaskulinių įvykių ryšys

Tradicionių KV rizikos veiksnių analizė asmenų, patyrusių didįjį KV įvykį ir jo nepatyrusių asmenų, parodė, kad asmenys, patyrę didįjį KV įvykį, turėjo didesnę diastolinį kraujo spaudimą (85 [IQR 80–93] vs. 84 [IQR 77–91], $p = 0,026$). Rūkantys ($p = 0,005$) bei cukriniu diabetu sergantys ($p = 0,024$) asmenys taip pat dažniau patyrė didįjį KV įvykį nei nerūkantys ir nesergantys cukriniu diabetu (19 lentelė).

19 lentelė. Pacientų grupių, patyrusių insultą, infarktą arba kardiovaskulinę mirtį ir jo nepatyrusių, tradiciniai rizikos veiksniai ir jų pasiskirstymas

Charakteristika	Iš viso (n = 5 307)	Įvykis (+) (n = 177)	Įvykis (-) (n = 5 130)	p
Amžius, metai, mediana [IQR]	53 [49; 58]	53 [50; 58]	53 [49; 58]	0,501
Svoris, kg, vidurkis±SN	92,7±15,69	92,9±16,22	92,7±15,68	0,873
KMI, kg/m ² , vidurkis±SN	31,92±4,350	31,87±4,333	31,92±4,351	0,889
Liemens apimtis, cm, mediana [IQR]	105,0 [99,0; 112,0]	106,0 [99,0; 114,0]	105,0 [99,0; 111,0]	0,128
Sistolinis arterinis kraujo spaudimas, mmHg, mediana [IQR]	138 [129; 148]	139 [130; 152]	138 [129; 148]	0,159
Diastolinis arterinis kraujo spaudimas, mmHg, mediana [IQR]	84 [78; 91]	85 [80; 93]	84 [77; 91]	0,026
Pulsinis spaudimas, mmHg, mediana [IQR]	41 [34; 49]	41 [34; 50]	41 [34; 49]	0,497
Pulsas, k/min, mediana [IQR]	66 [60; 73]	67 [61; 74]	66 [59; 73]	0,111

Charakteristika	Iš viso (n = 5 307)	Įvykis (+) (n = 177)	Įvykis (-) (n = 5 130)	p
Rūkymas, n (proc.)				0,005
≥10 cigarečių/d.	705 (13,3)	37 (20,9)	668 (13,0)	
<10 cigarečių/d.	575 (10,8)	26 (14,7)	549 (10,7)	
metė	378 (7,1)	11 (6,2)	367 (7,2)	
nerūko	3 649 (68,8)	103 (58,2)	3 546 (69,1)	
AH, n (proc.)				0,387
taip	4 908 (92,5)	167 (94,4)	4 741 (92,4)	
ne	399 (7,5)	10 (5,6)	389 (7,6)	
Cukrinis diabetas, n (proc.)				0,024
taip	996 (18,8)	45 (25,4)	951 (18,5)	
ne	4 311 (81,2)	132 (74,6)	4 179 (81,5)	
Dislipidemija, n (proc.)				–
taip	5 307 (100,0)	177 (100,0)	5 130 (100,0)	
ne	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Mikroalbuminurija, n (proc.)				0,625
taip	30 (0,6)	0 (0,0)	30 (0,6)	
ne	5 277 (99,4)	177 (100,0)	5 100 (99,4)	
Šeiminė anamnezė, n (proc.)				0,059
taip	2 016 (38,0)	55 (31,1)	1 961 (38,2)	
ne	3 291 (62,0)	122 (68,9)	3 169 (61,8)	

KMI – kūno masės indeksas, AH – arterinė hipertenzija, IQR – tarpkvartilinis režis, SN – standartinis nuokrypis

3.2.4.2. Arterinių rodiklių ir didžiųjų kardiovaskulinių įvykių ryšys

Lyginant arterinius rodiklius asmenų, patyrusių infarktą, insultą arba KV mirtį, bei jų nepatyrusių grupes, nustatyta, kad didįjį KV įvykį patyrę asmenys turėjo didesnes aPBG (8,6 [IQR 7,6–9,7] vs. 8,4 [IQR 7,5–9,4], $p = 0,039$) ir bendrosios miego arterijos IMS (682,0 [IQR 609,0–746,5] vs. 659,5 [IQR 596,0–731,5], $p = 0,039$) reikšmes bei mažesnę KŽI reikšmę (1,07 [IQR 1,02–1,12] vs. 1,10 [IQR 1,03–1,15], $p < 0,001$) (20 lentelė).

20 lentelė. Pacientų grupių, patyrusių insultą, infarktą arba kardiovaskulinę mirtį ir jų nepatyrusių, arteriniai rodikliai ir jų pasiskirstymas

Charakteristika	Iš viso (n = 5 307)	Įvykis (+) (n = 177)	Įvykis (-) (n = 5 130)	p
rPBG, m/s, vidurkis±SN	9,33±1,344	9,26±1,331	9,34±1,344	0,443
aPBG, m/s, mediana [IQR]	8,4 [7,5; 9,4]	8,6 [7,6; 9,7]	8,4 [7,5; 9,4]	0,039
Bendrosios miego arterijos standumas, mediana [IQR]	4,05 [3,25; 5,15]	4,05 [3,20; 5,00]	4,05 [3,25; 5,15]	0,475
AIxHR75, vidurkis±SN	23,4±10,34	23,8±9,56	23,4±10,37	0,576
CAVI, mediana [IQR]	7,7 [6,8; 8,6]	7,9 [6,9; 8,8]	7,7 [6,8; 8,6]	0,177
IMS, µm, mediana [IQR]	660,5 [596,0; 732,0]	682,0 [609,0; 746,5]	659,5 [596,0; 731,5]	0,039
KŽI, mediana [IQR]	1,09 [1,03; 1,15]	1,07 [1,02; 1,12]	1,10 [1,03; 1,15]	<0,001
TSD, mm, mediana [IQR]	0,12 [0,06; 0,20]	0,13 [0,08; 0,21]	0,12 [0,06; 0,20]	0,230
TSD, proc., mediana [IQR]	2,81 [1,35; 4,52]	2,90 [1,77; 4,82]	2,80 [1,32; 4,51]	0,144

rPBG – radialinis pulsinės bangos greitis, aPBG – aortos pulsinės bangos greitis, AIxHR75 – širdies susitraukimų dažniui 75 k./min. koreguotas aortos augmentacijos indeksas, CAVI – širdies ir kulkšnies kraujagyslinis indeksas, IMS – bendrosios miego arterijos intimos ir medijos storis, KŽI – kulkšnies ir žasto indeksas, TSD – tėkmės sąlygota dilatacija, IQR – tarpkvartilinis rėžis, SN – standartinis nuokrypis

Kokso proporcingos rizikos regresinė analizė parodė, kad vienetu padidėjus aPBG, didžiųjų KV įvykių rizika padidėja 8,8 proc. (HR 1,088 [1,003–1,194], p = 0,046). Analizuojant didžiojo KV įvykio ir kitų arterinių rodiklių ryšį, nustatyta, kad rizika padidėja 10 proc. bendrosios miego arterijos IMS padidėjus 100 µm (HR 1,001 [1,000–1,003], p = 0,041) ir rizika padidėja 8,75 proc. KŽI reikšmei sumažėjus 0,1 vieneto (HR 0,125 [0,029–0,530], p = 0,005) (21 lentelė).

21 lentelė. Kokso proporcingos rizikos regresinės analizės rezultatai analizuojant arterinių rodiklių pokytį per vieną vienetą pacientų grupių, patyrusių insultą, infarktą arba kardiovaskulinę mirtį, ir jų nepatyrusių

Charakteristika	HR (95 % PI)	p
rPBG	1,002 (0,896 – 1,121)	0,966
rPBG (koreguota pagal amžių ir lytį)	0,979 (0,873 – 1,097)	0,714
aPBG	1,100 (1,006 – 1,202)	0,036
aPBG (koreguota pagal amžių ir lytį)	1,088 (1,003 – 1,194)	0,046

Charakteristika	HR (95 % PI)	p
Bendrosios miego arterijos standumas	1,023 (0,933 – 1,122)	0,625
Bendrosios miego arterijos standumas (koreguota pagal amžių ir lytį)	1,012 (0,915 – 1,120)	0,812
AIxHR75	1,006 (0,991 – 1,020)	0,438
AIxHR75 (koreguota pagal amžių ir lytį)	1,011 (0,994 – 1,028)	0,218
CAVI	1,076 (0,988 – 1,172)	0,092
CAVI (koreguota pagal amžių ir lytį)	1,050 (0,963 – 1,144)	0,274
IMS	1,001 (1,000 – 1,003)	0,041
IMS (koreguota pagal amžių ir lytį)	1,001 (0,999 – 1,002)	0,144
KŽI	0,147 (0,034 – 0,636)	0,010
KŽI (koreguota pagal amžių ir lytį)	0,125 (0,029 – 0,530)	0,005
TSD, mm	0,860 (0,437 – 1,692)	0,661
TSD, mm (koreguota pagal amžių ir lytį)	0,877 (0,449 – 1,710)	0,699
TSD, proc.	1,004 (0,975 – 1,033)	0,798
TSD, proc. (koreguota pagal amžių ir lytį)	1,006 (0,979 – 1,034)	0,652

rPBG – radialinis pulsinės bangos greitis, aPBG – aortos pulsinės bangos greitis, AIxHR75 – širdies susitraukimų dažniui 75 k./min. koreguotas aortos augmentacijos indeksas, CAVI – širdies ir kulkšnies kraujagyslinis indeksas, IMS – bendrosios miego arterijos intimos ir medijos storis, KŽI – kulkšnies ir žasto indeksas, TSD – tėkmės sąlygota dilatacija

Atlikta papildoma Kokso proporcingos rizikos regresinė analizė, kurioje vertintas rodiklių padidėjimas per 1 SN. Rezultatai parodė, kad aPBG padidėjimas 1SN dydžiu (SN = 1,51) buvo susijęs su 13,6 proc. didesne didžiųjų KV įvykių rizika (HR 1,136 [1,004–1,307], p = 0,046). Be to, analizuojant didžiųjų KV įvykių ryšį su kitais arteriniais rodikliais nustatyta, kad rizika padidėjo 15,8 proc., kai vidutinė bendrosios miego arterijos IMS reikšmė padidėjo 1 SN dydžiu (SN = 104,14) (HR 1,159 [1,006–1,334], p = 0,041). Taip pat nustatyta, kad kiekvienam KŽI reikšmės sumažėjimui 1 SN dydžiu (SN = 0,17) rizika padidėjo 29,8 proc. (HR 0,702 [0,549–0,898], p = 0,005) (22 lentelė).

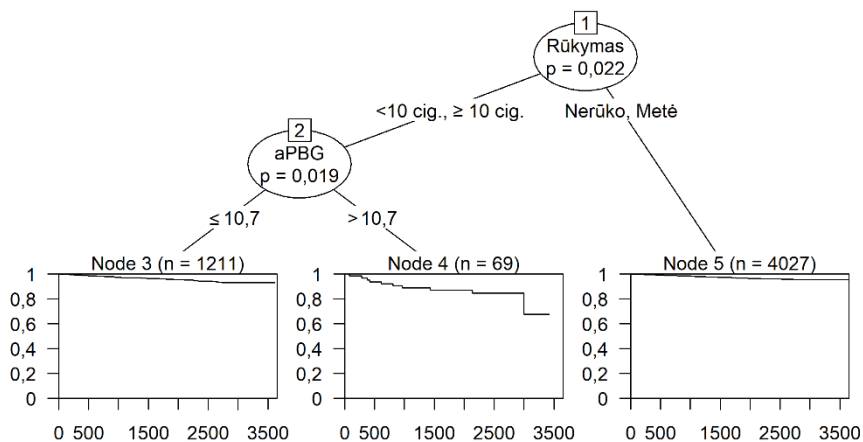
22 lentelė. Kokso proporcingos rizikos regresinės analizės rezultatai analizuojant arterinių rodiklių pokytį per vieną standartinį nuokrypį pacientų grupių, patyrusių insultą, infarktą arba kardiovaskulinę mirtį, ir jų nepatyrusių

Charakteristika	HR (95 % PI)	p
rPBG	1,003 (0,863 – 1,166)	0,966
rPBG (koreguota pagal amžių ir lytį)	0,972 (0,833 – 1,133)	0,714
aPBG	1,155 (1,010 – 1,321)	0,036
aPBG (koreguota pagal amžių ir lytį)	1,136 (1,004 – 1,307)	0,046
Bendrosios miego arterijos standumas	1,038 (0,894 – 1,207)	0,625
Bendrosios miego arterijos standumas (koreguota pagal amžių ir lytį)	1,020 (0,865 – 1,203)	0,812

Charakteristika	HR (95 % PI)	p
AIxHR75	1,060 (0,914 – 1,230)	0,438
AIxHR75 (koreguota pagal amžių ir lytį)	1,118 (0,937 – 1,334)	0,218
CAVI	1,121 (0,982 – 1,280)	0,092
CAVI (koreguota pagal amžių ir lytį)	1,078 (0,942 – 1,233)	0,274
IMS	1,159 (1,006 – 1,334)	0,041
IMS (koreguota pagal amžių ir lytį)	1,114 (0,964 – 1,289)	0,144
KŽI	0,722 (0,563 – 0,926)	0,010
KŽI (koreguota pagal amžių ir lytį)	0,702 (0,549 – 0,898)	0,005
TSD, mm	0,966 (0,828 – 1,127)	0,661
TSD, mm (koreguota pagal amžių ir lytį)	0,970 (0,833 – 1,130)	0,699
TSD, proc.	1,017 (0,892 – 1,160)	0,798
TSD, proc. (koreguota pagal amžių ir lytį)	1,028 (0,911 – 1,162)	0,652

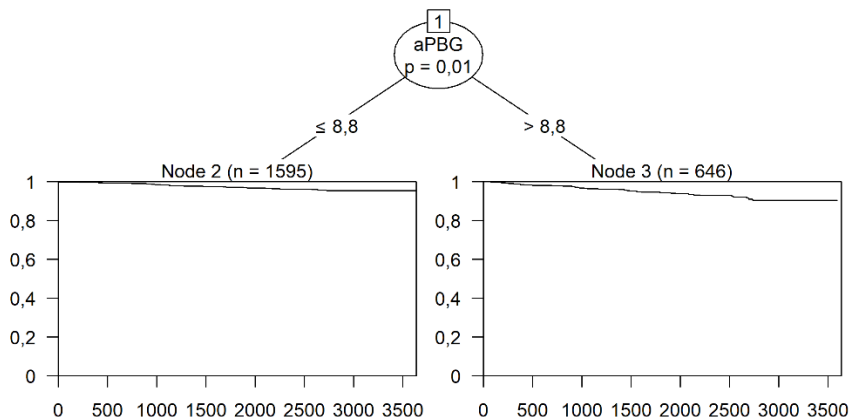
rPBG – radialinis pulsinės bangos greitis, aPBG – aortos pulsinės bangos greitis, AIxHR75 – širdies susitraukimų dažniui 75 k./min. koreguotas aortos augmentacijos indeksas, CAVI – širdies ir kulkšnies kraujagyslinis indeksas, IMS – bendrosios miego arterijos intimos ir medijos storis, KŽI – kulkšnies ir žasto indeksas, TSD – tėkmės sąlygota dilatacija

Didžiųjų KV įvykių išgyvenamumo medžio analizė parodė, kad didžiausią riziką patirti įvykį turėjo rūkantys pacientai ($p = 0,022$) su padidėjusia aPBG reikšme $>10,7$ m/s ($p = 0,019$) (9 pav.).



9 pav. Visų tyrimo dalyvių išgyvenamumo medis analizuojant didžiuosius kardiovaskulinius įvykius (n – asmenų skaičius grupėje, aPBG – aortos pulsinės bangos greitis)

Nagrinėjant aPBG slenkstines vertes pagal lytį nustatyta, kad vyrų grupėje aPBG reikšmė $>8,8$ m/s buvo susijusi su reikšmingai didesne didžiųjų KV įvykių tikimybe ($p = 0,01$), tuo tarpu moterų grupėje reikšingos slenkstinės vertės nenustatyta (10 pav.).



10 pav. Vyriskosios lyties tyrimo dalyvių išgyvenamumo medis analizuojant didžiuosius kardiovaskulinius įvykius (n – asmenų skaičius grupėje, aPBG – aortos pulsinės bangos greitis)

3.2.4.3. Laboratorinių rodiklių ir didžiųjų kardiovaskulinių įvykių ryšys

Ieškant skirtumų tarp laboratorinių rodiklių lyginant grupes asmenų, patyrusių infarktą, insultą arba KV mirtį, bei jų nepatyrusių asmenų, nustatyta, kad asmenys, patyrę didįjį KV įvykį, turėjo didesnę bendro cholesterolio koncentraciją (6,57 [IQR 5,69–7,49] vs. 6,23 [IQR 5,41–7,13], $p = 0,005$) ir didesnę TG koncentraciją (2,20 [IQR 1,65–2,91] vs. 1,88 [IQR 1,38–2,58], $p < 0,001$) bei mažesnę DTL cholesterolio koncentraciją (1,11 [IQR 0,94–1,26] vs. 1,15 [IQR 0,99–1,36], $p = 0,007$) (23 lentelė).

23 lentelė. Pacientų grupių, patyrusių insultą, infarktą arba kardiovaskulinę mirtį, ir jų nepatyrusių, laboratoriniai rodikliai ir jų pasiskirstymas

Charakteristika	Iš viso (n = 5 307)	Įvykis (+) (n = 177)	Įvykis (-) (n = 5 130)	P
Bendras cholesterolis, mmol/l, mediana [IQR]	6,24 [5,42; 7,15]	6,57 [5,69; 7,49]	6,23 [5,41; 7,13]	0,005
MTL cholesterolis, mmol/l, vidurkis±SN	4,087±1,1656	4,240±1,2810	4,082±1,1612	0,076
DTL cholesterolis, mmol/l, mediana [IQR]	1,15 [0,98; 1,36]	1,11 [0,94; 1,26]	1,155 [0,99; 1,36]	0,007

Charakteristika	Iš viso (n = 5 307)	Įvykis (+) (n = 177)	Įvykis (-) (n = 5 130)	P
Trigliceridai, mmol/l, mediana [IQR]	1,89 [1,38; 2,59]	2,20 [1,65; 2,91]	1,88 [1,38; 2,58]	<0,001
Glikuotas hemoglobinas, proc., mediana [IQR]	5,7 [5,4; 6,0]	5,95 [5,6; 6,6]	5,7 [5,4; 6,0]	0,145
Gliukozė nevalgius, mmol/l, mediana [IQR]	6,02 [5,64; 6,55]	5,94 [5,56; 6,60]	6,02 [5,65; 6,55]	0,703
CRB, mg/l, mediana [IQR]	1,93 [1,03; 3,76]	2,00 [1,30; 4,00]	1,915 [1,03; 3,75]	0,067
Kreatininas serume, μmol/l, mediana [IQR]	70 [63; 78]	69 [63; 78]	70 [63; 78]	0,737
Kreatininas šlapime, mmol/l, mediana [IQR]	10,40 [6,81; 14,69]	10,52 [6,58; 14,64]	10,40 [6,83; 14,69]	0,552
Albuminas šlapime, mg/l, mediana [IQR]	6,00 [4,00; 11,00]	6,00 [4,00; 10,00]	6,00 [4,00; 11,00]	0,984
Albumino/kreatinino santykis, mediana [IQR]	0,57 [0,41; 0,94]	0,56 [0,39; 1,03]	0,58 [0,41; 0,94]	0,985
GFG, ml/min/1,73m ² , mediana [IQR]	94,62 [85,24; 101,39]	96,55 [86,53; 101,64]	94,55 [85,24; 101,35]	0,243

MTL – mažo tankio lipoproteinai, DTL – didelio tankio lipoproteinai, CRB – C reaktyvusis baltymas, GFG – glomerulų filtracijos greitis, IQR – tarpkvartilinis režis, SN – standartinis nuokrypis

3.2.4.4. Metabolinio sindromo komponentų ir didžiųjų kardiovaskulinių įvykių ryšys

Atliekant MetS komponentų analizę nustatyta, kad infarktą, insultą arba KV mirtį dažniau patyrė asmenys, kurių vienas iš MetS komponentų buvo padidėjusi TG koncentracija ($p = 0,014$). Taip pat asmenys, kurių vienas iš MetS komponentų buvo padidėjusi gliukozės koncentracija, statistiškai reikšmingai dažniau patyrė infarktą, insultą arba KV mirtį ($p = 0,037$).

Analizuojant MetS komponentų skaičių nustatyta, kad asmenys, kuriems MetS nustatytas pagal 4 kriterijus, statistiškai reikšmingai dažniau patyrė infarktą, insultą arba KV mirtį nei tie, kuriems MetS nustatytas pagal 3 kriterijus ($p = 0,024$).

Vertinant asmenų grupes, kurioms MetS nustatytas pagal skirtingus derinius, statistiškai reikšmingai dažniau didįjį KV įvykį patyrė asmenys, kuriems MetS nustatytas pagal padidėjusią liemens apimtį, padidėjusią TG koncentraciją, sumažėjusią DTL cholesterolio koncentraciją ir padidėjusį

arterinį kraujo spaudimą ($p = 0,038$). Taip pat statistiškai reikšmingai dažniau didįjį KV įvykį patyrė asmenys, turintys šį MetS komponentų derinį: padidėjusią liemens apimtį, padidėjusį arterinį kraujo spaudimą bei padidėjusią gliukozės koncentraciją kraujyje ($p < 0,001$) (24 lentelė).

24 lentelė. Pacientų grupių, patyrusių insultą, infarktą arba kardiovaskulinę mirtį ir jų nepatyrusių, metabolinio sindromo komponentai, jų deriniai ir jų pasiskirstymas

Charakteristika	Iš viso (n = 5 307)	Įvykis (+) (n = 177)	Įvykis (-) (n = 5 130)	P
MetS (liemens apimtis), n (proc.) taip ne	4 939 (93,1) 368 (6,9)	164 (92,7) 13 (7,3)	4 775 (93,1) 355 (6,9)	0,764
MetS (trigliceridai), n (proc.) taip ne	3 632 (68,4) 1 675 (31,6)	136 (76,8) 41 (23,2)	3 496 (68,1) 1 634 (31,9)	0,014
MetS (DTL), n (proc.) taip ne	3 322 (62,6) 1 985 (37,4)	120 (67,8) 57 (32,2)	3 202 (62,4) 1 928 (37,6)	0,155
MetS (arterinis kraujo spaudimas), n (proc.) taip ne	5 116 (96,4) 191 (3,6)	173 (97,7) 4 (2,3)	4 943 (96,4) 187 (3,6)	0,415
MetS (gliukozė), n (proc.) taip ne	4 209 (79,3) 1 098 (20,7)	129 (72,9) 48 (27,1)	4 080 (79,5) 1 050 (20,5)	0,037
MetS (komponentų skaičius), n (proc.) 5 4 3	1 657 (31,2) 1 983 (37,4) 1 667 (31,4)	55 (31,1) 81 (45,8) 41 (23,2)	1 602 (31,2) 1 902 (37,1) 1 626 (31,7)	0,024
MetS (LTDSG), n (proc.) taip ne	1 657 (31,2) 3 650 (68,8)	55 (31,1) 122 (68,9)	1 602 (31,2) 3 528 (68,8)	1,000
MetS (LTDS), n (proc.) taip ne	519 (9,8) 4 788 (90,2)	26 (14,7) 151 (85,3)	493 (9,6) 4 637 (90,4)	0,038
MetS (LTDG), n (proc.) taip ne	81 (1,5) 5 226 (98,5)	2 (1,1) 175 (98,9)	79 (1,5) 5 051 (98,5)	1,000
MetS (LTSG), n (proc.) taip ne	710 (13,4) 4 597 (86,6)	30 (16,9) 147 (83,1)	680 (13,3) 4 450 (86,7)	0,177

Charakteristika	Iš viso (n = 5 307)	Įvykis (+) (n = 177)	Įvykis (-) (n = 5 130)	p
MetS (LDSG), n (proc.) taip ne	497 (9,4) 4 810 (90,6)	14 (7,9) 163 (92,1)	483 (9,4) 4 647 (90,6)	0,600
MetS (TDSG), n (proc.) taip ne	176 (3,3) 5 131 (96,7)	9 (5,1) 168 (94,9)	167 (3,3) 4 963 (96,7)	0,194
MetS (LTD), n (proc.) taip ne	44 (0,8) 5 263 (99,2)	0 (0,0) 177 (100,0)	44 (0,9) 5 086 (99,1)	0,404
MetS (LTS), n (proc.) taip ne	269 (5,1) 5 038 (94,9)	9 (5,1) 168 (94,9)	260 (5,1) 4 870 (94,9)	1,000
MetS (LDS), n (proc.) taip ne	211 (4,0) 5 096 (96,0)	12 (6,8) 165 (93,2)	199 (3,9) 4 931 (96,1)	0,073
MetS (TDS), n (proc.) taip ne	55 (1,0) 5 252 (99,0)	1 (0,6) 176 (99,4)	54 (1,1) 5 076 (98,9)	1,000
MetS (LTG), n (proc.) taip ne	20 (0,4) 5 287 (99,6)	2 (1,1) 175 (98,9)	18 (0,4) 5 112 (99,6)	0,142
MetS (LDG), n (proc.) taip ne	26 (0,5) 5 281 (99,5)	0 (0,0) 177 (100,0)	26 (0,5) 5 104 (99,5)	1,000
MetS (TDG), n (proc.) taip ne	20 (0,4) 5 287 (99,6)	0 (0,0) 177 (100,0)	20 (0,4) 5 110 (99,6)	1,000
MetS (LSG), n (proc.) taip ne	905 (17,1) 4 402 (82,9)	14 (7,9) 163 (92,1)	891 (17,4) 4 239 (82,6)	<0,001
MetS (TSG), n (proc.) taip ne	81 (1,5) 5 226 (98,5)	2 (1,1) 175 (98,9)	79 (1,5) 5 051 (98,5)	1,000
MetS (DSG), n (proc.) taip ne	36 (0,7) 5 271 (99,3)	1 (0,6) 176 (99,4)	35 (0,7) 5 095 (99,3)	1,000

DTL – didelio tankio lipoproteinai, L – padidėjusi liemens apimtis, T – padidėjusi trigliceridų koncentracija, D – padidėjęs DTL cholesterolio lygis, S – aukštas arterinis kraujo spaudimas, G – padidėjusi gliukozės koncentracija

3.2.5. Mirtiną ir nemirtiną didįjį kardiovaskulinį įvykį patyrusių asmenų palyginimas

Asmenų, patyrusių KV mirtį, grupę sudarė 22 (12,43 proc.) tiriamieji, o asmenų, patyrusių nemirtiną miokardo infarktą arba insultą, – 155 (87,57 proc.) tiriamieji.

3.2.5.1. Tradicinių širdies ir kraujagyslių rizikos veiksnių ir mirtinų arba nemirtinų didžiųjų kardiovaskulinių įvykių ryšys

Analizuojant tradicinių KV rizikos veiksnių skirtumus tarp asmenų, patyrusių KV mirtį, ir asmenų, patyrusių nemirtiną infarktą arba insultą, nustatyta, kad asmenys, patyrę KV mirtį, turėjo statistiškai reikšmingai didesnę sistolinę (151 [IQR 142–170] vs. 138 [IQR 130–149], $p < 0,001$) bei diastolinę kraujo spaudimą (92 [IQR 82–98] vs. 84 [IQR 79–92], $p = 0,040$) (25 lentelė).

25 lentelė. Pacientų grupių, patyrusių kardiovaskulinę mirtį ir patyrusių nemirtiną miokardo infarktą arba insultą, tradiciniai rizikos veiksniai ir jų pasiskirstymas

Charakteristika	Iš viso (n = 177)	KV mirtis (n = 22)	Nemirtinas įvykis (n = 155)	p
Amžius, metai, mediana [IQR]	53 [50; 58]	52 [49; 54]	53 [50; 58]	0,583
Svoris, kg, vidurkis±SN	92,9±16,22	98,7±16,51	92,0±16,05	0,066
KMI, kg/m ² , vidurkis±SN	31,87±4,333	32,25±4,024	31,82±4,386	0,652
Liemens apimtis, cm, mediana [IQR]	106,0 [99,0; 114,0]	109,0 [105,0; 118,0]	105,0 [98,0; 114,0]	0,076
Sistolinis arterinis kraujo spaudimas, mmHg, mediana [IQR]	139 [130; 152]	151 [142; 170]	138 [130; 149]	<0,001
Diastolinis arterinis kraujo spaudimas, mmHg, mediana [IQR]	85 [80; 93]	92 [82; 98]	84 [79; 92]	0,040
Pulsinis spaudimas, mmHg, mediana [IQR]	41 [34; 50]	46 [34; 59]	41 [34; 49]	0,176

Charakteristika	Iš viso (n = 177)	KV mirtis (n = 22)	Nemirtinas įvykis (n = 155)	p
Pulsas, k/min, mediana [IQR]	67 [61; 74]	71 [66; 76]	67 [60; 74]	0,050
Rūkymas, n (proc.)				0,276
≥ 10 cigarečių/d.	37 (20,9)	8 (36,4)	29 (18,7)	
< 10 cigarečių/d.	26 (14,7)	4 (18,2)	22 (14,2)	
metė	11 (6,2)	1 (4,5)	10 (6,5)	
nerūko	103 (58,2)	9 (40,9)	94 (60,6)	
AH, n (proc.)				1,000
taip	167 (94,4)	22 (100,0)	145 (93,5)	
ne	10 (5,6)	0 (0,0)	10 (6,5)	
Cukrinis diabetas, n (proc.)				0,800
taip	45 (25,4)	5 (22,7)	40 (25,8)	
ne	132 (74,6)	17 (77,3)	115 (74,2)	
Dislipidemija, n (proc.)				–
taip	177 (100,0)	22 (100,0)	155 (100,0)	
ne	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Mikroalbuminurija, n (proc.)				–
taip	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
ne	177 (100,0)	22 (100,0)	155 (100,0)	
Šeiminė anamnezė, n (proc.)				0,226
taip	55 (31,1)	10 (45,5)	45 (29,0)	
ne	122 (68,9)	12 (54,5)	110 (71,0)	

KMI – kūno masės indeksas, AH – arterinė hipertenzija, IQR – tarpkvartilinis rėžis, SN – standartinis nuokrypis

3.2.5.2. Arterinių rodiklių ir mirtinų arba nemirtinų didžiųjų kardiovaskulinių įvykių ryšys

Lyginant grupę asmenų, patyrusių KV mirtį, su grupe asmenų, patyrusių nemirtiną miokardo infarktą arba insultą, nustatytos statistiškai reikšmingai didesnės aPBG (9,4 [IQR 8,4–10,8] vs. 8,4 [IQR 7,5–9,6], $p = 0,004$) ir CAVI (8,2 [IQR 7,3–9,5] vs. 7,8 [IQR 6,8–8,6], $p = 0,043$) reikšmės asmenų, patyrusių KV mirtį grupėje (26 lentelė).

26 lentelė. Pacientų grupių, patyrusių kardiovaskulinę mirtį ir patyrusių nemirtiną miokardo infarktą arba insultą, arteriniai rodikliai ir jų pasiskirstymas

Charakteristika	Iš viso (n = 177)	KV mirtis (n = 22)	Nemirtinas įvykis (n = 155)	p
rPBG, m/s, mediana [IQR]	9,2 [8,4; 10,2]	9,4 [8,4; 10,2]	9,15 [8,4; 10,2]	0,602
aPBG, m/s, mediana [IQR]	8,6 [7,6; 9,7]	9,4 [8,4; 10,8]	8,4 [7,5; 9,6]	0,004
Bendrosios miego arterijos standumas, mediana [IQR]	4,05 [3,20; 5,00]	4,25 [3,30; 5,85]	4,025 [3,15; 5,00]	0,590
AIxHR75, proc., vidurkis±SN	23,8±9,56	24,5±10,63	23,7±9,42	0,715
CAVI, mediana [IQR]	7,9 [6,9; 8,8]	8,2 [7,3; 9,5]	7,8 [6,8; 8,6]	0,043
IMS, µm, mediana [IQR]	682,0 [609,0; 746,5]	708,0 [631,0; 755,0]	679,25 [608,0; 745,0]	0,435
KŽI, mediana [IQR]	1,07 [1,02; 1,12]	1,06 [0,98; 1,12]	1,07 [1,02; 1,12]	0,587
TSD, mm, mediana [IQR]	0,13 [0,08; 0,21]	0,15 [0,09; 0,29]	0,13 [0,08; 0,20]	0,285
TSD, proc., mediana [IQR]	2,90 [1,77; 4,82]	3,71 [1,84; 5,92]	2,87 [1,64; 4,71]	0,311

rPBG – radialinis pulsinės bangos greitis, aPBG – aortos pulsinės bangos greitis, AIxHR75 – širdies susitraukimų dažniui 75 k./min. koreguotas aortos augmentacijos indeksas, CAVI – širdies ir kulkšnies kraujagyslinis indeksas, IMS – bendrosios miego arterijos intimos ir medijos storis, KŽI – kulkšnies ir žasto indeksas, TSD – tėkmės sąlygota dilatacija, IQR – tarpkvartilinis rėžis, SN – standartinis nuokrypis

3.2.5.3. Laboratorinių rodiklių ir mirtinų arba nemirtinų didžiųjų kardiovaskulinių įvykių ryšys

Ieškant laboratorinių rodiklių skirtumų tarp asmenų, patyrusių KV mirtį, ir asmenų, patyrusių nemirtiną infarktą arba insultą, nustatyta, kad mirusieji asmenys turėjo didesnę albumino koncentraciją šlapime (9,00 [IQR 4,00–15,00] vs. 6,00 [IQR 4,00–10,00], p = 0,038) (27 lentelė).

27 lentelė. Pacientų grupių, patyrusių kardiovaskulinę mirtį ir patyrusių nemirtiną miokardo infarktą arba insultą, laboratoriniai rodikliai ir jų pasiskirstymas

Charakteristika	Iš viso (n = 177)	KV mirtis (n = 22)	Nemirtinas įvykis (n = 155)	p
Bendras cholesterolis, mmol/l, mediana [IQR]	6,57 [5,69; 7,49]	7,10 [6,22; 7,98]	6,49 [5,61; 7,40]	0,064
MTL cholesterolis, mmol/l, vidurkis±SN	4,24±1,281	4,67±1,155	4,18±1,290	0,086
DTL cholesterolis, mmol/l, mediana [IQR]	1,11 [0,94; 1,26]	1,05 [0,95; 1,20]	1,12 [0,93; 1,27]	0,495
Trigliceridai, mmol/l, mediana [IQR]	2,20 [1,65; 2,91]	2,37 [1,67; 3,41]	2,20 [1,63; 2,91]	0,413
Gliukozė nevalgius, mmol/l, mediana [IQR]	5,94 [5,56; 6,60]	5,99 [5,34; 7,21]	5,94 [5,56; 6,55]	0,658
CRB, mg/l, mediana [IQR]	2,00 [1,30; 4,00]	3,00 [1,40; 5,00]	1,99 [1,30; 4,00]	0,398
Kreatininas serume, μmol/l, mediana [IQR]	69 [63; 78]	72 [69; 79]	69 [63; 78]	0,057
Kreatininas šlapime, mmol/l, mediana [IQR]	10,52 [6,58; 14,65]	11,47 [6,14; 16,62]	9,92 [6,58; 14,64]	0,296
Albuminas šlapime, mg/l, mediana [IQR]	6,00 [4,00; 10,00]	9,00 [4,00; 15,00]	6,00 [4,00; 10,00]	0,038
Albumino/kreatinino santykis, mediana [IQR]	0,56 [0,39; 1,03]	0,75 [0,36; 1,62]	0,54 [0,40; 0,97]	0,272
GFG, ml/min/1,73m ² , mediana [IQR]	96,55 [86,53; 101,64]	99,21 [85,47; 102,68]	96,175 [87,14; 101,47]	0,373

MTL – mažo tankio lipoproteinai, DTL – didelio tankio lipoproteinai, CRB – C reaktyvusis baltymas, GFG – glomerulų filtracijos greitis, IQR – tarpkvartilinis režis, SN – standartinis nuokrypis

3.2.5.4. Metabolinio sindromo komponentų ir mirtinų arba nemirtinų didžiųjų kardiovaskulinių įvykių ryšys

Atliekant MetS komponentų analizę nustatyta, kad asmenys, kurie patyrė nemirtiną insultą ar infarktą, dažniau turėjo sumažėjusią DTL cholesterolio koncentraciją kaip vieną iš MetS komponentų ($p = 0,034$).

Analizuojant MetS komponentų skaičių ir skirtingus MetS komponentų derinius, statistiškai reikšmingų rezultatų nenustatyta (28 lentelė).

28 lentelė. Pacientų grupių, patyrusių kardiovaskulinę mirtį ir patyrusių nemirtiną miokardo infarktą arba insultą, metabolinio sindromo komponentai, jų deriniai ir jų pasiskirstymas

Charakteristika	Iš viso (n = 177)	KV mirtis (n = 22)	Nemirtinas įvykis (n = 155)	p
MetS (liemens apimtis), n (proc.) taip ne	164 (92,7) 13 (7,3)	22 (100,0) 0 (0,0)	142 (91,6) 13 (8,4)	0,223
MetS (trigliceridai), n (proc.) taip ne	136 (76,8) 41 (23,2)	16 (72,7) 6 (27,3)	120 (77,4) 35 (22,6)	0,792
MetS (DTL), n (proc.) taip ne	120 (67,8) 57 (32,2)	11 (50,0) 11 (50,0)	109 (70,3) 46 (29,7)	0,034
MetS (arterinis kraujo spaudimas), n (proc.) taip ne	173 (97,7) 4 (2,3)	22 (100,0) 0 (0,0)	151 (97,4) 4 (2,6)	1,000
MetS (gliukozė), n (proc.) taip ne	129 (72,9) 48 (27,1)	16 (72,7) 6 (27,3)	113 (72,9) 42 (27,1)	1,000
MetS (komponentų skaičius), n (proc.) 5 4 3	55 (31,1) 81 (45,8) 41 (23,2)	5 (22,7) 11 (50,0) 6 (27,3)	50 (32,3) 70 (45,2) 35 (22,5)	0,598
MetS (LTDSG), n (proc.) taip ne	55 (31,1) 122 (68,9)	5 (22,7) 17 (77,3)	50 (32,3) 105 (67,2)	0,345
MetS (LTDS), n (proc.) taip ne	26 (14,7) 151 (85,3)	4 (18,2) 18 (81,8)	22 (14,2) 133 (85,8)	0,752
MetS (LTDG), n (proc.) taip ne	2 (1,1) 175 (98,9)	0 (0,0) 22 (100,0)	2 (1,3) 153 (98,7)	1,000

Charakteristika	Iš viso (n = 177)	KV mirtis (n = 22)	Nemirtinas įvykis (n = 155)	p
MetS (LTSG), n (proc.) taip ne	30 (16,9) 147 (83,1)	7 (31,8) 15 (68,2)	23 (14,8) 132 (85,2)	0,077
MetS (LD SG), n (proc.) taip ne	14 (7,9) 163 (92,1)	0 (0,0) 22 (100,0)	14 (9,0) 141 (91,0)	0,698
MetS (TDSG), n (proc.) taip ne	9 (5,1) 168 (94,9)	0 (0,0) 22 (100,0)	9 (5,8) 146 (94,2)	0,607
MetS (LTD), n (proc.) taip ne	0 (0,0) 177 (100,0)	0 (0,0) 22 (100,0)	0 (0,0) 155 (100,0)	–
MetS (LTS), n (proc.) taip ne	9 (5,1) 168 (94,9)	0 (0,0) 22 (100,0)	8 (5,2) 147 (94,8)	1,000
MetS (LDS), n (proc.) taip ne	12 (6,8) 165 (93,2)	0 (0,0) 22 (100,0)	11 (7,1) 144 (92,9)	1,000
MetS (TDS), n (proc.) taip ne	1 (0,6) 176 (99,4)	0 (0,0) 22 (100,0)	1 (0,6) 154 (99,4)	1,000
MetS (LTG), n (proc.) taip ne	2 (1,1) 175 (98,9)	0 (0,0) 22 (100,0)	2 (1,3) 153 (98,7)	1,000
MetS (LDG), n (proc.) taip ne	0 (0,0) 177 (100,0)	0 (0,0) 22 (100,0)	0 (0,0) 155 (100,0)	–
MetS (TDG), n (proc.) taip ne	0 (0,0) 177 (100,0)	0 (0,0) 22 (100,0)	0 (0,0) 155 (100,0)	–
MetS (LSG), n (proc.) taip ne	14 (7,9) 163 (92,1)	4 (18,2) 18 (81,8)	10 (6,5) 145 (93,5)	0,089
MetS (TSG), n (proc.) taip ne	2 (1,1) 175 (98,9)	0 (0,0) 22 (100,0)	2 (1,3) 153 (98,7)	1,000
MetS (DSG), n (proc.) taip ne	1 (0,6) 176 (99,4)	0 (0,0) 22 (100,0)	1 (0,6) 154 (99,4)	1,000

DTL – didelio tankio lipoproteinai, L – padidėjusi liemens apimtis, T – padidėjusi trigliceridų koncentracija, D – padidėjęs DTL cholesterolio lygis, S – aukštas arterinis kraujospaudimas, G – padidėjusi gliukozės koncentracija

3.2.6. Miokardo infarktą ir insultą patyrusių asmenų palyginimas

Asmenų, patyrusių miokardo infarktą, grupę sudarė 41 (26,45 proc.) tiriamieji, o asmenų, patyrusių insultą, – 114 (73,55 proc.) tiriamųjų.

3.2.6.1. Tradicinių širdies ir kraujagyslių rizikos veiksnių ir miokardo infarkto arba insulto ryšys

Atlikus asmenų, patyrusių miokardo infarktą, ir asmenų, patyrusių insultą, tradicinių KV rizikos veiksnių analizę nustatyta, kad asmenys, patyrę miokardo infarktą, buvo jaunesni (51 [IQR 48–54] vs. 54 [IQR 50–59], $p = 0,006$), didesnio svorio ($96,2 \pm 15,73$ vs. $90,7 \pm 15,96$, $p = 0,047$) bei turėjo mažesnę pulsą (36 [IQR 32–47] vs. 44 [IQR 35–50], $p = 0,017$). Asmenys, patyrę infarktą, dažniau rūkė ar buvo metę rūkyti nei patyrę insultą ($p < 0,001$) (29 lentelė).

29 lentelė. Pacientų grupių, patyrusių miokardo infarktą ir patyrusių insultą, tradiciniai rizikos veiksniai ir jų pasiskirstymas

Charakteristika	Iš viso (n = 155)	Infarktas (n = 41)	Insultas (n = 114)	p
Amžius, metai, mediana [IQR]	53 [50; 58]	51 [48; 54]	54 [50; 59]	0,006
Svoris, kg, vidurkis $\pm$ SN	92,3 $\pm$ 16,04	96,2 $\pm$ 15,73	90,7 $\pm$ 15,96	0,047
KMI, kg/m ² , vidurkis $\pm$ SN	31,85 $\pm$ 4,349	31,88 $\pm$ 4,440	31,84 $\pm$ 4,331	0,958
Liemens apimtis, cm, vidurkis $\pm$ SN	106,3 $\pm$ 11,17	107,8 $\pm$ 12,03	105,7 $\pm$ 10,80	0,279
Sistolinis arterinis kraujo spaudimas, mmHg, mediana [IQR]	138 [130; 150]	137 [130; 156]	138 [130; 149]	0,877
Diastolinis arterinis kraujo spaudimas, mmHg, mediana [IQR]	84 [79; 93]	87,5 [81; 96]	84 [78; 91]	0,082
Pulsinis spaudimas, mmHg, mediana [IQR]	41 [34; 50]	36 [32; 47]	44 [35; 50]	0,017
Pulsas, k/min, mediana [IQR]	67 [61; 74]	67 [59; 77]	66 [61; 74]	0,621

Charakteristika	Iš viso (n = 155)	Infarktas (n = 41)	Insultas (n = 114)	p
Rūkymas, n (proc.)				<0,001
≥10 cigarečių/d.	29 (18,7)	16 (39,0)	13 (11,4)	
<10 cigarečių/d.	23 (14,8)	8 (19,5)	15 (13,2)	
metė	11 (7,1)	5 (12,2)	6 (5,2)	
nerūko	92 (59,4)	12 (29,3)	80 (70,2)	
AH, n (proc.)				1,000
taip	146 (94,2)	39 (95,1)	107 (93,9)	
ne	9 (5,8)	2 (4,9)	7 (6,1)	
Cukrinis diabetas, n (proc.)				0,800
taip	41 (26,5)	12 (29,3)	29 (25,4)	
ne	114 (73,5)	29 (70,7)	85 (74,6)	
Dislipidemija, n (proc.)				–
taip	155 (100,0)	41 (100,0)	114 (100,0)	
ne	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Mikroalbuminurija, n (proc.)				–
taip	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
ne	155 (100,0)	41 (100,0)	114 (100,0)	
Šeiminė anamnezė, n (proc.)				0,127
taip	48 (31,0)	18 (43,9)	30 (26,3)	
ne	107 (69,0)	23 (56,1)	81 (73,7)	

KMI – kūno masės indeksas, AH – arterinė hipertenzija, IQR – tarpkvartilinis rėžis, SN – standartinis nuokrypis

3.2.6.2. Arterinių rodiklių ir miokardo infarkto arba insulto ryšys

Arterinių parametrų analizė lyginant grupę asmenų, patyrusių miokardo infarktą, su grupe asmenų, patyrusių insultą, nustatyta, kad asmenys, patyrę insultą, turėjo statistiškai reikšmingai didesnę AIxHR75 reikšmę (26 [IQR 19–31] vs. 21,5 [IQR 16–26], $p = 0,003$) (30 lentelė).

30 lentelė. Pacientų grupių, patyrusių miokardo infarktą ir patyrusių insultą, arteriniai rodikliai ir jų pasiskirstymas

Charakteristika	Iš viso (n = 155)	Infarktas (n = 41)	Insultas (n = 114)	p
rPBG, m/s, vidurkis±SN	9,25±1,336	9,48±1,282	9,15±1,351	0,158
aPBG, m/s, mediana [IQR]	8,4 [7,6; 9,7]	8,9 [7,7; 9,8]	8,4 [7,5; 9,6]	0,291

Charakteristika	Iš viso (n = 155)	Infarktas (n = 41)	Insultas (n = 114)	p
Bendrosios miego arterijos standumas, mediana [IQR]	4,05 [3,20; 5,05]	4,08 [3,00; 5,20]	4,05 [3,25; 5,00]	0,900
AIxHR75, proc., mediana [IQR]	24 [18; 30]	21,5 [16; 26]	26 [19; 31]	0,003
CAVI, mediana [IQR]	7,9 [6,9; 8,8]	7,95 [6,3; 8,5]	7,9 [6,9; 9,1]	0,554
IMS, μm , vidurkis $\pm$ SN	681,78 $\pm$ 104,184	695,26 $\pm$ 128,373	676,38 $\pm$ 92,878	0,368
KŽI, mediana [IQR]	1,07 [1,02; 1,12]	1,09 [1,02; 1,14]	1,07 [1,02; 1,11]	0,325
TSD, mm, mediana [IQR]	0,13 [0,08; 0,21]	0,13 [0,08; 0,22]	0,12 [0,07; 0,20]	0,348
TSD, proc., mediana [IQR]	2,86 [1,64; 4,82]	3,15 [1,77; 4,94]	2,84 [1,61; 4,62]	0,624

rPBG – radialinis pulsinės bangos greitis, aPBG – aortos pulsinės bangos greitis, AIxHR75 – širdies susitraukimų dažniui 75 k./min. koreguotas aortos augmentacijos indeksas, CAVI – širdies ir kulkšnies kraujagyslinis indeksas, IMS – bendrosios miego arterijos intimos ir medijos storis, KŽI – kulkšnies ir žasto indeksas, TSD – tėkmės sąlygota dilatacija, IQR – tarpkvartilinis rėžis, SN – standartinis nuokrypis

3.2.6.3. Laboratorinių rodiklių ir miokardo infarkto arba insulto ryšys

Lyginant grupes asmenų, patyrusių miokardo infarktą, ir asmenų, patyrusių insultą, nustatyta, kad asmenys, patyrę infarktą, turėjo didesnę kreatinino koncentraciją serume (74 [IQR 65–81] vs. 68 [IQR 62–73], $p = 0,002$), didesnę kreatinino koncentraciją šlapime (11,831 [IQR 7,500–15,384] vs. 9,211 [IQR 6,185–13,960], $p = 0,022$) ir greitesnę glomerulų filtraciją (98,42 [IQR 92,58–102,68] vs. 95,58 [IQR 85,32–100,54], $p = 0,042$) bei mažesnę DTL cholesterolio koncentraciją (1,04 [IQR 0,87–1,22] vs. 1,13 [IQR 0,95–1,27], $p = 0,049$) (31 lentelė).

31 lentelė. Pacientų grupių, patyrusių miokardo infarktą ir patyrusių insultą, laboratoriniai rodikliai ir jų pasiskirstymas

Charakteristika	Iš viso (n = 155)	Infarktas (n = 41)	Insultas (n = 114)	p
Bendras cholesterolis, mmol/l, mediana [IQR]	6,50 [5,61; 7,40]	6,71 [5,55; 7,47]	6,47 [5,61; 7,37]	0,712

Charakteristika	Iš viso (n = 155)	Infarktas (n = 41)	Insultas (n = 114)	p
MTL cholesterolis, mmol/l, vidurkis±SN	4,19±1,274	4,19±1,182	4,19±1,315	0,970
DTL cholesterolis, mmol/l, mediana [IQR]	1,11 [0,93; 1,26]	1,04 [0,87; 1,22]	1,13 [0,95; 1,27]	0,049
Trigliceridai, mmol/l, mediana [IQR]	2,18 [1,65; 2,91]	2,37 [1,83; 3,06]	2,07 [1,51; 2,81]	0,045
Gliukožė nevalgius, mmol/l, mediana [IQR]	5,93 [5,56; 6,53]	6,20 [5,71; 6,94]	5,86 [5,50; 6,49]	0,108
CRB, mg/l, mediana [IQR]	2,00 [1,30; 3,60]	2,40 [1,60; 4,50]	1,99 [1,12; 3,60]	0,195
Kreatininas serume, µmol/l, mediana [IQR]	69 [63; 78]	74 [65; 81]	68 [62; 73]	0,002
Kreatininas šlapime, mmol/l, mediana [IQR]	10,25 [6,58; 14,36]	11,83 [7,50; 15,38]	9,21 [6,18; 13,96]	0,022
Albuminas šlapime, mg/l, mediana [IQR]	6,00 [4,00; 10,00]	7,50 [4,00; 11,00]	5,00 [4,00; 9,00]	0,224
Albumino/kreati nino santykis, mediana [IQR]	0,54 [0,39; 1,01]	0,52 [0,35; 0,92]	0,54 [0,42; 1,05]	0,363
GFG, ml/min/1,73m ² , mediana [IQR]	96,32 [87,14; 101,30]	98,42 [92,58; 102,68]	95,58 [85,32; 100,54]	0,042

MTL – mažo tankio lipoproteinai, DTL – didelio tankio lipoproteinai, CRB – C reaktyvusis baltymas, GFG – glomerulų filtracijos greitis, IQR – tarpkvartilinis rėžis, SN – standartinis nuokrypis

3.2.6.4. Metabolinio sindromo komponentų ir miokardo infarkto arba insulto ryšys

Atliekant MetS komponentų analizę nustatyta, kad asmenys, kuriems vienas iš MetS komponentų buvo padidėjusi TG koncentracija, statistiškai reikšmingai dažniau patyrė miokardo infarktą nei insultą ($p = 0,035$).

Analizuojant MetS komponentų skaičių ir skirtingus MetS komponentų derinius statistiškai reikšmingų skirtumų nenustatyta (32 lentelė).

32 lentelė. Pacientų grupių, patyrusių miokardo infarktą ir patyrusių insultą, metabolinio sindromo komponentai, jų deriniai ir jų pasiskirstymas

Charakteristika	Iš viso (n = 155)	Infarktas (n = 41)	Insultas (n = 114)	p
MetS (liemens apimtis), n (proc.)				0,198
taip	142 (91,6)	35 (85,4)	107 (93,9)	
ne	13 (8,4)	6 (14,6)	7 (6,1)	
MetS (trigliceridai), n (proc.)				0,035
taip	119 (76,8)	36 (87,8)	83 (72,8)	
ne	36 (23,2)	5 (12,2)	31 (27,2)	
MetS (DTL), n (proc.)				0,569
taip	108 (69,7)	26 (63,4)	82 (71,9)	
ne	47 (30,3)	15 (36,6)	32 (28,1)	
MetS (arterinis kraujo spaudimas), n (proc.)				1,000
taip	151 (97,4)	40 (97,6)	111 (97,4)	
ne	4 (2,6)	1 (2,4)	3 (2,6)	
MetS (gliukozė), n (proc.)				0,177
taip	111 (71,6)	32 (78,0)	79 (69,3)	
ne	44 (28,4)	9 (22,0)	35 (30,7)	
MetS (komponentų skaičius), n (proc.)				0,505
5	51 (32,9)	16 (39,0)	35 (30,7)	
4	68 (43,9)	17 (41,5)	51 (44,7)	
3	36 (23,5)	8 (19,5)	28 (24,6)	
MetS (LTDSG), n (proc.)				0,354
taip	53 (34,2)	18 (43,9)	35 (30,7)	
ne	102 (65,8)	23 (56,1)	79 (69,3)	
MetS (LTDS), n (proc.)				0,085
taip	23 (14,8)	3 (7,3)	20 (17,5)	
ne	132 (85,2)	38 (92,7)	94 (82,5)	

Charakteristika	Iš viso (n = 155)	Infarktas (n = 41)	Insultas (n = 114)	p
MetS (LTDG), n (proc.) taip ne	2 (1,3) 153 (98,7)	0 (0,0) 41 (100,0)	2 (1,8) 112 (98,2)	1,000
MetS (LTSG), n (proc.) taip ne	25 (16,1) 130 (83,9)	10 (24,4) 31 (75,6)	15 (13,2) 99 (86,8)	0,227
MetS (LD SG), n (proc.) taip ne	13 (8,4) 142 (91,6)	3 (6,5) 38 (93,5)	10 (8,7) 104 (91,3)	0,759
MetS (TD SG), n (proc.) taip ne	9 (5,6) 152 (94,4)	4 (7,3) 42 (92,7)	5 (4,4) 110 (95,6)	0,277
MetS (LTD), n (proc.) taip ne	0 (0,0) 155 (100,0)	0 (0,0) 41 (100,0)	0 (0,0) 114 (100,0)	–
MetS (LTS), n (proc.) taip ne	8 (5,2) 147 (94,8)	3 (7,3) 38 (92,7)	5 (4,4) 109 (95,6)	0,690
MetS (LDS), n (proc.) taip ne	12 (7,7) 143 (92,3)	2 (4,9) 39 (95,1)	10 (8,7) 104 (91,3)	0,511
MetS (TDS), n (proc.) taip ne	1 (0,6) 154 (99,4)	1 (2,4) 40 (97,6)	0 (0,0) 114 (100,0)	0,286
MetS (LTG), n (proc.) taip ne	2 (1,3) 153 (98,7)	1 (2,4) 40 (97,6)	1 (0,9) 113 (99,1)	0,491
MetS (LDG), n (proc.) taip ne	0 (0,0) 155 (100,0)	0 (0,0) 41 (100,0)	0 (0,0) 114 (100,0)	–
MetS (TDG), n (proc.) taip ne	0 (0,0) 155 (100,0)	0 (0,0) 41 (100,0)	0 (0,0) 114 (100,0)	–
MetS (LSG), n (proc.) taip ne	10 (6,5) 145 (93,5)	0 (0,0) 41 (100,0)	10 (8,8) 104 (91,2)	0,064
MetS (TSG), n (proc.) taip ne	2 (1,3) 153 (98,7)	1 (2,4) 40 (97,6)	1 (0,9) 113 (99,1)	0,491

Charakteristika	Iš viso (n = 155)	Infarktas (n = 41)	Insultas (n = 114)	P
MetS (DSG), n (proc.) taip ne	1 (0,6) 154 (99,4)	0 (0,0) 41 (100,0)	1 (0,9) 113 (99,1)	1,000

DTL – didelio tankio lipoproteinai, L – padidėjusi liemens apimtis, T – padidėjusi trigliceridų koncentracija, D – padidėjęs DTL cholesterolio lygis, S – aukštas arterinis kraujo spaudimas, G – padidėjusi gliukozės koncentracija

3.3. Metabolinio sindromo komponentų derinių ryšys su arterijų pažeida

3.3.1. Metabolinio sindromo komponentų ir itin pažeistų arterijų ryšys: koreliacinė analizė

Papildomai analizuoti pogrupiai asmenų, turinčių itin pažeistas arterijas pagal skirtingus arterinius rodiklius. 95-oji procentilė buvo naudojama kaip slenkstinė vertė tų arterinių rodiklių, kurių padidėjimas rodo arterijų pažeidą, o 5-oji procentilė tų arterinių rodiklių, kurių sumažėjimas yra susijęs su arterijų pažeida. Iš viso buvo išskirti 7 tokie pogrupiai su šiais kiekvieno arterinio rodiklio slenkstiniais dydžiais:

- aPBG > 11,6 m/s
- Bendrosios miego arterijos standumas > 7,5
- AIxHR75 > 39 proc.
- CAVI > 10,2
- KŽI < 0,92
- TSD < 0,25 proc.
- Bendrosios miego arterijos IMS > 1001,4 μ m

Kiekviename pogrupyje buvo analizuojamas itin pažeistų arterijų ir skirtingų MetS komponentų derinių ryšys (33 lentelė) taikant Spirmeno ranginės koreliacijos koeficientą. Analizė parodė, kad yra statistiškai reikšmingos, bet silpnos sąsajos tarp dalyvių, turinčių visus penkis MetS komponentus (LTDSG), ir aPBG ($p < 0,001$), bendrosios miego arterijos standumo ($p = 0,014$), KŽI ($p = 0,014$) bei TSD ($p = 0,025$). Taip pat nustatyta, kad 4 iš 5 galimų keturių MetS komponentų derinių turėjo statistiškai reikšmingą ryšį su itin pažeistomis arterijomis: LTDS ir aPBG ($p = 0,002$), LTDS ir CAVI ($p = 0,048$), LTSG ir CAVI ($p = 0,002$) bei TDSG ir TSD ($p = 0,010$).

Vertinant trijų MetS komponentų derinius, tik 2 iš 10 galimų turėjo ryšį su itin pažeistomis arterijomis: TDS ir bendrosios miego arterijos IMS ($p = 0,044$) bei TSG ir TSD ($p = 0,027$).

33 lentelė. Metabolinio sindromo komponentų derinių ryšys su itin pažeistomis arterijomis, apibrėžtomis kaip arterinio rodiklio reikšmė už 95 percentilės ribų

	aPBG	BMA standumas	AIxHR75	CAVI	KŽI	TSD	IMS
LTD SG	r = 0,056 p < 0,001	r = 0,035 p = 0,011	r < 0,001 p = 0,595	r < 0,001 p = 0,446	r = 0,035 p = 0,012	r < 0,001 p = 0,025	r < 0,001 p = 0,582
LTD S	r < 0,001 p = 0,003	r < 0,001 p = 0,216	r < 0,001 p = 0,617	r < 0,001 p = 0,043	r = 0,023 p = 0,088	r < 0,001 p = 0,922	r = 0,003 p = 0,835
LTD G	r < 0,001 p = 0,120	r < 0,001 p = 0,988	r < 0,001 p = 0,981	r < 0,001 p = 0,677	r < 0,001 p = 0,834	r < 0,001 p = 0,666	r < 0,001 p = 0,291
LTD SG	r = 0,028 p = 0,045	r < 0,001 p = 0,538	r = 0,027 p = 0,053	r = 0,044 p = 0,001	r < 0,001 p = 0,472	r < 0,001 p = 0,783	r = 0,024 p = 0,082
LTD SG	r < 0,001 p = 0,315	r = 0,019 p = 0,174	r < 0,001 p = 0,477	r = 0,009 p = 0,536	r = 0,007 p = 0,587	r = 0,005 p = 0,724	r = 0,021 p = 0,126
TSD SG	r < 0,001 p = 0,189	r < 0,001 p = 0,186	r < 0,001 p = 0,834	r = 0,004 p = 0,778	r < 0,001 p = 0,372	r = 0,038 p = 0,005	r < 0,001 p = 0,950
LTD	r < 0,001 p = 0,128	r < 0,001 p = 0,895	r < 0,001 p = 0,918	r < 0,001 p = 0,140	r < 0,001 p = 0,165	r = 0,019 p = 0,169	r < 0,001 p = 0,126
LTD S	r < 0,001 p = 0,124	r < 0,001 p = 0,121	r = 0,011 p = 0,404	r = 0,026 p = 0,057	r < 0,001 p = 0,188	r = 0,022 p = 0,116	r < 0,001 p = 0,318
LTD S	r < 0,001 p = 0,263	r = 0,002 p = 0,871	r < 0,001 p = 0,454	r < 0,001 p = 0,341	r < 0,001 p = 0,183	r < 0,001 p = 0,520	r = 0,002 p = 0,891
TSD	r < 0,001 p = 0,089	r < 0,001 p = 0,088	r = 0,011 p = 0,408	r < 0,001 p = 0,313	r < 0,001 p = 0,381	r < 0,001 p = 0,705	r = 0,028 p = 0,044

	aPBG	BMA standumas	AIxHR75	CAVI	KŽI	TSD	IMS
LTG	r < 0,001 p = 0,993	r < 0,001 p = 0,305	r = 0,015 p = 0,287	r < 0,001 p = 0,321	r < 0,001 p = 0,350	r < 0,001 p = 0,951	r < 0,001 p = 0,303
LDG	r < 0,001 p = 0,243	r = 0,009 p = 0,523	r < 0,001 p = 0,247	r < 0,001 p = 0,258	r < 0,001 p = 0,287	r = 0,010 p = 0,472	r < 0,001 p = 0,240
TDG	r < 0,001 p = 0,306	r < 0,001 p = 0,305	r < 0,001 p = 0,310	r < 0,001 p = 0,321	r = 0,018 p = 0,191	r < 0,001 p = 0,319	r < 0,001 p = 0,303
LSG	r = 0,007 p = 0,596	r = 0,005 p = 0,740	r < 0,001 p = 0,977	r < 0,001 p = 0,458	r < 0,001 p = 0,222	r < 0,001 p = 0,913	r < 0,001 p = 0,693
TSG	r < 0,001 p = 0,601	r < 0,001 p = 0,119	r < 0,001 p = 0,981	r = 0,023 p = 0,088	r < 0,001 p = 0,442	r = 0,030 p = 0,027	r < 0,001 p = 0,291
DSG	r < 0,001 p = 0,169	r < 0,001 p = 0,168	r < 0,001 p = 0,557	r < 0,001 p = 0,589	r < 0,001 p = 0,676	r = 0,014 p = 0,303	r < 0,001 p = 0,167

aPBG – aortos pulsinės bangos greitis, BMA – bendroji miego arterija, AIxHR75 – širdies susitraukimų dažniui 75 k./min. koreguotas aortos augmentacijos indeksas, CAVI – širdies ir kulkšnies kraujagyslinis indeksas, KŽI – kulkšnies ir žasto indeksas, TSD – tėkmės sąlygota dilatacija, IMS – bendrosios miego arterijos intimos ir medijos storis, L – padidėjusi liemens apimtis, T – padidėjusi trigliceridų koncentracija, D – padidėjęs DTL cholesterolio lygis, S – aukštas arterinis kraujo spaudimas, G – padidėjusi gliukozės koncentracija

3.3.2. Metabolinio sindromo komponentų ir ryškiai pažeistų arterijų ryšys: koreliacinė analizė

Tuo pačiu metodu buvo įvertinti MetS komponentų derinių ryšiai su ryškiai pažeistomis arterijomis, kurios buvo apibrėžtos pagal arterinių rodiklių vertes, viršijančias 75-ąją procentilę arba mažesnes nei 25-oji procentilė. Buvo nustatyti šie slenkstiniai dydžiai:

- $aPBG > 9,4 \text{ m/s}$
- Bendrosios miego arterijos standumas $> 5,15$
- $AIxHR75 > 30 \text{ proc.}$
- $CAVI > 8,6$
- $K\check{Z}I < 1,03$
- $TSD < 1,35 \text{ proc.}$
- Bendrosios miego arterijos IMS $> 894,6 \text{ }\mu\text{m}$

Atlikta analizė parodė, kad iš visų galimų MetS komponentų derinių labiausiai išsiskyrė LDG ir LSG, turintys sąsają su 4 arteriniais rodikliais bei LTDSG, LTDG, LTSG, TDSG, LTS, turintys sąsają su 3 arteriniais rodikliais. Iš viso buvo nustatytos 43 statistiškai reikšmingos sąsajos iš 128 galimų MetS komponentų derinių ir arterinių rodiklių derinių (34 lentelė).

34 lentelė. Metabolinio sindromo komponentų derinių ryšys su ryškiai pažeistomis arterijomis, apibrėžtomis kaip arterinio rodiklio reikšmė už 75 procentilės ribų

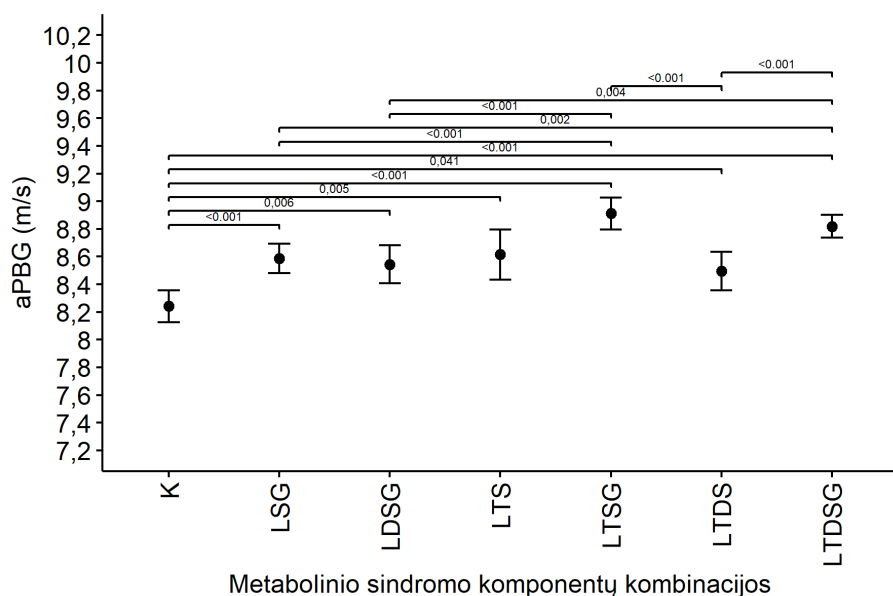
	aPBG	BMA standumas	AIxHR75	CAVI	KŽI	TSD	IMS
LTDSG	r = 0,082 p < 0,001	r = 0,066 p < 0,001	r = -0,001 p = 0,958	r = 0,008 p = 0,570	r = 0,043 p = 0,002	r = -0,016 p = 0,244	r = 0,023 p = 0,088
LTDS	r = -0,042 p = 0,002	r = -0,014 p = 0,302	r = 0,041 p = 0,003	r = -0,012 p = 0,400	r = 0,001 p = 0,933	r = 0,002 p = 0,888	r = -0,017 p = 0,224
LTDG	r = -0,042 p = 0,002	r = -0,010 p = 0,448	r = -0,022 p = 0,110	r = -0,037 p = 0,007	r = -0,011 p = 0,435	r = -0,004 p = 0,749	r = -0,029 p = 0,034
LTSG	r = 0,060 p < 0,001	r = -0,030 p = 0,027	r = -0,018 p = 0,196	r = 0,035 p = 0,010	r = 0,017 p = 0,203	r = 0,001 p = 0,955	r = 0,023 p = 0,093
LDSG	r = 0,011 p = 0,439	r = 0,024 p = 0,084	r = 0,015 p = 0,267	r = -0,008 p = 0,540	r = 0,026 p = 0,060	r = -0,014 p = 0,318	r = 0,044 p = 0,002
TDSG	r = -0,047 p = 0,001	r = -0,030 p = 0,029	r = -0,024 p = 0,081	r = 0,001 p = 0,945	r = -0,018 p = 0,184	r = 0,022 p = 0,110	r = -0,029 p = 0,035
LTD	r = -0,042 p = 0,002	r = -0,014 p = 0,322	r = -0,005 p = 0,737	r = -0,022 p = 0,117	r = 0,010 p = 0,455	r < 0,001 p = 0,998	r = -0,014 p = 0,299
LTS	r = -0,032 p = 0,020	r = -0,050 p < 0,001	r = -0,032 p = 0,021	r = 0,015 p = 0,277	r = -0,009 p = 0,518	r = 0,019 p = 0,157	r = 0,004 p = 0,779
LDS	r = -0,040 p = 0,004	r < 0,001 p = 0,985	r = 0,001 p = 0,943	r = -0,027 p = 0,049	r = -0,009 p = 0,502	r = -0,024 p = 0,082	r = 0,003 p = 0,820
TDS	r = -0,032 p = 0,018	r = -0,033 p = 0,018	r = -0,012 p = 0,397	r = -0,013 p = 0,338	r = -0,015 p = 0,260	r = 0,014 p = 0,308	r = 0,006 p = 0,686

	aPBG	BMA standumas	AIxHR75	CAVI	KŽI	TSD	IMS
LTG	r = -0,021 p = 0,130	r = -0,035 p = 0,011	r < 0,001 p = 0,993	r = -0,013 p = 0,362	r = -0,021 p = 0,127	r = -0,014 p = 0,301	r = -0,021 p = 0,122
LDG	r = -0,027 p = 0,045	r = 0,010 p = 0,463	r = -0,015 p = 0,260	r = -0,014 p = 0,320	r = -0,028 p = 0,044	r = 0,022 p = 0,112	r = -0,028 p = 0,042
TDG	r = -0,035 p = 0,011	r = -0,014 p = 0,318	r = -0,028 p = 0,039	r = -0,020 p = 0,150	r = -0,014 p = 0,314	r = 0,014 p = 0,300	r = -0,021 p = 0,122
LSG	r = -0,008 p = 0,551	r = 0,028 p = 0,038	r = 0,030 p = 0,031	r = 0,006 p = 0,669	r = -0,051 p < 0,001	r = 0,003 p = 0,808	r = -0,027 p = 0,046
TSG	r = -0,025 p = 0,074	r = -0,053 p < 0,001	r = -0,011 p = 0,411	r = 0,010 p = 0,454	r = -0,014 p = 0,298	r = 0,020 p = 0,136	r = -0,029 p = 0,034
DSG	r = -0,026 p = 0,060	r = -0,031 p = 0,023	r = -0,021 p = 0,125	r = -0,008 p = 0,552	r = 0,001 p = 0,967	r = 0,011 p = 0,439	r < 0,001 p = 0,992

aPBG – aortos pulsinės bangos greitis, BMA – bendroji miego arterija, AIxHR75 – širdies susitraukimų dažniui 75 k./min. koreguotas aortos augmentacijos indeksas, CAVI – širdies ir kulkšnies kraujagyslinis indeksas, KŽI – kulkšnies ir žasto indeksas, TSD – tėkmės sąlygota dilatacija, IMS – bendrosios miego arterijos intimos ir medijos storis, L – padidėjusi liemens apimtis, T – padidėjusi trigliceridų koncentracija, D – padidėjęs DTL cholesterolio lygis, S – aukštas arterinis kraujo spaudimas, G – padidėjusi gliukozės koncentracija

3.3.3. Specifinių metabolinio sindromo komponentų derinių poveikis arterijų standumui: vienfaktorinė analizė

Analizuojant įvairius MetS komponentų derinius pagal aPBG, pakoregavus pagal amžių, lytį, ne DTL cholesterolio koncentraciją, rūkymą ir cukrinį diabetą, nustatyta statistiškai reikšmingų skirtumų tarp mažo paplitimo grupių (sudariusių <5 proc. tiriamųjų) ir visų kitų komponentų derinių. Tiriamieji, turėję bet kurį dažnesnį komponentų derinį, pasižymėjo reikšmingai didesniu aPBG, palyginti su tais, kurie turėjo bet kurį mažo paplitimo MetS komponentų derinį ($p < 0,05$) (11 pav.).

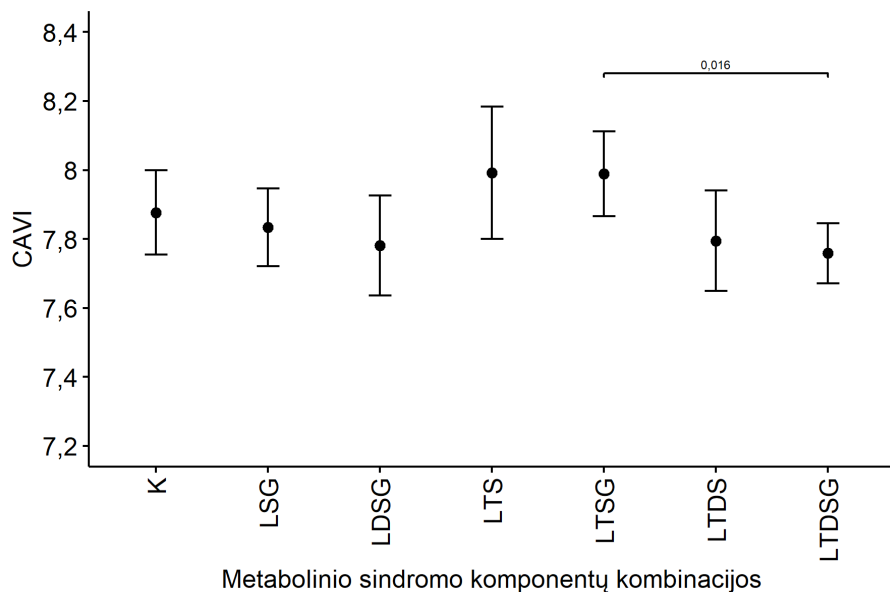


11 pav. Arterinės pulsinės bangos greičio palyginimas tarp skirtingų metabolinio sindromo komponentų derinių, koreguota pagal amžių, lytį, ne DTL cholesterolį, rūkymą bei cukrinį diabetą. K – mažo dažnio derinių grupė (<5 proc. populiacijos), L – padidėjusi liemens apimtis, T – padidėjusi trigliceridų koncentracija, D – padidėjusi DTL koncentracija, S – aukštas arterinis kraujo spaudimas, G – padidėjęs gliukozės lygis

12 pav. Arterinės pulsinės bangos greičio palyginimas tarp skirtingų metabolinio sindromo komponentų derinių vyrams ir moterims atskirai, koreguota pagal amžių, lytį, ne DTL cholesterolį, rūkymą bei cukrinį diabetą. K – mažo dažnio derinių grupė (<5 proc. populiacijos), L – padidėjusi liemens apimtis, T – padidėjusi trigliceridų koncentracija, D – padidėjusi DTL koncentracija, S – aukštas arterinis kraujo spaudimas, G – padidėjęs gliukozės lygis

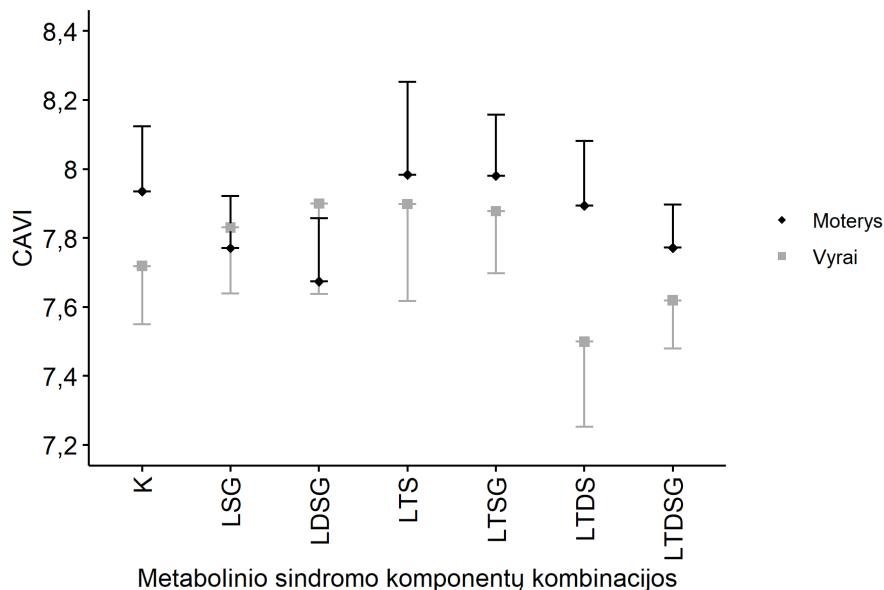
12 pav. Arterinės pulsinės bangos greičio palyginimas tarp skirtingų metabolinio sindromo komponentų derinių vyrams ir moterims atskirai, koreguota pagal amžių, lytį, ne DTL cholesterolį, rūkymą bei cukrinį diabetą. K – mažo dažnio derinių grupė (<5 proc. populiacijos), L – padidėjusi liemens apimtis, T – padidėjusi trigliceridų koncentracija, D – padidėjusi DTL koncentracija, S – aukštas arterinis kraujo spaudimas, G – padidėjęs gliukozės lygis

Atliekant panašią analizę, siekiant nustatyti CAVI ir skirtingų MetS komponentų derinių ryšį, buvo nustatytas vienintelis statistiškai reikšmingas skirtumas tarp LTSG ir LTDSG grupių. Dalyviai, priklausę LTSG grupei, turėjo reikšmingai didesnę CAVI reikšmę nei tie, kurie priklausė LTDSG grupei (7,99 vs. 7,76, $p = 0,016$) (13 pav.).



13 pav. Širdies ir kulkšnies kraujagyslinio indekso palyginimas tarp skirtingų metabolinio sindromo komponentų derinių, koreguota pagal amžių, lytį, ne DTL cholesterolį, rūkymą bei cukrinį diabetą. K – mažo dažnio derinių grupė (<5 proc. populiacijos), L – padidėjusi liemens apimtis, T – padidėjusi trigliceridų koncentracija, D – padidėjusi DTL koncentracija, S – aukštas arterinis kraujo spaudimas, G – padidėjęs gliukozės lygis

Analizuojant CAVI ir MetS komponentų derinių ryšį atskirai vyrų ir moterų grupėse, statistiškai reikšmingų skirtumų nenustatyta ($p > 0,05$) (14 pav.).



14 pav. Širdies ir kulkšnies kraujagyslinio indekso palyginimas tarp skirtingų metabolinio sindromo komponentų derinių vyrams ir moterims atskirai, koreguota pagal amžių, lytį, ne DTL cholesterolį, rūkymą bei cukrinį diabetą. K – mažo dažnio derinių grupė (<5 proc. populiacijos), L – padidėjusi liemens apimtis, T – padidėjusi trigliceridų koncentracija, D – padidėjusi DTL koncentracija, S – aukštas arterinis kraujo spaudimas, G – padidėjęs gliukozės lygis

3.3.4. Metabolinio sindromo komponentų ir itin pažeistų arterijų ryšys: logistinės regresijos analizė

Siekiant įvertinti įvairių MetS komponentų derinių ir itin pažeistų arterijų (apibrėžtų kaip aPBG, viršijantis 95-ąją procentilę [$>11,3$ m/s]) ryšį, buvo taikytas logistinės regresijos modelis, įtraukiant amžių, lytį, ne DTL cholesterolį, rūkymą ir cukrinį diabetą kaip samplaikos kintamuosius. Įvairūs MetS komponentų deriniai buvo lyginami su mažo paplitimo derinių grupe (<5 proc. tiriamųjų). Tiriamieji su LTSG ($\text{ŠS} = 2,351$; 95 % PI: 1,346–4,293; $p = 0,004$) ir LTDSG ($\text{ŠS} = 2,201$; 95 % PI: 1,334–3,854; $p = 0,003$), turėjo daugiau nei du kartus didesnę tikimybę priklausyti tiriamųjų su itin pažeistomis arterijomis grupei, palyginti su mažo paplitimo MetS komponentų derinių grupėmis (35 lentelė).

35 lentelė. Specifiniai metabolinio sindromo komponentų deriniai kaip itin pažeistas arterijas (aPBG > 11.3 m/s) lemiantys veiksniai, koreguota pagal amžių, lytį, ne DTL cholesterolį, rūkymą bei cukrinį diabetą

	Paplitimas populiacijoje	Paplitimas itin pažeistų arterijų grupėje	ŠS	95 % PI	p
Amžius			1,086	1,054 – 1,122	<0,001
Vyriškoji lytis			1,010	0,661 – 1,539	0,965
Rūkymas			0,757	0,527 – 1,064	0,119
Ne DTL cholesterolis			1,047	0,948 – 1,539	0,360
Cukrinis Diabetas			1,795	1,353 – 2,368	<0,001
LSG	17,1	18,3	1,671	0,962 – 3,038	0,078
LD SG	9,4	7,6	1,213	0,620 – 2,395	0,573
LTS	5,1	3,0	1,283	0,514 – 2,947	0,570
LTSG	13,4	17,5	2,351	1,346 – 4,293	0,004
LT DG	9,8	4,6	0,884	0,406 – 1,867	0,749
LTSDG	31,2	42,6	2,201	1,334 – 3,854	0,003

DTL – didelio tankio lipoproteinų, L – padidėjusi liemens apimtis, T – padidėjusi trigliceridų koncentracija, D – padidėjusi DTL koncentracija, S – aukštas arterinis kraujo spaudimas, G – padidėjęs gliukozės lygis

Buvo atlikta panaši analizė, skirta įvertinti įvairių MetS komponentų derinių ryšį su itin pažeistomis arterijomis, apibrėžtomis kaip CAVI, viršijančiu 95-ąją procentilę (>10,2). Analizės rezultatai parodė, kad dalyviai, priklausantys LTS (ŠS = 2,096; 95 % PI: 1,120–3,846; p = 0,018) ir LTSG (ŠS = 1,673; 95 % PI: 1,037– 2,750; p = 0,038) grupėms, turėjo statistiškai reikšmingai didesnes tikimybes turėti itin pažeistas arterijas pagal CAVI vertinimą, palyginti su mažo paplitimo grupėmis (36 lentelė).

36 lentelė. Specifiniai metabolinio sindromo komponentų deriniai kaip itin pažeistas arterijas (CAVI > 10.2) lemiantys veiksniai, koreguota pagal amžių, lytį, ne DTL cholesterolį, rūkymą bei cukrinį diabetą

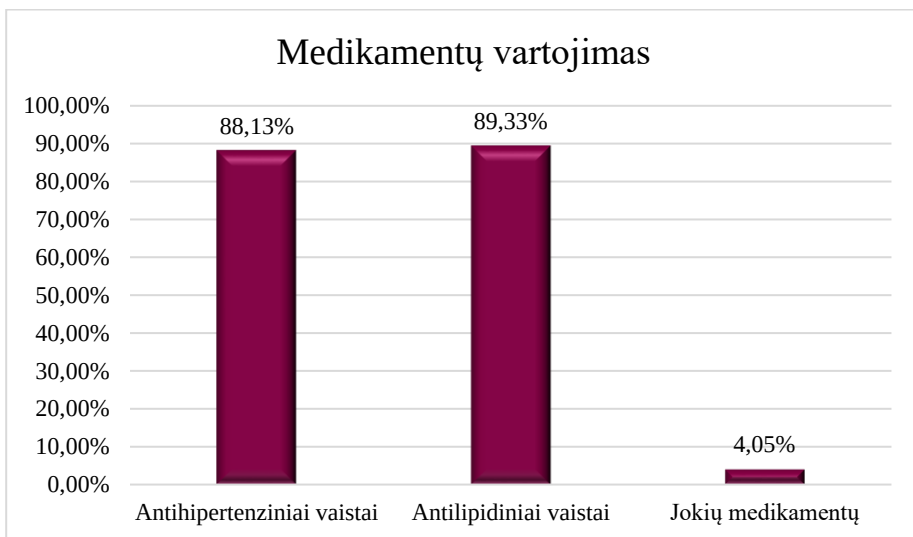
	Paplitimas populiacijoje	Paplitimas itin pažeistų arterijų grupėje	ŠS	95 % PI	p
Amžius			1,137	1,100 – 1,176	<0,001
Vyriškoji lytis			5,083	3,340 – 7,793	<0,001
Rūkymas			1,586	1,187 – 2,108	0,002
Ne DTL cholesterolis			1,108	1,001 – 1,222	0,044
Cukrinis Diabetas			1,694	1,242 – 2,289	<0,001
LSG	17,1	15,3	1,125	0,677 – 1,890	0,652
LDSG	9,4	10,5	1,483	0,839 – 2,612	0,172
LTS	5,1	7,7	2,096	1,120 – 3,846	0,018
LTSG	13,4	20,2	1,673	1,037 – 2,750	0,038
LTDG	9,8	6,0	0,898	0,459 – 1,693	0,744
LTSDG	31,2	29,0	1,072	0,686 – 1,717	0,766

DTL – didelio tankio lipoproteinų, L – padidėjusi liemens apimtis, T – padidėjusi trigliceridų koncentracija, D – padidėjusi DTL koncentracija, S – aukštas arterinis kraujo spaudimas, G – padidėjęs gliukozės lygis

3.4. PAKARTOTINIŲ VIZITŲ IR MEDIKAMENTINIO GYDYMO ANALIZĖS DUOMENYS

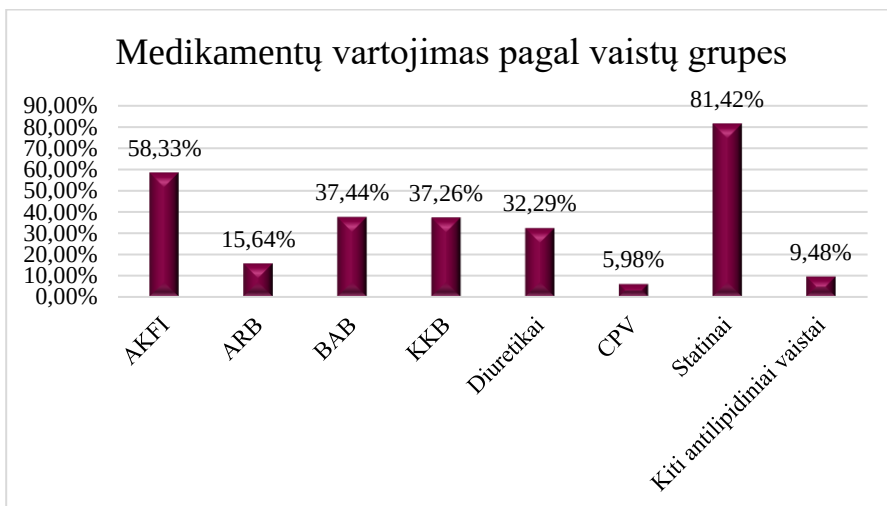
3.4.1. Medikamentinis gydymas

Iš 5 307 nagrinėtų pacientų, 1 087 (20,48 proc.) pacientai buvo atvykę pakartotinai pagal LitHiR prevencinę programą. Surinkti šių pacientų duomenys apie antihipertenzinių bei antilipidinių vaistų vartojimą (15 pav.). Išanalizavus medikamentų vartojimą nustatyta, kad iš 1 087 tiriamųjų antihipertenzinius vaistus vartojo 958 asmenys (88,13 proc.), antilipidinius vaistus vartojo 971 asmuo (89,33 proc.). Tik nedidelė dalis tiriamųjų – 44 asmenys (4,05 proc.) – nevartojo jokių medikamentų.



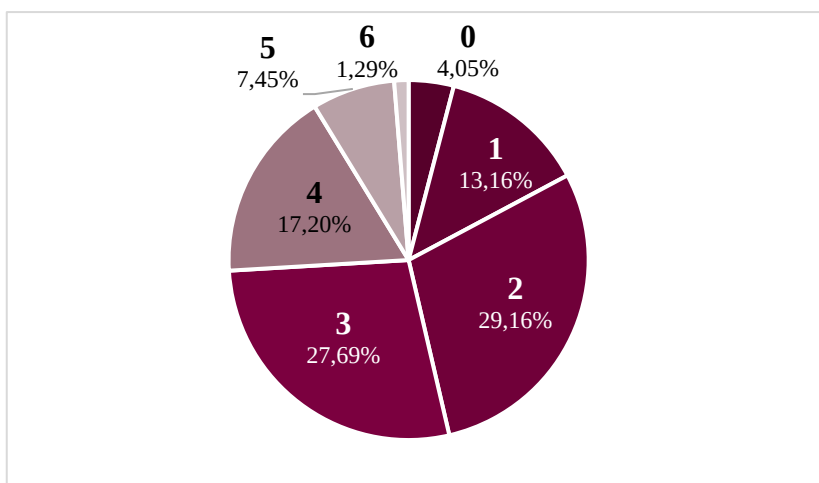
15 pav. Antihipertenzinių ir antilipidinių medikamentų vartojimas

Iš visų 1 087 pacientų 634 (58,33 proc.) pacientai vartojo angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorius (AKFI), 170 (15,64 proc.) pacientų – angiotenzino receptorių blokatorius (ARB), 407 (37,44 proc.) pacientai – beta adrenoblokatorius (BAB), 405 (37,26 proc.) – KKB, 351 (32,29 proc.) pacientas – diuretikus, 65 (5,98 proc.) pacientai – centrinio poveikio antihipertenzinius vaistus (CPV), 885 (81,42 proc.) – statinus ir 103 (9,48 proc.) – kitus antilipidinius vaistus (fibratus, cholesterolio absorbcijos inhibitorių ezetimibą arba 2–4 gramai per parą omega-3-rūgščių etilo esterių) (16 pav.).



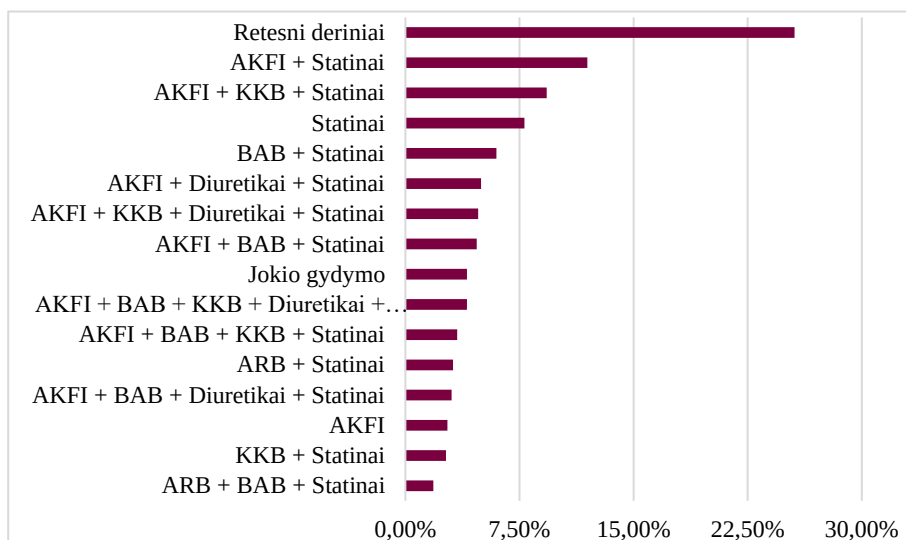
16 pav. Medikamentų vartojimas pagal vaistų grupes (AKFI – angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai, ARB – angiotenzino receptorių blokatoriai, BAB – beta adrenoblokatoriai, KKB – kalcio kanalo blokatoriai, CPV – centrinio poveikio antihipertenziniai vaistai)

Dauguma tiriamųjų, 82,80 proc. ($n = 900$), vienu metu vartojo daugiau nei vieną medikamentą. 317 (29,16 proc.) pacientų vienu metu vartojo du medikamentus, 301 (27,69 proc.) pacientas – tris medikamentus, 187 (17,20 proc.) pacientai – keturis medikamentus, 81 (7,45 proc.) pacientas – penkis medikamentus ir 14 (1,29 proc.) pacientų – šešis medikamentus (17 pav.).



17 pav. Vartojamų medikamentų skaičius

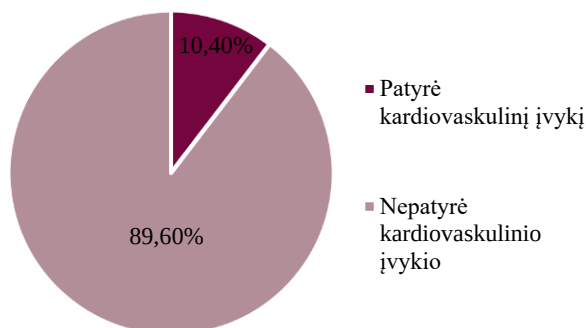
Nagrinėjant vartojamų vaistų derinius, nustatyta, kad dažniausiai – 130 (11,96 proc.) pacientų vartojo AKFI bei statinus. Tik viename iš visų derinių, kuriuos vartojo bent 20 pacientų, nebuvo įtraukta statinų. Bendras pacientų, vartojančių retesnius vaistų derinius (mažiau nei 20 pacientų), skaičius siekė 278 (25,57 proc.) (18 pav.).



18 pav. Vaistų derinių vartojimas (AKFI – angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai, ARB – angiotenzino receptorių blokatoriai, BAB – beta adrenoblokatoriai, KKB – kalcio kanalo blokatoriai, CPV – centrinio poveikio antihipertenziniai vaistai)

3.4.2. Taikyto medikamentinio gydymo ryšys su arteriniais žymenimis ir kardiovaskuliniais įvykiais

Iš analizuotų 1 087 pacientų 113 (10,40 proc.) patyrė KV įvykį (19 pav.).



19 pav. Pacientų, atvykusių pakartotiniam vizitui, pasiskirstymas pagal kardiovaskulinį įvykį

Analizuojant kraujagyslių standumo žymenų, gydymo bei KV įvykio rizikos ryšį, buvo nustatyti keli statistiškai reikšmingi veiksniai.

3.4.2.1. Aortos pulsinės bangos greitis

Siekiant įvertinti aPBG pokyčio laikui bėgant ir taikyto medikamentinio gydymo ryšį, sudarytas modelis, įtraukiant amžių, lytį, sistolinį bei diastolinį AKS, rūkymą, cukrinį diabetą ir pradinę aPBG reikšmę kaip samplaikos kintamuosius. Nustatyta, kad gydymas KKB reikšmingai sumažino aPBG vidutiniškai 0,164 m/s, o tai atitinka 0,118 SN ($p < 0,001$) (37 lentelė).

37 lentelė. Aortos pulsinės bangos greičio pokyčio laikui bėgant ir gydymo ryšys

Kintamasis	Efektas	95 % PI	p
Stebėjimo laikas (metai)	0,245	0,228 – 0,263	<0,001
AKFI	-0,037	-0,117 – 0,045	0,367
ARB	-0,020	-0,127 – 0,084	0,727
BAB	0,035	-0,034 – 0,102	0,307
KKB	-0,118	-0,185 – -0,051	<0,001
Diuretikai	-0,026	-0,097 – 0,047	0,494
Statinai	-0,014	-0,097 – 0,070	0,727
CPV	0,009	-0,121 – 0,146	0,909
Amžius (metai)	-0,001	-0,007 – 0,004	0,642
Vyriškoji lytis	0,028	0,027 – 0,028	<0,001
Sistolinis AKS (SN = 14,041)	0,143	0,098 – 0,188	<0,001
Diastolinis AKS (SN = 9,792)	0,048	0,004 – 0,093	0,035
Rūkymas	0,032	0,031 – 0,032	<0,001
Cukrinis diabetas	0,010	0,009 – 0,011	<0,001
Pradinis aPBG (SN = 1,392)	0,820	0,819 – 0,820	<0,001

AKFI – angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai, ARB – angiotenzino receptorių blokatoriai, BAB – beta adrenoblokatoriai, KKB – kalcio kanalo blokatoriai, CPV – centrinio poveikio antihipertenziniai vaistai, aPBG – aortos pulsinės bangos greitis, AKS – arterinis arterinis kraujo spaudimas, SN – standartinis nuokrypis

Vertinant aPBG pokyčio, taikyto medikamentinio gydymo bei KV įvykio rizikos ryšį, nustatyta, kad su gydymu susijęs aPBG reikšmės pokytis statistiškai reikšmingos įtakos KV įvykiams neturėjo ($p > 0,05$) (38 lentelė).

38 lentelė. Aortos pulsinės bangos greičio pokyčio laikui bėgant, gydymo ir kardiovaskulinio įvykio rizikos ryšys

Kintamasis	HR	95 % PI	p
AKFI	1,295	0,706 – 2,410	0,423
ARB	1,329	0,652 – 2,651	0,423
BAB	1,388	0,946 – 2,041	0,092

Kintamasis	HR	95 % PI	p
KKB	0,846	0,538 – 1,294	0,450
Diuretikai	0,745	0,471 – 1,169	0,202
Statinai	1,313	0,762 – 2,339	0,353
CPV	1,686	0,810 – 3,336	0,145
Amžius (metai)	1,103	1,047 – 1,163	<0,001
Vyriškoji lytis	2,205	1,171 – 4,145	0,016
Sistolinis AKS (SN = 14,041)	0,880	0,632 – 1,218	0,444
Diastolinis AKS (SN = 9,792)	0,809	0,614 – 1,081	0,142
Rūkymas	1,171	0,737 – 1,830	0,488
Cukrinis diabetas	1,222	0,747 – 1,924	0,394
Pradinis aPBG (SN = 1,392)	0,620	0,310 – 1,339	0,207
Pradinis CAVI (SN = 1,278)	1,114	0,915 – 1,350	0,266
Pradinis IMS (SN = 98,243)	1,054	0,863 – 1,284	0,588
Pradinis BMA standumas (SN = 1,666)	0,829	0,649 – 1,048	0,119
Pradinis KŽI (SN = 0,087)	0,820	0,683 – 0,985	0,034
aPBG pokytis (SN = 1,392)	1,568	0,547 – 3,913	0,344
aPBG pokyčio šlaitas (SN = 1,392)	1,002	0,905 – 1,097	0,966

AKFI – angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai, ARB – angiotenzino receptorių blokatoriai, BAB – beta adrenoblokatoriai, KKB – kalcio kanalo blokatoriai, CPV – centrinio poveikio antihipertenziniai vaistai, aPBG – aortos pulsinės bangos greitis, CAVI – širdies ir kulkšnies kraujagyslinis indeksas, IMS – bendrosios miego arterijos intimos ir medijos storis, BMA – bendroji miego arterija, KŽI – kulkšnies ir žasto indeksas, AKS – arterinis arterinis kraujo spaudimas, SN – standartinis nuokrypis

3.4.2.2. Širdies ir kulkšnies kraujagyslinis indeksas

CAVI pokyčio laikui bėgant ir taikyto medikamentinio gydymo ryšiui įvertinti sudarytas modelis, įtraukiant amžių, lytį, sistolinį bei diastolinį AKS, rūkymą, cukrinį diabetą ir pradinę CAVI reikšmę kaip kovariantes. Nustatyta, kad gydymas KKB reikšmingai sumažino CAVI vidutiniškai 0,115, o tai atitinka 0,090 SN ($p = 0,021$) (39 lentelė).

39 lentelė. Širdies ir kulkšnies kraujagyslinio indekso pokyčio laikui bėgant ir gydymo ryšys

Kintamasis	Efektas	95 % PI	p
Stebėjimo laikas (metai)	0,226	0,164 – 0,259	<0,001
AKFI	-0,074	-0,161 – 0,013	0,095
ARB	-0,079	-0,191 – 0,034	0,174
BAB	-0,043	-0,116 – 0,033	0,257
KKB	-0,090	-0,168 – -0,014	0,021
Diuretikai	0,014	-0,068 – 0,093	0,746
Statinai	0,057	-0,036 – 0,152	0,229
CPV	0,070	-0,082 – 0,226	0,363

Kintamasis	Efektas	95 % PI	p
Amžius (metai)	0,001	-0,006 – 0,008	0,743
Vyriškoji lytis	0,029	-0,018 – 0,073	0,445
Sistolinis AKS (SN = 14,041)	0,065	0,014 – 0,114	0,013
Diastolinis AKS (SN = 9,792)	0,044	-0,005 – 0,093	0,083
Rūkymas	0,051	0,013 – 0,099	<0,001
Cukrinis diabetas	0,070	0,038 – 0,102	<0,001
Pradinis CAVI (SN = 1,278)	0,764	0,743 – 0,776	<0,001

AKFI – angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai, ARB – angiotenzino receptorių blokatoriai, BAB – beta adrenoblokatoriai, KKB – kalcio kanalo blokatoriai, CPV – centrinio poveikio antihipertenziniai vaistai, CAVI – širdies ir kulkšnies kraujagyslinis indeksas, AKS – arterinis kraujo spaudimas, SN – standartinis nuokrypis

Vertinant CAVI pokyčio, taikyto medikamentinio gydymo bei KV įvykio rizikos ryšį nustatyta, kad su gydymu susijęs CAVI reikšmės pokytis statistiškai reikšmingos įtakos KV įvykiams neturėjo ($p > 0,05$) (40 lentelė).

40 lentelė. Širdies ir kulkšnies kraujagyslinio indekso pokyčio laikui bėgant, gydymo ir kardiovaskulinio įvykio rizikos ryšys

Kintamasis	HR	95 % PI	p
AKFI	1,352	0,731 – 2,567	0,347
ARB	1,398	0,682 – 2,789	0,343
BAB	1,468	0,981 – 2,165	0,060
KKB	0,837	0,539 – 1,298	0,424
Diuretikai	0,736	0,462 – 1,146	0,186
Statinai	1,260	0,722 – 2,293	0,429
CPV	1,569	0,736 – 3,092	0,223
Amžius (metai)	1,100	1,043 – 1,160	<0,001
Vyriškoji lytis	2,183	1,146 – 4,218	0,019
Sistolinis AKS (SD = 14,041)	0,922	0,688 – 1,228	0,589
Diastolinis AKS (SD = 9,792)	0,803	0,604 – 1,069	0,141
Rūkymas	1,133	0,712 – 1,783	0,583
Cukrinis diabetas	1,189	0,720 – 1,887	0,474
Pradinis aPBG (SN = 1,392)	0,851	0,678 – 1,063	0,159
Pradinis CAVI (SN = 1,278)	0,832	0,418 – 1,680	0,620
Pradinis IMS (SN = 98,243)	1,060	0,870 – 1,289	0,557
Pradinis BMA standumas (SN = 1,666)	0,836	0,655 – 1,052	0,141
Pradinis KŽI (SN = 0,087)	0,816	0,680 – 0,979	0,029
CAVI pokytis (SN = 1,278)	1,577	0,577 – 4,253	0,384
CAVI pokyčio šlaitas (SN = 1,278)	1,009	0,817 – 1,190	0,892

AKFI – angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai, ARB – angiotenzino receptorių blokatoriai, BAB – beta adrenoblokatoriai, KKB – kalcio kanalo blokatoriai, CPV – centrinio poveikio antihipertenziniai vaistai, aPBG – aortos pulsinės bangos greitis, CAVI – širdies ir kulkšnies kraujagyslinis indeksas, IMS – bendrosios miego arterijos intimos ir medijos storis, BMA – bendroji miego arterija, KŽI – kulkšnies ir žasto indeksas, AKS – arterinis kraujo spaudimas, SN – standartinis nuokrypis

3.4.2.3. Bendrosios miego arterijos intimos ir medijos storis

Siekiant įvertinti bendrosios miego arterijos IMS pokyčio laikui bėgant ir taikyto medikamentinio gydymo sąsają, sudarytas modelis, įtraukiant amžių, lytį, sistolinę bei diastolinę AKS, rūkymą, cukrinį diabetą ir pradinę bendrosios miego arterijos IMS reikšmę kaip samplaikos kintamuosius. Gauti rezultatai parodė, kad taikytas medikamentinis gydymas statistiškai reikšmingo poveikio bendrosios miego arterijos IMS reikšmei neturėjo ($p > 0,05$) (41 lentelė).

41 lentelė. Bendrosios miego arterijos intimos ir medijos storio pokyčio laikui bėgant ir gydymo ryšys

Kintamasis	Efektas	95 % PI	p
Stebėjimo laikas (metai)	0,146	0,107 – 0,202	<0,001
AKFI	0,020	-0,029 – 0,073	0,426
ARB	0,051	-0,016 – 0,117	0,127
BAB	-0,031	-0,075 – 0,012	0,153
KKB	-0,023	-0,066 – 0,022	0,310
Diuretikai	-0,017	-0,063 – 0,029	0,470
Statinai	-0,048	-0,098 – 0,003	0,067
CPV	-0,027	-0,110 – 0,054	0,510
Amžius (metai)	0,002	-0,004 – 0,008	0,464
Vyriškoji lytis	0,002	-0,055 – 0,067	0,934
Sistolinis AKS (SN = 14,041)	0,018	-0,009 – 0,048	0,187
Diastolinis AKS (SN = 9,792)	-0,007	-0,032 – 0,018	0,592
Rūkymas	0,011	-0,033 – 0,054	0,581
Cukrinis diabetas	0,040	-0,007 – 0,087	0,092
Pradinis IMS (SN = 98,243)	0,922	0,902 – 0,949	<0,001

AKFI – angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai, ARB – angiotenzino receptorių blokatoriai, BAB – beta adrenoblokatoriai, KKB – kalcio kanalo blokatoriai, CPV – centrinio poveikio antihipertenziniai vaistai, IMS – bendrosios miego arterijos intimos ir medijos storis, AKS – arterinis kraujo spaudimas, SN – standartinis nuokrypis

Vertinant bendrosios miego arterijos IMS pokyčio, taikyto medikamentinio gydymo bei KV įvykio rizikos ryšį nustatyta, kad su gydymu susijęs bendrosios miego arterijos IMS reikšmės pokytis statistiškai reikšmingos įtakos KV įvykiams neturėjo ($p > 0,05$) (42 lentelė).

42 lentelė. Bendrosios miego arterijos intimos ir medijos storio pokyčio laikui bėgant, gydymo ir kardiovaskulinio įvykio rizikos ryšys

Kintamasis	HR	95 % PI	p
AKFI	1,319	0,717 – 2,528	0,399
ARB	1,382	0,677 – 2,808	0,367
BAB	1,414	0,949 – 2,084	0,088
KKB	0,788	0,516 – 1,187	0,259
Diuretikai	0,736	0,470 – 1,144	0,176
Statinai	1,294	0,761 – 2,304	0,367
CPV	1,682	0,813 – 3,320	0,149
Amžius (metai)	1,105	1,049 – 1,167	<0,001
Vyriškoji lytis	2,261	1,199 – 4,380	0,010
Sistolinis AKS (SN = 14,041)	0,950	0,707 – 1,259	0,730
Diastolinis AKS (SN = 9,792)	0,819	0,618 – 1,093	0,170
Rūkymas	1,180	0,741 – 1,843	0,458
Cukrinis diabetas	1,251	0,771 – 1,961	0,350
Pradinis aPBG (SN = 1,392)	0,873	0,695 – 1,083	0,238
Pradinis CAVI (SN = 1,278)	1,119	0,924 – 1,348	0,244
Pradinis IMS (SN = 98,243)	1,183	0,686 – 1,933	0,470
Pradinis BMA standumas (SN = 1,666)	0,839	0,659 – 1,055	0,142
Pradinis KŽI (SN = 0,087)	0,829	0,694 – 0,996	0,045
IMS pokytis (SN = 98,243)	0,861	0,506 – 1,513	0,569
IMS pokyčio šlaitas (SN = 98,243)	1,063	0,266 – 3,396	0,856

AKFI – angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai, ARB – angiotenzino receptorių blokatoriai, BAB – beta adrenoblokatoriai, KKB – kalcio kanalo blokatoriai, CPV – centrinio poveikio antihipertenziniai vaistai, aPBG – aortos pulsinės bangos greitis, CAVI – širdies ir kulkšnies kraujagyslinis indeksas, IMS – bendrosios miego arterijos intimos ir medijos storis, BMA – bendroji miego arterija, KŽI – kulkšnies ir žasto indeksas, AKS – arterinis kraujo spaudimas, SN – standartinis nuokrypis

3.4.2.4. Bendrosios miego arterijos standumas

Bendrosios miego arterijos standumo pokyčio laikui bėgant ir taikyto medikamentinio gydymo ryšiui įvertinti sudarytas modelis, įtraukiant amžių, lytį, sistolinį bei diastolinį AKS, rūkymą, cukrinį diabetą ir pradinę BMS standumo reikšmę kaip samplaikos kintamuosius. Gauti rezultatai parodė, kad taikytas medikamentinis gydymas statistiškai reikšmingo poveikio BMS standumo reikšmei neturėjo ($p > 0,05$) (43 lentelė).

43 lentelė. Bendrosios miego arterijos standumo pokyčio laikui bėgant ir gydymo ryšys

Kintamasis	Efektas	95 % PI	p
Stebėjimo laikas (metai)	0,087	0,059 – 0,116	<0,001
AKFI	-0,015	-0,058 – 0,028	0,500
ARB	-0,047	-0,106 – 0,011	0,104
BAB	0,025	-0,012 – 0,061	0,187
KKB	-0,013	-0,049 – 0,025	0,502
Diuretikai	0,027	-0,012 – 0,067	0,173
Statinai	-0,008	-0,052 – 0,037	0,731
CPV	-0,033	-0,108 – 0,041	0,387
Amžius (metai)	<0,000	-0,004 – 0,005	0,987
Vyriškoji lytis	-0,027	-0,075 – 0,023	0,266
Sistolinis AKS (SN = 14,041)	0,102	0,076 – 0,125	<0,001
Diastolinis AKS (SN = 9,792)	-0,116	-0,141 – -0,091	<0,001
Rūkymas	0,020	-0,009 – 0,055	0,198
Cukrinis diabetas	-0,011	-0,046 – 0,031	0,450
Pradinis BMA standumas (SN = 1,666)	0,914	0,894 – 0,931	<0,001

AKFI – angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai, ARB – angiotenzino receptorių blokatoriai, BAB – beta adrenoblokatoriai, KKB – kalcio kanalo blokatoriai, CPV – centrinio poveikio antihipertenziniai vaistai, BMA – bendroji miego arterija, AKS – arterinis kraujo spaudimas, SN – standartinis nuokrypis

Vertinant BMS standumo pokyčio, taikyto medikamentinio gydymo bei KV įvykio rizikos ryšį nustatyta, kad su gydymu susijęs BMS reikšmės pokytis reikšmingai mažino KV įvykio riziką ($p < 0,001$) (44 lentelė).

44 lentelė. Bendrosios miego arterijos standumo pokyčio laikui bėgant, gydymo ir kardiovaskulinio įvykio rizikos ryšys

Kintamasis	HR	95 % PI	p
AKFI	1,301	0,706 – 2,433	0,421
ARB	1,283	0,631 – 2,541	0,478
BAB	1,472	1,002 – 2,149	0,051
KKB	0,747	0,488 – 1,125	0,166
Diuretikai	0,753	0,475 – 1,186	0,224
Statinai	1,331	0,773 – 2,357	0,322
CPV	1,551	0,741 – 3,051	0,229
Amžius (metai)	1,118	1,060 – 1,181	<0,001
Vyriškoji lytis	2,022	1,070 – 3,883	0,029
Sistolinis AKS (SN = 14,041)	1,048	0,786 – 1,398	0,744
Diastolinis AKS (SN = 9,792)	0,745	0,565 – 0,995	0,046
Rūkymas	1,208	0,759 – 1,908	0,412
Cukrinis diabetas	1,274	0,784 – 2,015	0,318
Pradinis aPBG (SN = 1,392)	0,870	0,691 – 1,087	0,217

Kintamasis	HR	95 % PI	p
Pradinis CAVI (SN = 1,278)	1,115	0,920 – 1,341	0,268
Pradinis IMS (SN = 98,243)	1,060	0,871 – 1,289	0,565
Pradinis BMA standumas (SN = 1,666)	1,257	0,930 – 1,662	0,126
Pradinis KŽI (SN = 0,087)	0,844	0,705 – 1,012	0,067
BMA standumo pokytis (SN = 1,666)	0,471	0,323 – 0,686	<0,001
BMA standumo pokyčio šlaitas (SN = 1,666)	0,973	0,835 – 1,124	0,817

AKFI – angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai, ARB – angiotenzino receptorių blokatoriai, BAB – beta adrenoblokatoriai, KKB – kalcio kanalo blokatoriai, CPV – centrinio poveikio antihipertenziniai vaistai, aPBG – aortos pulsinės bangos greitis, CAVI – širdies ir kulkšnies kraujagyslinis indeksas, IMS – bendrosios miego arterijos intimos ir medijos storis, BMA – bendroji miego arterija, KŽI – kulkšnies ir žasto indeksas, AKS – arterinis kraujo spaudimas, SN – standartinis nuokrypis

3.4.2.5. Kulkšnies ir žasto indeksas

KŽI pokyčio laikui bėgant ir taikyto medikamentinio gydymo ryšiui įvertinti sudarytas modelis, įtraukiant amžių, lytį, sistolinį bei diastolinį AKS, rūkymą, cukrinį diabetą ir pradinę KŽI reikšmę kaip samplaikos kintamuosius. Gauti rezultatai parodė, kad gydymas statinais reikšmingai didino KŽI reikšmę vidutiniškai 0,007, o tai atitinka 0,086 SN ($p = 0,014$) (45 lentelė).

45 lentelė. Kulkšnies ir žasto indekso pokyčio laikui bėgant ir gydymo ryšys

Kintamasis	Efektas	95 % PI	p
Stebėjimo laikas (metai)	0,124	0,100 – 0,148	<0,001
AKFI	-0,037	-0,106 – 0,027	0,298
ARB	-0,022	-0,114 – 0,067	0,632
BAB	-0,039	-0,099 – 0,020	0,181
KKB	-0,028	-0,086 – 0,030	0,343
Diuretikai	0,030	-0,032 – 0,092	0,356
Statina	0,086	0,016 – 0,158	0,014
CPV	-0,084	-0,202 – 0,033	0,161
Amžius (metai)	-0,001	-0,006 – 0,003	0,556
Vyriškoji lytis	0,111	0,111 – 0,112	<0,001
Sistolinis AKS (SN = 14,041)	-0,004	-0,040 – 0,030	0,851
Diastolinis AKS (SN = 9,792)	0,019	-0,012 – 0,057	0,280
Rūkymas	0,007	0,006 – 0,007	<0,001
Cukrinis diabetas	-0,026	-0,027 – -0,026	<0,001
Pradinis KŽI (SN = 0,087)	0,813	0,812 – 0,813	<0,001

AKFI – angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai, ARB – angiotenzino receptorių blokatoriai, BAB – beta adrenoblokatoriai, KKB – kalcio kanalo blokatoriai, CPV – centrinio poveikio antihipertenziniai vaistai, KŽI – kulkšnies ir žasto indeksas, AKS – arterinis kraujo spaudimas, SN – standartinis nuokrypis

Vertinant KŽI pokyčio, taikyto medikamentinio gydymo bei KV įvykio rizikos ryšį nustatyta, kad su gydymu susijęs KŽI reikšmės pokytis statistiškai reikšmingos įtakos KV įvykiams neturėjo ($p > 0,05$) (46 lentelė).

46 lentelė. Kulkšnies ir žasto indekso pokyčio laikui bėgant, gydymo ir kardiovaskulinio įvykio rizikos ryšys

Kintamasis	HR	95 % PI	p
AKFI	1,312	0,724 – 2,468	0,395
ARB	1,337	0,662 – 2,667	0,406
BAB	1,465	0,992 – 2,153	0,056
KKB	0,794	0,524 – 1,198	0,276
Diuretikai	0,739	0,470 – 1,145	0,183
Statinai	1,227	0,715 – 2,203	0,485
CPV	1,784	0,865 – 3,519	0,115
Amžius (metai)	1,103	1,046 – 1,166	<0,001
Vyriškoji lytis	2,012	1,053 – 3,866	0,033
Sistolinis AKS (SN = 14,041)	0,942	0,708 – 1,248	0,680
Diastolinis AKS (SN = 9,792)	0,821	0,625 – 1,082	0,169
Rūkymas	1,169	0,729 – 1,841	0,488
Cukrinis diabetas	1,249	0,770 – 1,960	0,342
Pradinis aPBG (SN = 1,392)	0,866	0,693 – 1,081	0,213
Pradinis CAVI (SN = 1,278)	1,117	0,921 – 1,349	0,254
Pradinis IMS (SN = 98,243)	1,054	0,864 – 1,279	0,588
Pradinis BMA standumas (SN = 1,666)	0,834	0,660 – 1,047	0,123
Pradinis KŽI (SN = 0,087)	0,608	0,417 – 0,890	0,012
KŽI pokytis (SN = 0,087)	1,598	0,961 – 2,544	0,068
KŽI pokyčio šlaitas (SN = 0,087)	0,666	0,176 – 1,315	0,367

AKFI – angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai, ARB – angiotenzino receptorių blokatoriai, BAB – beta adrenoblokatoriai, KKB – kalcio kanalo blokatoriai, CPV – centrinio poveikio antihipertenziniai vaistai, aPBG – aortos pulsinės bangos greitis, CAVI – širdies ir kulkšnies kraujagyslinis indeksas, IMS – bendrosios miego arterijos intimos ir medijos storis, BMA – bendroji miego arterija, KŽI – kulkšnies ir žasto indeksas, AKS – arterinis kraujospaudimas, SN – standartinis nuokrypis

4. REZULTATŲ APTARIMAS

4.1. Tradicinių kardiovaskulinių rizikos veiksnių reikšmė kardiovaskuliniams įvykiams išsivystyti

Atlikto tyrimo rezultatai atskleidė, kad tradiciniai KV rizikos veiksniai – dislipidemija, AH, cukrinis diabetas ir rūkymas – išlieka pagrindiniais KV įvykių prognozės rodikliais. Tai atitinka tiek nacionalinius duomenis, gautus iš LitHiR programos, tiek tarptautinių tyrimų rezultatus. Nors vis dažniau kalbama apie naujus prognostinius biožymenis, tradiciniai veiksniai vis dar turi reikšmingą vertę klinikinėje praktikoje.

Remiantis LitHiR programos duomenimis [13], dislipidemijos paplitimas tarp vidutinio amžiaus asmenų yra epideminio masto: maždaug 90 proc. vidutinio amžiaus LitHiR programoje dalyvavusių asmenų nustatyta dislipidemija. Dislipidemija buvo nustatyta visiems disertacijoje analizuotiems tiriamiesiems, todėl natūralu, kad ji pasirodė kaip stiprus KV įvykių rizikos veiksnys. Tai rodo, kad cholesterolio koncentracijos kontrolė ir profilaktika vis dar yra pagrindinis prevencinės kardiologijos tikslas.

Remiantis disertacijoje analizuotais rezultatais matyti, kad didesnė bendrojo cholesterolio koncentracija statistiškai reikšmingai skyrėsi tiek tarp asmenų, patyrusių bet kokią KV įvykį, ir jo nepatyrusių (6,36 [IQR 5,51–7,30] vs. 6,21 [IQR 5,40–7,12], $p = 0,008$), tiek tarp grupių, kurių asmenys patyrė KV mirtį ar nemirtiną KV įvykį (7,10 [IQR 6,22–7,98] vs. 6,35 [IQR 5,51–7,28], $p = 0,018$). Panašūs rezultatai gauti analizuojant visas cholesterolio frakcijas – jų disbalansas (atskirų frakcijų skirtumai) reikšmingai skiriasi patyrusių KV įvykį ir jo nepatyrusių, o tai dar labiau pabrėžia lipidų metabolizmo svarbą. Tai patvirtina ir ankstesni epidemiologiniai tyrimai, rodantys aiškų lipidų disbalanso ir padidėjusios KV rizikos ryšį [208, 209]. 2023 m. publikuotas kohortinis tyrimas parodė, kad lipidų koncentracijos variabilumas yra papildomas nepriklausomas rizikos veiksnys, susijęs su visų priežasčių mirtingumu ir miokardo infarkto rizika [210]. Kito tyrimo, apimančio atsitiktinių imčių kontroliuojamų tyrimų apie lipidus modifikuojančius vaistus analizę, rezultatai parodė, kad TG lygis koreliuoja su KV įvykiais, pabrėžiant cholesterolio frakcijų stebėsenos ir kontrolės svarbą prevencijoje [211].

Atliktoje analizėje rūkymas taip pat išsiskyrė kaip rizikos veiksnys, reikšmingai lėmęs KV įvykių išsivystymą. Gauti duomenys koreliuoja su metaanalizių rezultatais, rodančiais, kad rūkymas yra susijęs su reikšmingai didesne mirtingumu ir KV įvykių rizika tiek bendrojoje populiacijoje, tiek tarp

sergančiųjų cukriniu diabetu. Pavyzdžiui, Pan A. ir bendraautorių paskelbta metaanalizė parodė, kad aktyvus rūkymas yra susijęs su 55 proc. didesne bendrojo mirtingumo rizika ir 49 proc. didesne su ŠKL susijusio mirtingumo rizika tarp pacientų, sergančių cukriniu diabetu [212]. Kitas Af Geijerstam P. su bendraautoriais paskelbtas tyrimas parodė, kad rūkymas yra susijęs su daugiau nei dvigubai padidėjusia dėl visų priežasčių pacientų, sergančių 2 tipo cukriniu diabetu, mirtingumo rizika [213].

Arterinė hipertenzija, kaip vienas iš esminių KV įvykių riziką didinančių veiksnių, yra įvardijamas jau daugelį dešimtmečių. Atliktos analizės rezultatai papildė esamas žinias, nustatyta statistiškai reikšmingų skirtumų tarp grupių pagal diastolinį AKS patiriant didžiuosius KV įvykius. Tai rodo, kad hemodinaminiai pokyčiai turi įtakos KV įvykių vystymuisi. Tai sutampa su duomenimis, kad net izoliuota diastolinė hipertenzija padidina ŠKL riziką [214], o padidėjęs vidutinis AKS susijęs su padidėjusia KV rizika: Song Z. ir bendraautorių tyrimas parodė, kad asmenys, kurių VAS nuolat siekė 90–100 mmHg ribą, turėjo reikšmingai didesnę ŠKL riziką, palyginti su tais, kurių VAS buvo žemesnis [215].

Cukrinis diabetas – aiškus nepriklausomas rizikos veiksnys. Gauti rezultatai patvirtina, kad cukrinio diabeto paplitimas buvo gerokai didesnis tarp KV įvykių patyrusių asmenų. Rezultatai sutampa su literatūros duomenimis, kad cukrinis diabetas yra vienas iš stipriausių nepriklausomų aterosklerozinės širdies ligos rizikos veiksnių. Amerikos diabeto asociacijos 2024 m. gairėse nurodoma, kad pats diabetas yra nepriklausomas aterosklerotinės širdies rizikos veiksnys. Be to, tarp sergančiųjų diabetu visi pagrindiniai KV rizikos veiksniai, įskaitant hipertenziją ir hiperlipidemiją, yra dažnesni ir veikia sinergistiškai, dar labiau padidindami ŠKL riziką [216].

Rezultatai, parodę, kad CRB buvo pagrindinis prognostinis kintamasis išgyvenamumo medžio analizėje (bent jau vyrų), sutampa su ankstesniais tyrimais, rodančiais, kad uždegiminiai procesai vaidina svarbų vaidmenį vystantis subklinikiniais arterijų pažeidimams. Daugiau nei du dešimtmečius buvo plačiai diskutuojama apie uždegiminių procesų poveikį didėjančiai ŠKL rizikai bei su tuo susijusiu mirtingumu. Dideli perspektyvieji tyrimai parodė, kad nedaug padidėję baziniai CRB lygiai tariamai sveikiems asmenims koreliuoja su du kartus didesne būsimo miokardo infarkto rizika. Pažymėtina, kad CRB prognostinė vertė yra nepriklausoma nuo tradicinių rizikos veiksnių, ypač padidėjusios serumo cholesterolio koncentracijos [217, 218, 219]. Uždegiminiai procesai trikdo kraujagyslių sienelių stabilumą, standumą ir elastingumą, dėl to blogėja endotelio funkcija ir didėja arterijų standumas [220]. Šis tyrimas taip pat atskleidė ryšį tarp CRB lygio ir širdies bei kraujagyslių išgyvenamumo rodiklių. Tačiau bent jau tiems tiriamiesiems,

kurių CRB lygis buvo mažesnis nei 10 mg/l, aortos PBG išliko pagrindiniu KV mirčių prognozės rodikliu.

Taigi gauti rezultatai patvirtina, kad tradiciniai rizikos veiksniai tebėra kertiniai vertinant KV riziką. Be to, gauti rezultatai rodo tęstinumą tarp vietinių duomenų ir tarptautinių tyrimų, tuo leisdami padidinti gautų duomenų integraciją planuojant prevencines strategijas.

4.2. Arterinių rodiklių prognostinė vertė vertinant kardiovaskulinę riziką

Metabolinis sindromas yra pripažintas kaip reikšmingas rizikos veiksnys, susijęs su padidėjusiu mirtingumu, ypač mirčių nuo ŠKL [221]. Vertinant tai, kad MetS diagnozuojamas beveik trečdaliui pasaulio gyventojų [12, 13, 222], tampa itin svarbu nustatyti šios populiacijos specifinius ŠKL mirtingumo prognostinius rodiklius. Tarp kitų prediktorių subklinikinės arterijų pažeistos žymenys svarbūs vertinant ŠKL mirtingumo riziką tiek pacientų, sergančių širdies ligomis, tiek sveikų asmenų. Šių žymenų prognostinė vertė dažnai nepriklauso nuo tradicinių ŠKL rizikos veiksnių, tokių kaip AH ar cholesterolio koncentracijos lygiai [223, 224, 225].

Šio tyrimo rezultatai parodė, kad skirtingi arteriniai parametrai turi reikšmingą prognostinę vertę vertinant KV įvykių riziką. Buvo nustatyta statistiškai reikšmingų skirtumų tarp grupių, patyrusių miokardo infarktą, insultą ar KV mirtį, ir jų nepatyrusių asmenų, o kai kurie parametrai (ypač aPBG) pasirodė išskirtinai svarbūs mirtingumui prognozuoti.

Vienas iš nuoseklaus tyrimo radinių – aPBG reikšmingai didesnis asmenų, patyrusių KV mirtį, palyginti su tais, kurie patyrė nemirtiną infarktą ar insultą (9,4 m/s vs. 8,4 m/s, $p = 0,004$). Panašus skirtumas fiksuotas ir tarp KV įvykių patyrusių ir jų nepatyrusių asmenų ($p = 0,011$). Tai patvirtina hipotezę, kad padidėjęs arterijų standumas yra stiprus nepriklausomas mirties nuo ŠKL rizikos veiksnys. Nors Amerikos kardiologijos koledžo fondas ir Amerikos širdies asociacija nerekomenduoja reguliariai vertinti arterijų standumo asimptotiniams asmenims [226], Europos hipertenzijos draugijos ir Europos kardiologijos draugijos gairėse arterijų standumo vertinimas yra įtrauktas [98, 227]. Vienas iš svarbiausių atraminių tyrimų yra Vlachopoulos ir kt. [132] atlikta metaanalizė, kuri atskleidė, kad kiekvienam 1 m/s aPBG padidėjimui santykinė ŠKL mirtingumo rizika padidėja 15 proc. (santykinė rizika 1,15 [95 % PI: 1,09–1,21]). Per pastarąjį dešimtmetį daugybė tyrimų parodė, kad aortos standumą galima vertinti įvairiais metodais, tačiau aPBG šiuo metu laikomas „aukso standartu“ [91]. Taigi, atlikto tyrimo duomenys pagrindžia aPBG kaip vieną iš svarbiausių ankstyvosios KV prognozės rodiklių.

Reikšmingai didesnis CAVI buvo tarp mirusiųjų ir išgyvenusiųjų, o tai rodo sisteminę arterijų standumo padidėjimą. Tai atitinka pastaraisiais metais gausėjančius įrodymus, jog CAVI gali būti nepriklausomas mirties nuo ŠKL rizikos veiksnys. Tačiau vis dar trūksta duomenų apie šių žymenų prognostinę vertę nepriklausomai nuo amžiaus ir lyties [20, 162]. Pavyzdžiui, Limpijankit ir kt. tyrime, atliktame 2021 m., buvo nagrinėjamas CAVI prognostinis vaidmuo KV įvykiams ir mirtingumui tarp MetS sergančių asmenų. Jų tyrimo rezultatai parodė, kad MetS sergantiems asmenims su padidėjusiu CAVI yra didžiausia ŠKL įvykių, tokių kaip miokardo infarktas, insultas ar ŠKL mirtis, rizika, palyginti su tais, kurie serga MetS, bet kurių CAVI lygis yra normalus [151]. Tačiau, pakoregavus kitus rizikos veiksnius, skirtumas tapo statistiškai nereikšmingas ($p = 0,48$).

Okamoto ir kt. atliktame tyrime 2022 m. taip pat analizuota CAVI prognozinė vertė, prognozuojant ŠKL įvykius asmenims be nustatytos ŠKL, bet turintiems daugybę rizikos veiksnių. Tyrimo rezultatai parodė, kad CAVI gali pagerinti ŠKL įvykių prognozę net ir po koregavimo pagal kintamuosius ($p = 0,024$) [228]. Tačiau šis tyrimas apėmė daug mažesnę grupę (5 829 vs. 554 asmenys), turėjo trumpesnę stebėjimo laikotarpį (6,35 vs. 4,3 metų) ir neanalizavo kitų arterinių žymenų, tokių kaip aPBG ar bendrosios miego arterijos IMS, prognostinės vertės. Yra ir keletas kitų tyrimų, nagrinėjančių arterijų standumo prognostinę vertę Azijos populiacijoje. Tačiau jie turėjo panašių trūkumų, nes taip pat vertino tik vieną arterijų standumo rodiklį (CAVI) [162, 229].

Atlikus analizę nustatytas reikšmingai žemesnis KŽI tarp KV įvykius patyrusių asmenų. Tai rodo apatinių galūnių kraujagyslių ligos požymius, dažnai asimptominius, bet susijusius su padidėjusia ŠKL rizika. Tai atitinka literatūros duomenis, kuriose žemas KŽI ($<1,10$) siejamas su 2–3 kartus didesne mirties nuo ŠKL rizika [230].

Mūsų tyrimas patvirtino prognostinę CAVI ir bendrosios miego arterijos IMS vertę: bendrosios miego arterijos IMS rodiklis taip pat reikšmingai skyrėsi KV įvykių patyrusių ir jų nepatyrusių asmenų ($p < 0,001$), o tai rodo, kad ankstyvieji struktūriniai pokyčiai miego arterijose gali būti laikomi aterosklerozės proceso žymeniu. Bendrosios miego arterijos IMS padidėjimas siejamas su tiek miokardo infarkto, tiek insulto rizika. Bendrosios miego arterijos IMS buvo pasiūlytas kaip koronarinės ir periferinės arterijų ligos pakaitinis žymuo, ir jis rekomenduojamas gairėse, siekiant įvertinti ŠKL riziką, ypač vidutinės rizikos asmenims [184, 185]. Ankstesni tyrimai taip pat parodė bendrosios miego arterijos IMS padidėjimo ir padidėjusios ŠKL rizikos bei mirtingumo ryšį. Pavyzdžiui, Timóteo ir kt. tyrime, paskelbtame 2019 m., pabrėžtas teigiamas bendrosios miego arterijos IMS vertinimo

poveikis asmenims, sergantiems hipertenzija, hiperlipidemija ir MetS, ir atskleidė ryšį tarp padidėjusio bendrosios miego arterijos IMS ir didesnio KV mirtingumo ($p = 0,084$) [231]. Panašiai Wang ir kt. atliktas tyrimas, taip pat paskelbtas 2019 m., parodė bendrosios miego arterijos IMS ir MetS, taip pat MetS ir padidėjusios ŠKL mirtingumo rizikos ryšį, nepriklausomai nuo ŠKL rizikos veiksnių tarp suaugusių kinų [232]. Šis tyrimas papildė šiuos duomenis, parodydamas, kad bendrosios miego arterijos IMS prognostinė vertė vidutinio amžiaus baltaodžių MetS sergančių asmenų grupėje, kurie neturi ryškių ŠKL, greičiausiai priklauso nuo amžiaus ir lyties.

Atlikta analizė parodė statistiškai reikšmingą AIX skirtumą tarp miokardo infarkto ir insultą patyrusių asmenų – insultą patyrusiųjų AIX buvo didesnis (26 vs. 21,5, $p = 0,003$). Literatūroje matomi panašūs rezultatai. Han M. ir kt. publikuotame tyrime nustatyta, kad padidėjęs AIX susijęs su blogesnėmis baigtimis pacientams, patyrusiems išeminį insultą [233]. Priešingai, AIX ir miokardo infarkto ryšys yra mažiau ryškus. Framingham širdies tyrimas nurodė, kad įvairūs arterinio standumo ir bangų atspindžio matavimai, įskaitant AIX, buvo pasiūlyti kaip KV rizikos žymenys. Tačiau šis tyrimas neparodė stiprios, nepriklausomos sąsajos tarp AIX ir miokardo infarkto rizikos [134]. Gauti rezultatai galėtų būti paaiškinami tuo, kad centrinio spaudimo bangų atspindys labiau veikia smegenų kraujagysles. Padidėjęs bangų atspindys gali lemti didesnę centrinių pulsinį spaudimą, kuris labiau pažeidžia jautrias smegenų kraujagysles nei miokardą. Šis padidėjęs spaudimas gali ženkliau prisidėti prie cerebrovaskulinių įvykių, tokių kaip insultas, vystymosi.

Tyrimo rezultatai rodo, kad arteriniai parametrai turi reikšmingą prognostinę vertę KV rizikos lygiui vertinti. Jie suteikia papildomos informacijos šalia tradicinių KV rizikos veiksnių. Arterinių parametrų įtraukimas į klinikinius sprendimus gali pagerinti ankstyvą KV rizikos nustatymą, ypač asmenims, kuriems tradiciniai veiksniai neatskleidžia pilno rizikos profilio.

4.3. Metabolinio sindromo ir jo komponentų derinių reikšmė širdies ir kraujagyslių ligų rizikai

Gauti tyrimo rezultatai atskleidžia svarbias sąsajas tarp MetS komponentų ir ankstyvų arterijų struktūros ir funkcijos rodiklių pokyčių. Analizuojant atvejus, kai arterinių parametrų reikšmės viršijo 95-ąją arba buvo žemesnės nei 5-oji procentilė, nustatyta, kad MetS komponentų atitinkami deriniai statistiškai reikšmingai susiję su padidėjusiu arterijų standumu, pablogėjusia endotelio funkcija bei padidėjusiu bendrosios miego

arterijos IMS. Šie rezultatai rodo, kad net itin ankstyvi arteriniai pokyčiai, dar nepasireiškiantys kliniškai, yra tiesiogiai susiję su metaboliniu disbalansu, ypač kai kartu yra keletas MetS komponentų. Pavyzdžiui, penkių komponentų derinys (LTDSG: padidėjusi liemens apimtis + padidėjusi TG koncentracija + sumažėjusi DTL cholesterolio koncentracija + padidėjęs AKS + padidėjusi gliukozės koncentracija) reikšmingai koreliavo su padidėjusiu aPBG ir bendrųjų miego arterijų standumu – žymenimis, atspindinčiais centrinių arterijų standumą. Taip pat šis derinys siejosi su sumažėjusiu KŽI ir TSD, kas leidžia daryti prielaidą, kad sisteminis metabolinis stresas ne tik didina arterijų standumą, bet ir sukelia endotelio disfunkciją bei periferinės kraujotakos sutrikimus.

Vertinant ne tokius ryškius arterijų pažeidimus (remiantis 75 arba 25 procentilių ribomis), rezultatai liko panašūs: 37 iš 112 galimų MetS derinių ir arterinių žymenų kombinacijų buvo statistiškai reikšmingos. Tai leidžia daryti išvadą, kad net ir nedideli arterinių parametrų pokyčiai gali būti jautrūs metabolinių pakitimų indikatoriai, todėl jų įtraukimas į profilaktinius vertinimus galėtų padidinti KV rizikos nustatymo tikslumą.

Rezultatų reikšminga sąsaja su anksčiau tyrime gautais duomenimis rodo, jog padidėjusi arterijų standumo rodiklių reikšmė (ypač aPBG, CAVI) buvo susijusi su padidėjusia KV rizika ir mirtingumu. Galima daryti išvadą, kad MetS ne tik prisideda prie lėtinių medžiagų apykaitos sutrikimų, bet ir reikšmingai lemia subklinikinį kraujagyslių pažeidimą, kuris ilgainiui pasireiškia klinikiniais įvykiais – miokardo infarktu, insultu ar KV mirtimi.

Kita svarbi išvada yra ta, kad KV rizika didėja proporcingai MetS komponentų skaičiui. Asmenys, atitinkantys keturis kriterijus, turėjo reikšmingai didesnę riziką patirti didįjį KV įvykį nei tie, kurie atitiko tik tris ($p = 0,024$). Tai patvirtina ankstesnių tyrimų išvadas, jog MetS komponentų skaičiaus didėjimas turi papildomą efektą KV sistemai [221].

Atlikta analizė taip pat atskleidė tam tikrų MetS komponentų stipresnį ryšį su specifiniais arteriniais pažeidimais. Pavyzdžiui, padidėjusi TG koncentracija ir padidėjusi gliukozės koncentracija buvo susijusios su didesne KV įvykių rizika (atitinkamai $p = 0,014$ ir $p = 0,037$). Šie komponentai rodo sutrikusį lipidų ir angliavandenių metabolizmą, kuris literatūroje siejamas su endotelio pažeidimu ir greitesniu aterosklerozės progresavimu [21].

Įdomu tai, kad net ir tarp atskirų MetS derinių pasireiškė specifiniai ryšiai su skirtingais arteriniais žymenimis. Pavyzdžiui, MetS deriniai LTDS (padidėjusi liemens apimtis + padidėjusi TG koncentracija + sumažėjusi DTL cholesterolio koncentracija + padidėjęs AKS) ir LTSG (padidėjusi liemens apimtis + padidėjusi TG koncentracija + padidėjęs AKS + padidėjusi gliukozės koncentracija) buvo susiję su padidėjusiu aPBG ir CAVI, tuo tarpu

TDSG derinys (padidėjusi TG koncentracija + sumažėjusi DTL cholesterolio koncentracija + padidėjęs AKS + padidėjusi gliukozės koncentracija) – su sumažėjusiu TSD, rodančiu endotelio funkcijos sutrikimus. Ši diferenciacija atskleidžia, kad skirtingi metaboliniai deriniai turi skirtingą poveikį arterijų funkcinei ir struktūrinei būklei.

Klasikiniai išilginiai tyrimai parodė, kad MetS susijęs su maždaug tris kartus didesne IŠL ir insulto rizika [21], o vėlesnės metaanalizės patvirtino 2 kartus didesnę bendrą KV įvykių riziką bei 1,5 karto didesnę bendrą mirštamumą sergant MetS [221]. Vis dėlto ne visi galimų komponentų deriniai yra vienodai pavojingi [78]. Disertacijoje pateiktuose rezultatuose matyti, kad išsiskyrė du MetS deriniai, kurie reikšmingai skyrėsi KV įvykių patyrusių asmenų grupėje.

Vienas iš identifikuotų MetS derinių buvo LTDS (padidėjusi liemens apimtis + padidėjusi TG koncentracija + sumažėjusi DTL cholesterolio koncentracija + padidėjęs AKS). Toks derinys sudaro itin aterogeninį profilį ir dažnai vadinamas aterogeninės dislipidemijos fenotipu. Tyrimai rodo, kad dislipidemijos komponentų (padidėjusi TG koncentracija + sumažėjusi DTL cholesterolio koncentracija) prisidėjimas prie nutukimo ir hipertenzijos gerokai padidina aterosklerozinių įvykių riziką. Pavyzdžiui, „hipertriglicerideminio liemens“ fenotipas (padidėjusi juosmens apimtis + padidėjęs TG) buvo susijęs su labai aukšta vainikinių arterijų ligos rizika – HR 2,4 vyrams ir 3,8 moterims, palyginti su asmenimis be šių požymių [234]. Šiems asmenims taip pat nustatyta sumažėjusi DTL cholesterolio koncentracija, padidėjusi apolipoproteino B ir CRB koncentracija. Tai patvirtina, kad derinys atspindi sisteminį aterogeninį disbalansą. Didelės kohortos duomenys rodo, jog tarp galimų trijų komponentų derinių didžiausią riziką ŠKL atžvilgiu sukelia būtent dislipidemijos derinys: padidėjusi TG koncentracija + sumažėjusi DTL cholesterolio koncentracija + (pvz., gliukozės koncentracijos padidėjimas) – toks derinys gali padidinti 10-metę miokardo infarkto riziką daugiau nei tris kartus [235]. Net neturint cukrinio diabeto, padidėjusių TG / sumažėjusio DTL cholesterolio tipo dislipidemija kartu su kitais veiksniais išlieka reikšmingu koronarinės rizikos veiksniu [221]. Pagal patofiziologinį mechanizmą abdominalinis nutukimas skatina insulino rezistenciją, dėl to kepenyse didėja labai mažo tankio lipoproteinų gamyba – tai didina TG ir mažina DTL koncentraciją. Padidėjusi TG ir sumažėjusi DTL koncentracija skatina labai mažo tankio lipoproteinų, kurie lengviau infiltruojasi į arterijų intimos sluoksnį, susidarymą. Kartu hipertenzija pažeidžia endotelį ir didina aterogenezę. Taigi šių komponentų derinys veikia sinergiškai: nutukimo sukelta lėtinė uždegiminė būseną pažeidžia endotelį, o dislipidemija aprūpina ateromatozinį procesą

aterogeniškais lipidais. Dėl to matoma ryškesnė endotelio disfunkcija ir pagreitėjęs aterosklerozės vystymasis negu kiekvieno veiksnio atskirai [236]. Šis dislipidemijos ir nutukimo derinys siejamas su ankstyvu arterijų standumo padidėjimu. Scuteri su bendraautorais atliko įvairių šalių kohortų analizę – MARE konsorciumas – ir parodė, kad MetS komponentų derinys, apimantis TG, AKS ir juosmens apimties padidėjimą (TSL), yra susijęs su didesniu aortos standumu (padidėjusiu aPBG), panašiu ar net didesniu lygiu nei turint visus 5 komponentus [19]. Ši ankstyva kraujagyslių pažeida paaiškina padidėjusią vėlesnių klinikinių įvykių riziką.

Padidėjusi liemens apimtis, padidėjęs AKS ir padidėjusi gliukozės koncentracija (LSG) – tai kitas MetS komponentų derinys, kuris statistiškai reikšmingai išsiskyrė KV įvyki patyrusių ir jo nepatyrusių pacientų grupėje. Gautus rezultatus būtų galima paaiškinti visų pirma sinerginiu hiperglikemijos ir hipertenzijos žalingu poveikiu kraujagyslėms [237]. Padidėjusi gliukozės koncentracija skatina endotelio disfunkciją per lėtinį hiperglikemijos sukiamą oksidacinį stresą, galutinio glikacijos produktų kaupimąsi, uždegiminių citokinų išsiskyrimą. Hipertenzija, savo ruožtu, sukelia hemodinaminį stresą endoteliui ir skatina arterijų remodeliaciją. Abu veiksniai aktyvina bendras kenksmingas ašis – pvz., RAAS sistemą, simpatinę nervų sistemą, imuninį atsaką – kas pagreitina aterosklerozės vystymąsi ir arterijų standumo didėjimą [237, 238]. Nutukimas papildo šį derinį didindamas atsparumą insulinui (taip blogindamas glikemijos kontrolę) ir išskirdamas adipokinus, kurie prisideda prie uždegimo ir AKS didėjimo. Taigi, šis trijų MetS komponentų derinys sukuria užburtą ratą: hiperinsulinemija skatina simpatinį aktyvumą ir natrio reabsorbciją, didindama AKS, o hipertenzija blogina audinių jautrumą insulinui. Eksperimentiniai ir klinikiniai duomenys patvirtina šią sinergiją – hipertenzija dvigubai dažnesnė tarp cukriniu diabetu sergančių asmenų, o prediabetinė būklė dažnai nustatoma tarp sergančiųjų hipertenzija [238]. Dėl to nustatomas ankstyvas funkcinis ir struktūrinis kraujagyslių pažeidimas: MetS turintiems vidutinio amžiaus asmenims dažnai randama sumažėjusi nuo endotelio priklausoma vazodilatacija ir padidėjęs arterijų standumas. Tą parodė ir šios disertacijos rengimo metu atliktos analizės duomenys, kad aPBG bei CAVI padidėjimas MetS turintiems asmenims statistiškai reikšmingai prognozuoja didesnę KV mirštamumą [239]. Taigi padidėjusios liemens apimties, padidėjusio arterinio kraujo spaudimo ir padidėjusios gliukozės koncentracijos (LSG) derinys ne tik tiesiogiai prisideda prie aterosklerozės, bet ir tarpusavyje sustiprindami sukelia ankstyvus kraujagyslių pokyčius – padidėjusį arterijų standumą, endotelio disfunkciją, kurie vėliau lemia didesnę KV įvykių dažnį.

4.4. Medikamentinio gydymo sąsajos su arterinių rodiklių dinamika ir kardiovaskulinių įvykių rizika

Šio tyrimo metu analizuota 1 087 pakartotinai LitHiR programoje apsilankusių pacientų kohorta, siekiant įvertinti jų vartojamų antihipertenzinių ir antilipidinių vaistų paplitimą, derinius bei sąsajas su kraujagyslių standumo žymenimis ir KV įvykiais. Dauguma tirtų pacientų vartojo tiek antihipertenzinius, tiek lipidų kiekį mažinančius vaistus, ir tik 4,05 proc. nevartojo jokio medikamentinio gydymo. Statinus vartojo 81,42 proc. pacientų – tai atitinka tarptautines rekomendacijas, pabrėžiančias lipidų mažinimo svarbą didelės rizikos pacientams [200]. Mūsų tyrime statinų vartojimas buvo susijęs su palankesniais arterijų standumo rodiklio KŽI pokyčiais, o tai dera su šių vaistų pagrindiniu poveikiu – aterosklerozės progresavimo lėtinimu [240].

Net 82,8 proc. pacientų vartojo daugiau nei vieną vaistą, dažniausiai fiksuotas AKFI ir statinų derinys. Toks kompleksinis gydymas atitinka tiek Europos, tiek JAV gairėse akcentuojamą poreikį, kadangi vieno vaisto monoterapijos paprastai nepakanka pasiekti tikslinę arterinio kraujo spaudimo kontrolę [241, 242, 243].

Šiame tyrime nustatyta, kad KKB vartojimas buvo susijęs su palankesniais arterijų standumo rodiklių pokyčiais (PBG ir CAVI). Šiuos rezultatus patvirtina ir kiti autoriai – atliktos metaanalizės parodė, kad KKB efektyviai mažina centrinį kraujo spaudimą bei arterijų standumą, o tai siejama su mažesne KV įvykių rizika [132, 138, 146, 244]. Atlikta analizė taip pat parodė, kad statinų vartojimas turi teigiamą poveikį KŽI didėti. Tai atitinka literatūroje aptinkamus duomenis, kad statinų vartojimas susijęs su mažesne periferinių arterijų ligos progresija, geresne apatinių galūnių kraujotaka bei sumažėjusiais nepageidaujamais kraujagysliniais įvykiais [245].

Apibendrinant galima teigti, kad šio tyrimo rezultatai pagrindžia ankstyvų, dar kliniškai nepasireiškusių arterinių pažeidimų ryšį su MetS ir jo komponentais. Šios sąsajos ne tik patvirtina anksčiau tyrime stebėtą tradicinių KV veiksnių, tokių kaip dislipidemija, hipertenzija ar cukrinis diabetas, reikšmę, bet ir leidžia įžvelgti jų tiesioginį poveikį kraujagyslių struktūrai bei funkcijai dar iki klinikinių įvykių pasireiškimo. Šie duomenys pabrėžia ankstyvos prevencijos, kuriai reikėtų taikyti tiek MetS korekciją, tiek subklinikinės kraujagyslių būklės stebėseną kaip integruotą KV rizikos valdymo strategiją, būtinybę.

5. IŠVADOS

1. Įvertinus įvairius subklinikinės arterijų pažaidos rodiklius, nustatyta, kad aPBG, CAVI, bendrosios miego arterijos IMS ir KŽI yra statistiškai reikšmingai susiję su ŠKL mirtingumu bei didžiųjų KV įvykių rizika.
2. Padidėjęs aPBG, bendrosios miego arterijos IMS ir sumažėjęs KŽI buvo susiję su didesne KV įvykių rizika, o mirtiną KV įvykį patyrę asmenys pasižymėjo reikšmingai aukštesniais aPBG ir CAVI rodikliais. Be to, AIXHR75 ir pulsinis spaudimas statistiškai reikšmingai skyrėsi miokardo infarktą ir insultą patyrusių pacientų, o tai gali rodyti skirtingą centrinės hemodinamikos įtaką skirtingiems KV įvykiams.
3. Kuo daugiau MetS kriterijų turėjo tiriamasis, tuo didesnė buvo itin standžių arterijų rizika. Reikšmingą poveikį aPBG turėjo LTSG ir LTDSG deriniai, o CAVI – LTSG derinys.
4. Tam tikri MetS komponentų deriniai, ypač LTDS ir LSG, buvo reikšmingai susiję su didesne rizika patirti KV įvykius, kas leidžia manyti, jog ne visi MetS deriniai yra vienodai pavojingi, o kai kurie iš jų pasižymi stipresniu neigiamu poveikiu kraujagyslėms.
5. Tradiciniai KV rizikos veiksniai – padidėjęs AKS, dislipidemija, padidėjusi gliukozės koncentracija, rūkymas ir cukrinis diabetas – yra svarbūs prognostiniai veiksniai, susiję su KV įvykių išsivystymu ir mirtingumu.
6. KKB vartojimas susijęs su palankesniais arterijų standumo rodiklių (aPBG ir CAVI), o statinų vartojimas – su KŽI pokyčiais, o tai svarbu KV rizikai mažinti. Padidėjusios pradinės žymenų reikšmės buvo susijusios su ryškesniu jų augimu vėlesniais stebėjimo laikotarpiais. Šis dėsningumas gali reikšti, kad ypač standžios arterijos menkai reaguoja į taikomą gydymą, o tai dar kartą pabrėžia ankstyvosios diagnostikos reikšmę.

6. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

1. Ankstyvas neinvazinis arterinių žymenų vertinimas, apimantis arterijų standumo (ypač aPBG, CAVI, KŽI) bei bendrosios miego arterijos IMS matavimus, turėtų būti integruotas į KV rizikos vertinimą, ypač asmenų, turinčių MetS komponentų. Toks požiūris leistų identifikuoti didelės rizikos pacientus dar prieš pasireiškiant klinikiniams simptomams.
2. Arteriniai žymenys leidžia pastebėti ankstyvą kraujagyslių pažeidimą, todėl rekomenduojama aktyvi prevencinė intervencija, įskaitant gyvenimo būdo korekciją ir medikamentinę terapiją, net jei tradiciniai rizikos veiksniai dar nėra kliniškai reikšmingi.
3. Metaboliniu sindromu sergantiems pacientams rekomenduojama vertinti arterijų standumo „aukso standartu“ laikomą aPBG, nes kiekvienas jo padidėjimas 1 m/s susijęs su reikšmingu 37 proc. ŠKL mirtingumo rizikos padidėjimu bei didžiųjų KV įvykių (miokardo infarkto, insulto ir KV mirties) rizikos išaugimu 8,8 proc. Todėl siūloma diegti priemones arterijų standumui sumažinti ir taip pagerinti pacientų ilgalaikę prognozę.
4. Rekomenduojama ypatingą klinikinį dėmesį skirti MetS sergantiems ir rūkantiems pacientams, ypač vyrams, kurių aPBG >8,8 m/s, nes šie veiksniai reikšmingai didina KV įvykių riziką.
5. Kadangi padidėjusi TG koncentracija ir gliukozės disbalansas turėjo stipriausią ryšį su KV įvykiais, šių parametrų kontrolė turėtų būti prioritetas prevencijos tikslas, nepriklausomai nuo bendro MetS diagnozės buvimo.
6. Ypatingas dėmesys turėtų būti skiriamas pacientams, kuriems MetS pasireiškia:
 - LTDS (padidėjusi juosmens apimtis + padidėjusi TG koncentracija + sumažėjusi DTL cholesterolio koncentracija + padidėjęs AKS) ir
 - LSG (padidėjusi juosmens apimtis + padidėjęs AKS + sutrikusi gliukozės apykaita)komponentų deriniais, nes šios grupės turėjo gerokai didesnę didžiųjų KV įvykių riziką.
7. Pacientams, kuriems nustatomas padidėjęs arterijų standumas, ankstyvas statinų ir KKB skyrimas gali būti naudingas KV rizikai mažinti. Tikslinga kuo anksčiau koreguoti KV rizikos veiksnius ir pradėti prevencines intervencijas, nes ypač standžios arterijos sunkiai pasiduoda gydymui.

7. DARBO APRIBOJIMAI

1. Dėl skirtingo KV baigčių gavimo laiko analizė buvo atlikta atskirai KV mirtims ir KV įvykiams. Siekiant užtikrinti metodologinį vientisumą bei suderinti stebėjimo laikotarpius, ateityje būtų tikslinga gauti atnaujintus KV įvykių duomenis, kad į tyrimą būtų įtraukti naujausi ir ilgesnio stebėjimo duomenys, užtikrinantys didesnę rezultatų patikimumą, mokslinę vertę ir klinikinį pritaikomumą.
2. Tyrimas buvo atliktas viename centre. Nors toks dizainas užtikrina vienesnius duomenų rinkimo ir analizės principus, mažindamas metodologinį kintamumą, daugiacentrinis tyrimas galėtų suteikti platesnį duomenų spektrą ir atskleisti papildomus arterinių žymenų reikšmingumo aspektus.
3. Didesnė pakartotinių pacientų grupė ir ilgesnis stebėjimo laikotarpis leistų geriau atskleisti gydymo poveikį ne tik arterinių rodiklių dinamikai, bet ir KV baigtims.

8. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Song P, Fang Z, Wang H, et al. Global and regional prevalence, burden, and risk factors for carotid atherosclerosis: a systematic review, meta-analysis, and modelling study. *Lancet Glob Health*. 2020;8(5):e721–e729. doi:10.1016/S2214-109X(20)30117-0
2. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: update from the GBD 2019 study. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(25):2982–3021. doi:10.1016/j.jacc.2020.11.010
3. Rikhi R, Shapiro MD. Assessment of atherosclerotic cardiovascular disease risk in primary prevention. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2022;42(6):397–403. doi:10.1097/HCR.0000000000000746
4. Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, et al. European cardiovascular disease statistics 2017. Brussels, Belgium: European Heart Network; 2017.
5. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;140(11):e596–e646. doi:10.1161/CIR.0000000000000678
6. Health Information Centre, Institute of Hygiene. Causes of death (provisional data) 2024. Vilnius, Lithuania: Institute of Hygiene; 2025.
7. OECD; European Observatory on Health Systems and Policies. *Lithuania: Country Health Profile 2019*. State of Health in the EU. OECD Publishing; 2019. doi:10.1787/35913deb-en.
8. Luengo-Fernandez R, Walli-Attaei M, Gray A, et al. Economic burden of cardiovascular diseases in the European Union: a population-based cost study. *Eur Heart J*. 2023;44(45):4752–4767. doi:10.1093/eurheartj/ehad583
9. Khera R, Valero-Elizondo J, Nasir K, et al. Financial toxicity in atherosclerotic cardiovascular disease in the United States: current state and future directions. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(19):e017793. doi:10.1161/JAHA.120.017793
10. Bovolini A, Garcia J, Andrade MA, Duarte JA. Metabolic syndrome pathophysiology and predisposing factors. *Int J Sports Med*. 2021;42(3):199–214. doi:10.1055/a-1263-0898
11. Ryliskytė L, Navickas R, Šerpytis P, et al. Association of aortic stiffness, carotid intima-media thickness and endothelial function with cardiovascular events in metabolic syndrome subjects. *Blood Press*. 2019;28(2):131–138. doi:10.1080/08037051.2019.1569461

12. National Heart, Lung, and Blood Institute. Metabolic syndrome. Updated May 18, 2022. Accessed May 12, 2025. <https://www.nhlbi.nih.gov/health/metabolic-syndrome>
13. Laucevičius A, Rinkūnienė E, Ryliškytė L, et al. Primary prevention strategy for cardiovascular disease in Lithuania. *Semin Cardiovasc Med.* 2019;25(1):14–39. doi:10.2478/semcard-2019-0004
14. Nilsson PM. Arterial stiffness, the metabolic syndrome, and the brain. *Am J Hypertens.* 2017;31(1):24–26. doi:10.1093/ajh/hpx152
15. Scuteri A, Franco OH, Majid AG, et al. The relationship between the metabolic syndrome and arterial wall thickness: a mosaic still to be interpreted. *Atherosclerosis.* 2016;255:11–16. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.10.032
16. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(7):636–646. doi:10.1016/j.jacc.2013.09.063
17. Topouchian J, Labat C, Gautier S, et al. Effects of metabolic syndrome on arterial function in different age groups: the Advanced Approach to Arterial Stiffness study. *J Hypertens.* 2018;36(4):824–833. doi:10.1097/HJH.0000000000001631
18. Nilsson PM, Laurent S, Cunha PG, et al. Characteristics of healthy vascular ageing in pooled population-based cohort studies: the global Metabolic syndrome and Artery REsearch Consortium. *J Hypertens.* 2018;36(12):2340–2349. doi:10.1097/HJH.0000000000001824
19. Scuteri A, Cunha PG, Agabiti Rosei E, et al. Arterial stiffness and influences of the metabolic syndrome: a cross-countries study. *Atherosclerosis.* 2014;233(2):654–660. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.01.041
20. Lopes-Vicente WRP, Rodrigues S, Cepeda FX, et al. Arterial stiffness and its association with clustering of metabolic syndrome risk factors. *Diabetol Metab Syndr.* 2017;9:87. doi:10.1186/s13098-017-0286-1
21. Agbaje AO, Barker AR, Mitchell GF, et al. Effect of arterial stiffness and carotid intima-media thickness progression on the risk of dysglycemia, insulin resistance, and dyslipidemia: a temporal causal longitudinal study. *Hypertension.* 2022;79(3):667–678. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18754
22. Starzak M, Stanek A, Jakubiak GK, et al. Arterial stiffness assessment by pulse wave velocity in patients with metabolic syndrome and its components: is it a useful tool in clinical practice? *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(16):10368. doi:10.3390/ijerph191610368

23. Chirinos JA, Kips JG, Jacobs DR Jr, et al. Arterial stiffness, central pressures, and incident hospitalized heart failure in the chronic renal insufficiency cohort study. *Circ Heart Fail.* 2014;7(5):709–716. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.001041
24. Moore JX, Chaudhary N, Akinyemiju T. Metabolic syndrome prevalence by race/ethnicity and sex in the United States, National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–2012. *Prev Chronic Dis.* 2017;14:E24. doi:10.5888/pcd14.160287
25. Saklayen MG. The global epidemic of the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2018;20(2):12. doi:10.1007/s11906-018-0812-z
26. Reaven GM. Banting lecture 1988: role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988;37(12):1595–1607. doi:10.2337/diab.37.12.1595
27. 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(7):539–553. doi:10.1002/(SICI)1096-9136(199807)15:7<539::AID-DIA668>3.0.CO;2-S
28. 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(19):2486–2497. doi:10.1001/jama.285.19.2486
29. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome – a new worldwide definition. *Lancet.* 2005;366(9491):1059–1062. doi:10.1016/S0140-6736(05)67402-8
30. Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, Chrousos G. Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BMC Med.* 2011;9:48. doi:10.1186/1741-7015-9-48
31. Boutari C, Mantzoros CS. A 2022 update on the epidemiology of obesity and a call to action: as its twin COVID-19 pandemic appears to be receding, the obesity and dysmetabolism pandemic continues to rage on. *Metabolism.* 2022;133:155217. doi:10.1016/j.metabol.2022.155217
32. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009;120(16):1640–1645. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644

33. Grundy SM, Cleeman JJ, 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):2735–2752. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404
34. National Center for Health Statistics, Division of Health Interview Statistics. Crude and age-adjusted percentage of civilian, noninstitutionalized adults with diagnosed diabetes, United States, 1980–2010. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Ed. Atlanta, GA, Centers for Disease Control and Prevention, Division of Diabetes Translation, 2012.
35. Hamilton BE, Mathews TJ. Continued declines in teen births in the United States, 2015. NCHS data brief, no 259. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. 2016. Accessed May 12, 2025. <https://www.cdc.gov/nchs/products/databriefs/db259.htm>
36. Liang X, Or B, Tsoi MF, Cheung CL, Cheung BMY. Prevalence of metabolic syndrome in the United States National Health and Nutrition Examination Survey 2011–18. *Postgrad Med J*. 2023;99(1175):985–992. doi:10.1093/postmj/qgad008
37. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, et al. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med*. 2004;164(10):1066–1076. doi:10.1001/archinte.164.10.1066
38. Pigeot I, Ahrens W. Epidemiology of metabolic syndrome. *Pflügers Arch*. 2025;477(5):669–680. doi:10.1007/s00424-024-03051-7
39. Haverinen E, Paalanen L, Palmieri L, et al. Comparison of metabolic syndrome prevalence using four different definitions: a population-based study in Finland. *Arch Public Health*. 2021;79(1):231. doi:10.1186/s13690-021-00749-3
40. Laucevičius A, Rinkūnienė E, Petrulionienė Ž, et al. Trends in cardiovascular risk factor prevalence among Lithuanian middle-aged adults between 2009 and 2018. *Atherosclerosis*. 2020;299:9–14. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2020.01.002
41. Fahed G, Aoun L, Bou Zerdan M, et al. Metabolic syndrome: updates on pathophysiology and management in 2021. *Int J Mol Sci*. 2022;23(2):786. doi:10.3390/ijms23020786
42. Xu H, Li X, Adams H, Kubena K, Guo S. Etiology of metabolic syndrome and dietary intervention. *Int J Mol Sci*. 2018;20(1):128. doi:10.3390/ijms20010128
43. Lemos GO, Torrinhas RS, Waitzberg DL. Nutrients, physical activity, and mitochondrial dysfunction in the setting of metabolic syndrome. *Nutrients*. 2023;15(5):1217. doi:10.3390/nu15051217

44. Gallo G, Savoia C. New insights into endothelial dysfunction in cardiometabolic diseases: potential mechanisms and clinical implications. *Int J Mol Sci.* 2024;25(5):2973. doi:10.3390/ijms25052973
45. Knapp M, Tu X, Wu R. Vascular endothelial dysfunction, a major mediator in diabetic cardiomyopathy. *Acta Pharmacol Sin.* 2019;40(1):1–8. doi:10.1038/s41401-018-0042-6
46. De Bock K, Georgiadou M, Schoors S, et al. Role of PFKFB3-driven glycolysis in vessel sprouting. *Cell.* 2013;154(3):651–663. doi:10.1016/j.cell.2013.06.037
47. Versari D, Daghini E, Virdis A, Ghiadoni L, Taddei S. Endothelium-dependent contractions and endothelial dysfunction in human hypertension. *Br J Pharmacol.* 2009;157(4):527–536. doi:10.1111/j.1476-5381.2009.00240.x
48. Palomo IF, Contreras AV, Alarcón LM, et al. Elevated concentration of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in individuals with metabolic syndrome. *Nitric Oxide.* 2011;24(4):224–228. doi:10.1016/j.niox.2011.03.002
49. Zhou MS, Wang A, Yu H. Link between insulin resistance and hypertension: what is the evidence from evolutionary biology? *Diabetol Metab Syndr.* 2014;6:12. doi:10.1186/1758-5996-6-12
50. Dhondge RH, Agrawal S, Patil R, Kadu A, Kothari M. A comprehensive review of metabolic syndrome and its role in cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus: mechanisms, risk factors, and management. *Cureus.* 2024;16(8):e67428. doi:10.7759/cureus.67428
51. Tran V, De Silva TM, Sobey CG, et al. The vascular consequences of metabolic syndrome: rodent models, endothelial dysfunction, and current therapies. *Front Pharmacol.* 2020;11:148. doi:10.3389/fphar.2020.00148
52. Gluvic Z, Zaric B, Resanovic I, et al. Link between Metabolic Syndrome and Insulin Resistance. *Curr Vasc Pharmacol.* 2017;15(1):30–39. doi:10.2174/1570161114666161007164510
53. Zhao X, An X, Yang C, Sun W, Ji H, Lian F. The crucial role and mechanism of insulin resistance in metabolic disease. *Front Endocrinol.* 2023;14:1149239. doi:10.3389/fendo.2023.1149239
54. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2017;11(8):215–225. doi:10.1177/1753944717711379
55. Wassmann S, Stumpf M, Strehlow K, et al. Interleukin-6 induces oxidative stress and endothelial dysfunction by overexpression of the angiotensin II

- type 1 receptor. *Circ Res.* 2004;94(4):534–541. doi:10.1161/01.RES.0000115557.25127.8D
56. Lobato NS, Filgueira FP, Akamine EH, Tostes RC, Carvalho MH, Fortes ZB. Mechanisms of endothelial dysfunction in obesity-associated hypertension. *Braz J Med Biol Res.* 2012;45(5):392–400. doi:10.1590/S0100-879X2012007500058
57. Leal Vde O, Mafra D. Adipokines in obesity. *Clin Chim Acta.* 2013;419:87–94. doi:10.1016/j.cca.2013.02.003
58. Hirano T. Pathophysiology of diabetic dyslipidemia. *J Atheroscler Thromb.* 2018;25(9):771–782. doi:10.5551/jat.RV17023
59. Paredes S, Fonseca L, Ribeiro L, Ramos H, Oliveira JC, Palma I. Novel and traditional lipid profiles in metabolic syndrome reveal a high atherogenicity. *Sci Rep.* 2019;9:11792. doi:10.1038/s41598-019-48120-5
60. Sun Y, Rawish E, Nording HM, Langer HF. Inflammation in metabolic and cardiovascular disorders – role of oxidative stress. *Life (Basel).* 2021;11(7):672. doi:10.3390/life11070672
61. Yadav SS, Nair RR, Singh K. Editorial: Cause or effect: role of inflammation in metabolic disorder. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;15:1359605. doi:10.3389/fendo.2024.1359605
62. Després JP, Lemieux I, Bergeron J, et al. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(6):1039–1049. doi:10.1161/ATVBAHA.107.159228
63. Kawai T, Autieri MV, Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2021;320(1):C91–C101. doi:10.1152/ajpcell.00379.2020
64. Sypniewska G. Pro-Inflammatory and Prothrombotic Factors and Metabolic Syndrome. *EJIFCC.* 2007;18(1):39–46.
65. Vona R, Gambardella L, Cittadini C, Straface E, Pietraforte D. Biomarkers of oxidative stress in metabolic syndrome and associated diseases. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019:8267234. doi:10.1155/2019/8267234
66. Kusminski CM, Scherer PE. Mitochondrial dysfunction in white adipose tissue. *Trends Endocrinol Metab.* 2012;23(9):435–443. doi:10.1016/j.tem.2012.06.004
67. Tilg H, Moschen AR. Microbiota and diabetes: an evolving relationship. *Gut.* 2014;63(9):1513–1521. doi:10.1136/gutjnl-2014-306928
68. Gao Y, Li W, Huang X, Lyu Y, Yue C. Advances in gut microbiota-targeted therapeutics for metabolic syndrome. *Microorganisms.* 2024;12(5):851. doi:10.3390/microorganisms12050851

69. Sasidharan Pillai S, Gagnon CA, Foster C, Ashraf AP. Exploring the gut microbiota: key insights into its role in obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024;109(11):2709–2719. doi:10.1210/clinem/dgae499
70. Ferguson-Smith AC, Patti ME. You are what your dad ate. *Cell Metab.* 2011;13(2):115–117. doi:10.1016/j.cmet.2011.01.011
71. Barroso I, Gurnell M, Crowley VE, et al. Dominant negative mutations in human PPAR γ associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension. *Nature.* 1999;402(6764):880–883. doi:10.1038/47254
72. Ling C, Rönn T. Epigenetics in human obesity and type 2 diabetes. *Cell Metab.* 2019;29(5):1028–1044. doi:10.1016/j.cmet.2019.03.009
73. Scuteri A, Najjar SS, Morrell CH, Lakatta EG. The metabolic syndrome in older individuals: prevalence and prediction of cardiovascular events: the Cardiovascular Health Study. *Diabetes Care.* 2005;28(4):882–887. doi:10.2337/diacare.28.4.882
74. Li J, Liu W, Li H, Ye X, Qin JJ. Changes of metabolic syndrome status alter the risks of cardiovascular diseases, stroke and all-cause mortality. *Sci Rep.* 2025;15:5448. doi:10.1038/s41598-025-86385-1
75. Swarup S, Ahmed I, Grigorova Y, Zeltser R. Metabolic Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. Updated 2024 Mar 7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459248/>
76. Pucci G, Alcidì R, Tap L, Battista F, Mattace-Raso F, Schillaci G. Sex- and gender-related prevalence, cardiovascular risk and therapeutic approach in metabolic syndrome: A review of the literature. *Pharmacol Res.* 2017;120:34–42. doi:10.1016/j.phrs.2017.03.008
77. He D, Zhang X, Chen S, et al.. Dynamic changes of metabolic syndrome alter the risks of cardiovascular diseases and all-cause mortality: evidence from a prospective cohort study. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:706999. doi:10.3389/fcvm.2021.706999
78. Guembe MJ, Fernandez-Lazaro CI, Sayon-Orea C, Toledo E, Moreno-Iribas C. Risk for cardiovascular disease associated with metabolic syndrome and its components: a 13-year prospective study in the RIVANA cohort. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19(1):195. doi:10.1186/s12933-020-01166-6
79. Samson SL, Garber AJ. Metabolic syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2014;43(1):1–23. doi:10.1016/j.ecl.2013.09.009
80. Hosseini K, Khalaji A, Behnoush AH, et al. The association between metabolic syndrome and major adverse cardiac and cerebrovascular events in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous

- coronary intervention. *Sci Rep.* 2024;14:697. doi:10.1038/s41598-024-51157-w
81. Reijmer YD, van den Berg E, Dekker JM, et al. The metabolic syndrome, atherosclerosis and cognitive functioning in a non-demented population: the Hoorn Study. *Atherosclerosis.* 2011;219(2):839–845. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.08.032
 82. Sequí-Domínguez I, Cavero-Redondo I, Álvarez-Bueno C, Saz-Lara A, Mesas AE, Martínez-Vizcaíno V. Association between arterial stiffness and the clustering of metabolic syndrome risk factors: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens.* 2021;39(6):1051–1059. doi:10.1097/HJH.0000000000002754
 83. Ferreira I, Boreham CA, Twisk JW, et al. Clustering of metabolic syndrome risk factors and arterial stiffness in young adults: the Northern Ireland Young Hearts Project. *J Hypertens.* 2007;25(5):1009–1020. doi:10.1097/HJH.0b013e3280a94e76
 84. Hong Y, Jin X, Mo J, et al. Metabolic syndrome, its preeminent clusters, incident coronary heart disease and all-cause mortality: results of prospective analysis for the Atherosclerosis Risk in Communities study. *J Intern Med.* 2007;262(1):113–122. doi:10.1111/j.1365-2796.2007.01781.x
 85. Rodriguez-Colon SM, Mo J, Duan Y, et al. Metabolic syndrome clusters and the risk of incident stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke.* 2009;40(1):200–205. doi:10.1161/STROKEAHA.108.523035
 86. Mukamal KJ, Siscovick DS, de Boer IH, et al. Metabolic clusters and outcomes in older adults: the Cardiovascular Health Study. *J Am Geriatr Soc.* 2018;66(2):289–296. doi:10.1111/jgs.15205
 87. Kawai K, Finn AV, Virmani R; Subclinical Atherosclerosis Collaborative. Subclinical atherosclerosis: Part 1: What is it? Can it be defined at the histological level? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2024;44(1):12–23. doi:10.1161/ATVBAHA.123.319932
 88. Ibanez B, Fernández-Ortiz A, Fernández-Friera L, et al. Progression of Early Subclinical Atherosclerosis (PESA) Study: JACC Focus Seminar 7/8. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(2):156–179. doi:10.1016/j.jacc.2021.05.011
 89. Simon J, Fung K, Raisi-Estabragh Z, et al. Association between subclinical atherosclerosis and cardiac structure and function – results from the UK Biobank Study. *Eur Heart J Imaging Methods Pract.* 2023;1(2):qyad010. doi:10.1093/ehjimp/qyad010
 90. Tristão-Pereira C, Fuster V, Lopez-Jimenez A, et al. Subclinical atherosclerosis and brain health in midlife: Rationale and design of the PESA-Brain study. *Am Heart J.* 2024;278:195–207. doi:10.1016/j.ahj.2024.09.028

91. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006;27(21):2588–2605. doi:10.1093/eurheartj/ehl254
92. Pilz N, Heinz V, Ax T, et al. Pulse wave velocity: methodology, clinical applications, and interplay with heart rate variability. *Rev Cardiovasc Med*. 2024;25(7):266. doi:10.31083/j.rcm2507266
93. Vlachopoulos C, O'Rourke M, Nichols WW. *McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles*. 6th ed. CRC Press; 2011. doi:10.1201/b13568
94. Lee JG, Joo SJ. Arterial stiffness and cardiovascular risk. *Korean J Intern Med*. 2019;34(3):504–506. doi:10.3904/kjim.2019.110
95. Shahmirzadi D, Li RX, Konofagou EE. Pulse-wave propagation in straight-geometry vessels for stiffness estimation: theory, simulations, phantoms and in vitro findings. *J Biomech Eng*. 2012;134(11):114502. doi:10.1115/1.4007747
96. Jarvis K, Scott MB, Soulat G, et al. Aortic pulse wave velocity evaluated by 4D flow MRI across the adult lifespan. *J Magn Reson Imaging*. 2022;56(2):464–473. doi:10.1002/jmri.28045
97. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens*. 2012;30(3):445–448. doi:10.1097/HJH.0b013e32834fa8b0
98. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension: Developed by the task force on the management of elevated blood pressure and hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Endocrinology (ESE) and the European Stroke Organisation (ESO). *Eur Heart J*. 2024;45(38):3912–4018. doi:10.1093/eurheartj/ehae178
99. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, et al. Recommendations for improving and standardizing vascular research on arterial stiffness: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2015;66(3):698–722. doi:10.1161/HYP.0000000000000033
100. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension*. 2002;39(1):10-15. doi:10.1161/hy0102.099031
101. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001;37(5):1236-1241. doi:10.1161/01.hyp.37.5.1236

102. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano AI, Laloux B, Boutouyrie P. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke*. 2003;34(5):1203–1206. doi:10.1161/01.STR.0000065428.03209.64
103. Ishida A. Does elevated pulse wave velocity improve risk prediction in low-risk populations? *Hypertens Res*. 2025;48(11):1730–1732. doi:10.1038/s41440-025-02137-8
104. Tomiyama H, Shiina K. State of the art review: brachial-ankle PWV. *J Atheroscler Thromb*. 2020;27(7):621–636. doi:10.5551/jat.RV17041
105. Sang T, Lv N, Dang A, Cheng N, Zhang W. Brachial-ankle pulse wave velocity and prognosis in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Hypertens Res*. 2021;44(9):1175–1185. doi:10.1038/s41440-021-00678-2
106. Ohkuma T, Ninomiya T, Tomiyama H, et al; Collaborative Group for J-BAVEL. Brachial-ankle pulse wave velocity and the risk prediction of cardiovascular disease: an individual participant data meta-analysis. *Hypertension*. 2017;69(6):1045–1052. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09097
107. Laucyte-Cibulskiene A, Chen CH, Cockcroft J, et al. Clusters of risk factors in metabolic syndrome and their influence on central blood pressure in a global study. *Sci Rep*. 2022;12(1):14409. doi:10.1038/s41598-022-18094-y
108. Bruno RM, Nilsson PM, Engström G, et al. Early and Supernormal Vascular Aging: Clinical Characteristics and Association With Incident Cardiovascular Events. *Hypertension*. 2020;76(5):1616–1624. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14971
109. Kangas P, Tikkakoski A, Kettunen J, et al. Changes in hemodynamics associated with metabolic syndrome are more pronounced in women than in men. *Sci Rep*. 2019;9:18377. doi:10.1038/s41598-019-54926-0
110. Kim HL, Lee JM, Seo JB, et al. The effects of metabolic syndrome and its components on arterial stiffness in relation to gender. *J Cardiol*. 2015;65(3):243–249. doi:10.1016/j.jjcc.2014.05.009
111. Angoff R, Mosarla RC, Tsao CW. Aortic stiffness: epidemiology, risk factors, and relevant biomarkers. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:709396. doi:10.3389/fcvm.2021.709396
112. Gavish B, Izzo JL Jr. Arterial stiffness: going a step beyond. *Am J Hypertens*. 2016;29(11):1223–1233. doi:10.1093/ajh/hpw074
113. Stanek A, Fazeli B, Bartuś S, Sutkowska E. The role of endothelium in physiological and pathological states: New data. *Biomed Res Int*. 2018;2018:1098039. doi:10.1155/2018/1098039

114. Chen H, Wu W, Fang W, et al. Does an increase in estimated pulse wave velocity increase the incidence of hypertension? *J Hypertens.* 2021;39(12):2388–2394. doi:10.1097/HJH.0000000000002945
115. Farah BQ, Cucato GG, Andrade-Lima A, et al. Impact of hypertension on arterial stiffness and cardiac autonomic modulation in patients with peripheral artery disease: a cross-sectional study. *Einstein (Sao Paulo).* 2021;19:eA06100. doi:10.31744/einstein_journal/2021AO6100
116. Vlachopoulos C, Terentes-Printzios D, Laurent S, et al. Association of estimated pulse wave velocity with survival: a secondary analysis of SPRINT. *JAMA Netw Open.* 2019;2(10):e1912831. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.12831
117. Hill MA, Yang Y, Zhang L, et al. Insulin resistance, cardiovascular stiffening and cardiovascular disease. *Metabolism.* 2021;119:154766. doi:10.1016/j.metabol.2021.154766
118. Naka KK, Papathanassiou K, Bechlioulis A, et al. Association of vascular indices with novel circulating biomarkers as prognostic factors for cardiovascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Biochem.* 2018;53:31–37. doi:10.1016/j.clinbiochem.2017.12.014
119. Antonio-Villa NE, Bello-Chavolla OY, Vargas-Vázquez A, et al. Increased visceral fat accumulation modifies the effect of insulin resistance on arterial stiffness and hypertension risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2021;31(2):506–517. doi:10.1016/j.numecd.2020.11.017
120. Bello-Chavolla OY, Almeda-Valdes P, Gomez-Velasco D, et al. METS-IR, a novel score to evaluate insulin sensitivity, is predictive of visceral adiposity and incident type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol.* 2018;178(5):533–544. doi:10.1530/EJE-17-0883
121. Bello-Chavolla OY, Antonio-Villa NE, Vargas-Vázquez A, et al. Prediction of incident hypertension and arterial stiffness using the non-insulin-based metabolic score for insulin resistance (METS-IR) index. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2019;21(8):1063–1070. doi:10.1111/jch.13614
122. Yan Y, Wang D, Sun Y, et al. Triglyceride-glucose index trajectory and arterial stiffness: results from Hanzhong Adolescent Hypertension Cohort Study. *Cardiovasc Diabetol.* 2022;21(1):33. doi:10.1186/s12933-022-01453-4
123. Kılıç A, Baydar O, Elçik D, Apaydın Z, Can MM. Role of dyslipidemia in early vascular aging syndrome. *Turk J Med Sci.* 2021;51(2):727–734. doi:10.3906/sag-2008-179
124. Wen J, Zhong Y, Kuang C, Liao J, Chen Z, Yang Q. Lipoprotein ratios are better than conventional lipid parameters in predicting arterial stiffness in young men. *J Clin Hypertens.* 2017;19(7):771–776. doi:10.1111/jch.13038

125. Vianna CA, Horta BL, Gonzalez MC, França GVA, Gigante DP, Barros FL. Association of pulse wave velocity with body fat measures at 30 y of age. *Nutrition*. 2019;61:38–42. doi:10.1016/j.nut.2018.09.037
126. Gómez-Sánchez L, Gómez-Sánchez M, Rodríguez-Sánchez E, et al. Relationship of different anthropometric indices with vascular ageing in an adult population without cardiovascular disease – EVA Study. *J Clin Med*. 2022;11(9):2671. doi:10.3390/jcm11092671
127. Nagayama D, Watanabe Y, Yamaguchi T, et al. Issue of waist circumference for the diagnosis of metabolic syndrome regarding arterial stiffness: possible utility of a body shape index in middle-aged nonobese Japanese urban residents receiving health screening. *Obes Facts*. 2022;15(1):160–169. doi:10.1159/000521325
128. Kim HL, Joh HS, Lim WH, et al. Associations of Estimated Pulse Wave Velocity with Body Mass Index and Waist Circumference among General Korean Adults. *Metabolites*. 2023;13(10):1082. Published 2023 Oct 15. doi:10.3390/metabo13101082
129. Liang KW, Lee WJ, Lee IT, et al. Regaining body weight after weight reduction further increases pulse wave velocity in obese men with metabolic syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(40):e12730. doi:10.1097/MD.00000000000012730
130. Stone K, Veerasingam D, Meyer ML, et al. Reimagining the value of brachial-ankle pulse wave velocity as a biomarker of cardiovascular disease risk – a call to action on behalf of VascAgeNet. *Hypertension*. 2023;80(10):1980–1992. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.21314
131. An DW, Hansen TW, Aparicio LS, et al. Derivation of an outcome-driven threshold for aortic pulse wave velocity: an individual-participant meta-analysis. *Hypertension*. 2023;80(9):1949–1959. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.21318
132. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(13):1318–1327. doi:10.1016/j.jacc.2009.10.061
133. Mattace-Raso FUS, van der Cammen TJM, Hofman A, et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation*. 2006;113(5):657–663. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.555235
134. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2010;121(4):505–511. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.886655

135. Fantin F, Mattocks A, Bulpitt CJ, Banya W, Rajkumar C. Is augmentation index a good measure of vascular stiffness in the elderly? *Age Ageing*. 2007;36(1):43–48. doi:10.1093/ageing/afl115
136. ScienceDirect. Augmentation index. Accessed March 9, 2024. <https://www.sciencedirect.com/topics/nursing-and-health-professions/augmentation-index>
137. Wilkinson IB, MacCallum H, Flint L, Cockcroft JR, Newby DE, Webb DJ. The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans. *J Physiol*. 2000;525(Pt 1):263–270. doi:10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00263.x
138. Cheng YB, Xia JH, Li Y, Wang JG. Antihypertensive Treatment and Central Arterial Hemodynamics: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Physiol*. 2021;12:762586. Published 2021 Nov 24. doi:10.3389/fphys.2021.762586
139. McGaughey TJ, Fletcher EA, Shah SA. Impact of antihypertensive agents on central systolic blood pressure and augmentation index: a meta-analysis. *Am J Hypertens*. 2016;29(4):448–457. doi:10.1093/ajh/hpv134
140. Vyssoulis GP, Pietri PG, Karpanou EA, et al. Differential impact of metabolic syndrome on arterial stiffness and wave reflections: focus on distinct definitions. *Int J Cardiol*. 2010;138(2):119–125. doi:10.1016/j.ijcard.2008.08.005
141. Yanai H. Correlations of arterial stiffness and augmentation index with metabolic risk factors in patients with type 2 diabetes. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2016;18(6):593–594. doi:10.1111/jch.12728
142. Eikås JG, Gerdts E, Halland H, Midtbø H, Cramariuc D, Kringeland E. Arterial stiffness in overweight and obesity: association with sex, age, and blood pressure. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2023;30(5):435–443. doi:10.1007/s40292-023-00593-2
143. Shiva Kumar P, Medina-Lezama J, Morey-Vargas O, et al. Prospective risk factors for increased central augmentation index in men and women. *Am J Hypertens*. 2015;28(1):121–126. doi:10.1093/ajh/hpu093
144. Li CH, Lu FH, Yang YC, Wu JS, Chang CJ. Increased arterial stiffness in prediabetic subjects recognized by hemoglobin A1c with postprandial glucose but not fasting glucose levels. *J Clin Med*. 2019;8(5):603. doi:10.3390/jcm8050603
145. Rinkūnienė E, Dženkevičiūtė V, Petrulionienė Ž, et al. Hypertriglyceridemia impact on arterial parameters in patients with metabolic syndrome. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021;21(1):393. doi:10.1186/s12872-021-02202-3

146. Li WF, Huang YQ, Feng YQ. Association between central haemodynamics and risk of all-cause mortality and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hum Hypertens.* 2019;33(7):531–541. doi:10.1038/s41371-019-0187-x
147. Weber T, Auer J, O'Rourke MF, et al. Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease. *Circulation.* 2004;109(2):184–189. doi:10.1161/01.CIR.0000105767.94169.E3
148. Hayashi T, Nakayama Y, Tsumura K, Yoshimaru K, Ueda H. Reflection in the arterial system and the risk of coronary heart disease. *Am J Hypertens.* 2002;15(5):405–409. doi:10.1016/S0895-7061(02)02260-4
149. Chirinos JA, Kips JG, Jacobs DR Jr, et al. Arterial wave reflections and incident cardiovascular events and heart failure: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(21):2170–2177. doi:10.1016/j.jacc.2012.07.054
150. Desbiens LC, Fortier C, Nadeau-Fredette AC, et al. Prediction of cardiovascular events by pulse waveform parameters: analysis of CARTaGENE. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(17):e026603. doi:10.1161/JAHA.122.026603
151. Limpijankit T, Vathesatogkit P, Matchariyakul D, et al. Cardio-ankle vascular index as a predictor of major adverse cardiovascular events in metabolic syndrome patients. *Clin Cardiol.* 2021;44(11):1628–1635. doi:10.1002/clc.23735
152. Shirai K, Utino J, Otsuka K, Takata M. A novel blood pressure-independent arterial wall stiffness parameter: cardio-ankle vascular index (CAVI). *J Atheroscler Thromb.* 2006;13(2):101–107. doi:10.5551/jat.13.101
153. Asmar R. Principles and usefulness of the cardio-ankle vascular index (CAVI): a new global arterial stiffness index. *Eur Heart J Suppl.* 2017;19(Suppl B):B4–B10. doi:10.1093/eurheartj/suw058
154. Shirai K, Song M, Suzuki J, et al. Contradictory effects of β 1- and α 1-adrenergic receptor blockers on cardio-ankle vascular stiffness index (CAVI): the independency of CAVI from blood pressure. *J Atheroscler Thromb.* 2011;18(1):49–55. doi:10.5551/jat.6295
155. Wohlfahrt P, Krajčoviechová A, Seidlerová J, et al. Arterial stiffness parameters: how do they differ? *Atherosclerosis.* 2013;231(2):359–364. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.09.020
156. Bäck M, Topouchian J, Labat C, et al. Cardio-ankle vascular index for predicting cardiovascular morbimortality and determinants for its progression in the prospective advanced approach to arterial stiffness (TRIPLE-A-Stiffness) study. *EBioMedicine.* 2024;103:105107. doi:10.1016/j.ebiom.2024.105107

157. Suzuki J, Sakakibara R, Tomaru T, et al. Stroke and cardio-ankle vascular stiffness index. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2013;22(2):171–175. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2011.07.010
158. Yingchoncharoen T, Limpijankit T, Jongjirasiri S, Laothamatas J, Yamwong S, Sritara P. Arterial stiffness contributes to coronary artery disease risk prediction beyond the traditional risk score (RAMA-EGAT score). *Heart Asia.* 2012;4(1):77–82. doi:10.1136/heartasia-2011-010079
159. Saravanan CR, Chowdhury SR, Inban P, et al. Predictive significance of cardio ankle vascular index for the assessment of cardiovascular risk in hypertensive patients: a systematic review. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2024;26(9):1005–1014. doi:10.1111/jch.14878
160. Pavlovska I, Kunzova S, Jakubik J, et al. Associations between high triglycerides and arterial stiffness in a population-based sample: Kardiovize Brno 2030 study. *Lipids Health Dis.* 2020;19:170. doi:10.1186/s12944-020-01345-0
161. Kim S, Choi SY, Lee H, Kim JJ, Park HE. Sex and age differences in the impact of metabolic syndrome and its components including a body shape index on arterial stiffness in the general population. *J Atheroscler Thromb.* 2022;29(12):1774–1790. doi:10.5551/jat.63371
162. Sato Y, Nagayama D, Saiki A, et al. Cardio-ankle vascular index is independently associated with future cardiovascular events in outpatients with metabolic disorders. *J Atheroscler Thromb.* 2016;23(5):596–605. doi:10.5551/jat.31385
163. Satoh-Asahara N. Metabolic syndromes and CAVI. In: Shirai K, Asmar R, Orimo H, eds. *Cardio-Ankle Vascular Index: Overview & Clinical Application.* Japanese Society for Vascular Health; 2021:Chapter 20-5.
164. Kubota Y, Maebuchi D, Takei M, et al. Cardio-ankle vascular index is a predictor of cardiovascular events. *Artery Res.* 2011;5(3):91–96. doi:10.1016/j.artres.2011.03.005
165. Yasuharu T, Setoh K, Kawaguchi T, Nakayama T, Matsuda F; Nagahama study group. Brachial-ankle pulse wave velocity and cardio-ankle vascular index are associated with future cardiovascular events in a general population: the Nagahama Study. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2021;23(7):1390–1398. doi:10.1111/jch.14294
166. Miyoshi T, Ito H, Shirai K, et al. Predictive Value of the Cardio-Ankle Vascular Index for Cardiovascular Events in Patients at Cardiovascular Risk. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(16):e020103. doi:10.1161/JAHA.120.020103
167. Kusunose K, Sato M, Yamada H, et al. Prognostic implications of non-invasive vascular function tests in high-risk atherosclerosis patients. *Circ J.* 2016;80(4):1034–1040. doi:10.1253/circj.CJ-15-1356

168. Thijssen DHJ, Black MA, Pyke KE, et al. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011;300(1):H2–H12. doi:10.1152/ajpheart.00471.2010
169. Suárez-Cuenca JA, Montoya-Ramírez J, Gutiérrez-Buendía JA, et al. Pulse-wave velocity, flow-mediated dilation, and carotid intima-media thickness to assess cardiovascular risk in population with metabolic syndrome. *J Vis Exp.* 2024;(211):e65842. doi:10.3791/65842
170. Joannides R, Haefeli WE, Linder L, et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation.* 1995;91(5):1314–1319. doi:10.1161/01.cir.91.5.1314
171. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet.* 1992;340(8828):1111–1115. doi:10.1016/0140-6736(92)93147-f
172. Reddy KG, Nair NR, Sheehan HM, et al. Evidence that selective endothelial dysfunction may occur in the absence of angiographic or ultrasound atherosclerosis in patients with risk factors for atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 1994;23(4):833–843. doi:10.1016/0735-1097(94)90627-0
173. Iantorno M, Campia U, Di Daniele N, et al. Obesity, inflammation and endothelial dysfunction. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2014;28(2):169–176.
174. Sprung VS, Bowden Davies KA, Norman JA, et al. Metabolic syndrome is associated with reduced flow-mediated dilation independent of obesity status. *Eur J Endocrinol.* 2020;183(2):211–220. doi:10.1530/EJE-20-0098
175. Ahn Y, Aung N, Ahn H-S, et al. A comprehensive review of clinical studies applying flow-mediated dilation. *Diagnostics.* 2024;14(22):2499. doi:10.3390/diagnostics14222499
176. Kosmeri C, Milionis H, Vlahos AP, et al. The impact of dyslipidemia on early markers of endothelial and renal dysfunction in children. *J Clin Lipidol.* 2021;15(2):292–300. doi:10.1016/j.jacl.2020.12.003
177. Ding H, Liu S, Zhao KX, et al. Comparative efficacy of antihypertensive agents in flow-mediated vasodilation of patients with hypertension: network meta-analysis of randomized controlled trial. *Int J Hypertens.* 2022;2022:2432567. doi:10.1155/2022/2432567
178. Celermajer DS, Sorensen KE, Bull C, et al. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. *J Am Coll Cardiol.* 1994;24(6):1468–1474. doi:10.1016/0735-1097(94)90141-4
179. Matsuzawa Y, Kwon TG, Lennon RJ, et al. Prognostic value of flow-mediated vasodilation in brachial artery and fingertip artery for

- cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(11):e002270. doi:10.1161/JAHA.115.002270
180. Maruhashi T, Soga J, Fujimura N, et al. Endothelial dysfunction, increased arterial stiffness, and cardiovascular risk prediction in patients with coronary artery disease: FMD-J (Flow-Mediated Dilation Japan) Study A. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(14):e008588. doi:10.1161/JAHA.118.008588
 181. Ras RT, Streppel MT, Draijer R, et al. Flow-mediated dilation and cardiovascular risk prediction: a systematic review with meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2013;168(1):344–351. doi:10.1016/j.ijcard.2012.09.047
 182. Suzuki T, Hirata K, Elkind MS, et al. Metabolic syndrome, endothelial dysfunction, and risk of cardiovascular events: the Northern Manhattan Study (NOMAS). *Am Heart J.* 2008;156(2):405–410. doi:10.1016/j.ahj.2008.02.022
 183. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004–2006–2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th Watching the Risk Symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis.* 2012;34(4):290–296. doi:10.1159/000343145
 184. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21(2):93–111. doi:10.1016/j.echo.2007.11.011
 185. Simon A, Gariepy J, Chironi G, et al. Intima-media thickness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk. *J Hypertens.* 2002;20(2):159–169. doi:10.1097/00004872-200202000-00001
 186. Cuspidi C, Sala C, Tadic M, et al. Association of metabolic syndrome with carotid thickening and plaque in the general population: a meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2018;20(1):4–10. doi:10.1111/jch.13138
 187. Zhou PA, Zhang CH, Chen YR, et al. Association between metabolic syndrome and carotid atherosclerosis: a cross-sectional study in northern China. *Biomed Environ Sci.* 2019;32(12):914–921. doi:10.3967/bes2019.114
 188. Yang Q, Lin Q, Guo D, et al. Association of carotid intima media thickness with metabolic syndrome among low-income middle-aged and elderly Chinese: a population-based cross-sectional study. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:669245. doi:10.3389/fcvm.2021.669245
 189. Hirata C, Miyai N, Idoe A, et al. Effect of metabolic syndrome components and their clustering on carotid atherosclerosis in a sample of the general

- Japanese population. *Hypertens Res.* 2016;39(5):362–366. doi:10.1038/hr.2015.152
190. Eickemberg M, Amorim LDAF, Almeida MDCC, et al. Indicators of abdominal adiposity and carotid intima-media thickness: results from the Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brazil). *Arq Bras Cardiol.* 2019;112(3):220–227. doi:10.5935/abc.20180273
 191. Jung JM, Young K, Won D, et al. Metabolic syndrome and early carotid atherosclerosis in the elderly. *J Atheroscler Thromb.* 2014;21(5):435–444. doi:10.5551/jat.18655
 192. Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, Hashimoto H, Nagai R, Yamakado M. Hypertension is the most common component of metabolic syndrome and the greatest contributor to carotid arteriosclerosis in apparently healthy Japanese individuals. *Hypertens Res.* 2005;28(1):27–34. doi:10.1291/hypres.28.27
 193. Echouffo-Tcheugui JB, Chen H, Kalyani RR, et al. Glycemic markers and subclinical cardiovascular disease: the Jackson Heart Study. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2019;12(3):e008641. doi:10.1161/CIRCIMAGING.118.008641
 194. Adolphe A, Cook LS, Huang X. A cross-sectional study of intima-media thickness, ethnicity, metabolic syndrome, and cardiovascular risk in 2268 study participants. *Mayo Clin Proc.* 2009;84(3):221–228. doi:10.4065/84.3.221
 195. Ling Y, Wan Y, Barinas-Mitchell E, et al. Varying definitions of carotid intima-media thickness and future cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2023;12(23):e031217. doi:10.1161/JAHA.123.031217
 196. Simon A, Megnien JL, Chironi G. The value of carotid intima-media thickness for predicting cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(2):182–185. doi:10.1161/ATVBAHA.109.196980
 197. Wright JD, Folsom AR, Coresh J, et al. The ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) Study: JACC Focus Seminar 3/8. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(23):2939–2959. doi:10.1016/j.jacc.2021.04.035
 198. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) study. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(15):1600–1607. doi:10.1016/j.jacc.2009.11.075
 199. Näslund U, Lundgren A, Vanoli D, Norberg M. Is intima-media thickness a predictor for cardiovascular risk? – Authors' reply. *Lancet.* 2019;394(10196):381. doi:10.1016/S0140-6736(19)30343-5

200. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455
201. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies with the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227–3337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484
202. Drexel H, Festa A. Subclinical atherosclerosis: More data - More insights into prevention. *Atherosclerosis*. 2024;393:117561. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2024.117561
203. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):2935–2959. doi:10.1016/j.jacc.2013.11.005
204. Laucevičius A, Kasiulevičius V, Jatužis D, et al. Lithuanian High Cardiovascular Risk (LitHiR) primary prevention programme – rationale and design. *Semin Cardiovasc Med*. 2012;18(1):1–6. doi:10.2478/v10287-012-0003-3
205. Butlin M, Qasem A. Large artery stiffness assessment using SphygmoCor technology. *Pulse (Basel)*. 2017;4(4):180–192. doi:10.1159/000452448
206. Nelson MR, Stepanek J, Cevette M, et al. Noninvasive measurement of central vascular pressures with arterial tonometry: clinical revival of the pulse pressure waveform? *Mayo Clin Proc*. 2010;85(5):460–472. doi:10.4065/mcp.2009.0336
207. Engelen L, Ferreira I, Stehouwer CD, et al. Reference intervals for common carotid intima-media thickness measured with echotracking: relation with risk factors. *Eur Heart J*. 2013;34(30):2368–2380. doi:10.1093/eurheartj/ehs380
208. Graham I, Cooney MT, Bradley D, Dudina A, Reiner Z. Dyslipidemias in the prevention of cardiovascular disease: risks and causality. *Curr Cardiol Rep*. 2012;14(6):709–720. doi:10.1007/s11886-012-0313-7
209. Lee JS, Chang PY, Zhang Y, et al. Triglyceride and HDL-C dyslipidemia and risks of coronary heart disease and ischemic stroke by glycemic dysregulation status: the Strong Heart Study. *Diabetes Care*. 2017;40(4):529–537. doi:10.2337/dc16-1958
210. Manemann SM, Bielinski SJ, Moser ED, et al. Variability in lipid levels and risk for cardiovascular disease: an electronic health record-based population

- cohort study. *J Am Heart Assoc.* 2023;12(5):e027639. doi:10.1161/JAHA.122.027639
211. Stauffer ME, Weisenfluh L, Morrison A. Association between triglycerides and cardiovascular events in primary populations: a meta-regression analysis and synthesis of evidence. *Vasc Health Risk Manag.* 2013;9:671–680. doi:10.2147/VHRM.S52713
 212. Pan A, Wang Y, Talaei M, Hu FB. Relation of smoking with total mortality and cardiovascular events among patients with diabetes mellitus: a meta-analysis and systematic review. *Circulation.* 2015;132(19):1795–1804. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017926
 213. Af Geijerstam P, Janryd F, Nyström FH. Smoking and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes: a prospective observational study. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2023;24(11):802–807. doi:10.2459/JCM.0000000000001540
 214. Yano Y, Kim HC, Lee H, et al. Isolated diastolic hypertension and risk of cardiovascular disease: controversies in hypertension – pro side of the argument. *Hypertension.* 2022;79(8):1563–1570. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.18459
 215. Song Z, Zhao H, Wei Z, et al. Mean arterial pressure trajectory with premature cardiovascular disease and all-cause mortality in young adults: the Kailuan prospective cohort study. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1222995. doi:10.3389/fcvm.2023.1222995
 216. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care.* 2025;48(Supplement_1):S207–S238. doi:10.2337/dc25-S010
 217. Bassuk SS, Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: clinical importance. *Curr Probl Cardiol.* 2004;29(8):439–493. doi:10.1016/j.cpcardiol.2004.03.004
 218. de Ferranti SD, Rifai N. C-reactive protein: a nontraditional serum marker of cardiovascular risk. *Cardiovasc Pathol.* 2007;16(1):14–21. doi:10.1016/j.carpath.2006.04.006
 219. Sellmayer A, Limmert T, Hoffmann U. High sensitivity C-reactive protein in cardiovascular risk assessment: CRP mania or useful screening? *Int Angiol.* 2003;22(1):15–23.
 220. Castellon X, Bogdanova V. Chronic inflammatory diseases and endothelial dysfunction. *Aging Dis.* 2016;7(1):81–89. doi:10.14336/AD.2015.0803
 221. Mottillo S, Filion KB, Genest J, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(14):1113–1132. doi:10.1016/j.jacc.2010.05.034

222. Kaur J. Assessment and screening of the risk factors in metabolic syndrome. *Med Sci.* 2014;2(3):140–152. doi:10.3390/medsci2030140
223. Laurent S, Boutouyrie P. The structural factor of hypertension: large and small artery alterations. *Circ Res.* 2015;116(6):1007–1021. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.303596
224. Katakami N, Mita T, Goshō M, et al. Clinical utility of carotid ultrasonography in the prediction of cardiovascular events in patients with diabetes: a combined analysis of data obtained in five longitudinal studies. *J Atheroscler Thromb.* 2018;25(10):1053–1066. doi:10.5551/jat.43141
225. Lorenz MW, von Kegler S, Steinmetz H, Markus HS, Sitzler M. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Stroke.* 2006;37(1):87–92. doi:10.1161/01.STR.0000196964.24024.ea
226. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(25):e50–e103. doi:10.1016/j.jacc.2010.09.001
227. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013;31(7):1281–1357. doi:10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc
228. Okamoto Y, Miyoshi T, Ichikawa K, Takaya Y, Nakamura K, Ito H. Cardio-ankle vascular index as an arterial stiffness marker improves the prediction of cardiovascular events in patients without cardiovascular diseases. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2022;9(11):368. doi:10.3390/jcdd9110368
229. Satoh-Asahara N, Kotani K, Yamakage H, et al. Cardio-ankle vascular index predicts for the incidence of cardiovascular events in obese patients: a multicenter prospective cohort study (Japan Obesity and Metabolic Syndrome Study: JOMS). *Atherosclerosis.* 2015;242(2):461–468. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.08.003
230. Fowkes FGR, Murray GD, Butcher I, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA.* 2008;300(2):197–208. doi:10.1001/jama.300.2.197
231. Timóteo AT, Mota Carmo M, Soares C, Ferreira RC. Has carotid intima-media thickness prognostic impact in patients with high cardiovascular risk? A long-term cohort study. *Echocardiography.* 2019;36(1):125–132. doi:10.1111/echo.14207

232. Wang C, Fang X, Wu X, et al. Metabolic syndrome and risks of carotid atherosclerosis and cardiovascular events in community-based older adults in China. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2019;28(4):870–878. doi:10.6133/apjcn.201912_28(4).0024
233. Han M, Heo J, Lee IH, et al. Prognostic value of central blood pressure on the outcomes of embolic stroke of undetermined source. *Sci Rep.* 2023;13(1):9550. doi:10.1038/s41598-023-36151-y
234. Arsenault BJ, Lemieux I, Després JP, et al. The hypertriglyceridemic-waist phenotype and the risk of coronary artery disease: results from the EPIC-Norfolk prospective population study. *CMAJ.* 2010;182(13):1427–1432. doi:10.1503/cmaj.091276
235. Moebus S, Balijepalli C, Lösch C, et al. Age- and sex-specific prevalence and ten-year risk for cardiovascular disease of all 16 risk factor combinations of the metabolic syndrome: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol.* 2010;9:34. doi:10.1186/1475-2840-9-34
236. Tune JD, Goodwill AG, Sassoon DJ, Mather KJ. Cardiovascular consequences of metabolic syndrome. *Transl Res.* 2017;183:57–70. doi:10.1016/j.trsl.2017.01.001
237. Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: clinical insights and vascular mechanisms. *Can J Cardiol.* 2018;34(5):575–584. doi:10.1016/j.cjca.2017.12.005
238. do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, et al. Obesity-Induced Hypertension: Brain Signaling Pathways. *Curr Hypertens Rep.* 2016;18(7):58. doi:10.1007/s11906-016-0658-1
239. Jucevičienė A, Purnaitė R, Badarienė J, Ryliškytė L. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality among middle-aged metabolic syndrome subjects without overt cardiovascular disease. *Nutr Metab (Lond).* 2024;21(1):98. doi:10.1186/s12986-024-00875-z
240. Zhou YF, Wang Y, Wang G, et al. Association Between Statin Use and Progression of Arterial Stiffness Among Adults With High Atherosclerotic Risk. *JAMA Netw Open.* 2022;5(6):e2218323. Published 2022 Jun 1. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.18323
241. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021–3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339
242. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force

- on Clinical Practice Guidelines. Hypertension. 2018;71(6):1269–1324. doi:10.1161/HYP.0000000000000066
243. Smith DK, Lennon RP, Carlsgaard PB. Managing Hypertension Using Combination Therapy. *Am Fam Physician*. 2020;101(6):341–349.
244. Vieceli T, Brambilla B, Pereira RQ, Dellamea BS, Stein AT, Grezzana GB. Prediction of all-cause and cardiovascular mortality using central hemodynamic indices among elderly people: systematic review and meta-analysis. *Sao Paulo Med J*. 2021;139(2):123–126. doi:10.1590/1516-3180.2020.0364.R1.0412020
245. Jansen-Chaparro S, López-Carmona MD, Cobos-Palacios L, Sanz-Cánovas J, Bernal-López MR, Gómez-Huelgas R. Statins and Peripheral Arterial Disease: A Narrative Review. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:777016. Published 2021 Nov 22. doi:10.3389/fcvm.2021.777016

9. PRIEDAI

 **440**

VILNIAUS UNIVERSITETO
VILNIAUS REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS

**LEIDIMAS
ATLIKTI BIOMEDICININĮ TYRIMĄ**

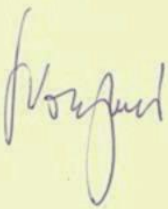
2019-03-26 Nr.2019/3-1104-603

Tyrimo pavadinimas:

Arterijų struktūrinių ir funkcinų pokyčių ryšys su kardiovaskuliniais rizikos veiksniais bei įvykiais širdies ir kraujagyslių ligų prevencinėje programoje dalyvaujantiems didelės rizikos grupės pacientams

Protokolo Nr.:	J4-1
Versija:	2.0
Data:	2019 03 15
Informuoto asmens sutikimo forma:	neteikiama
Pagrindinis tyrėjas:	Jolita Badarienė
Istaigos pavadinimas:	VŠĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos
Adresas:	Santariškių g. 2, Vilnius
Leidimas galioja iki:	2029 12

Leidimas išduotas Vilniaus regioninio biomedicininio tyrimų etikos komiteto posėdžio (protokolas Nr. 2019/3), vykusio 2019 m. kovo 26 d. sprendimu.

Pirmininkas  prof. dr. (HP) Saulius Vosylius

Viešoji įstaiga
Universiteto g. 3 Duomenys kaupiami ir saugomi
Juridiniu asmeniu registre Komiteto duomenys:
M. K. Čiurlionio g. 21, LT-03101 Vilnius

1 priedas. Vilniaus regioninio biomedicininio tyrimų etikos komiteto leidimas atlikti biomedicininį tyrimą

10. SANTRAUKA

ABBREVIATIONS

ABI	ankle-brachial index
ACEI	angiotensin converting enzyme inhibitors
AIxHR75	augmentation index adjusted to a heart rate of 75 bpm
aPWV	aortic (carotid-femoral) pulse wave velocity
CAVI	cardio-ankle vascular index
CCB	calcium channel blockers
CHD	coronary heart disease
cIMT	carotid intima-media thickness
CRP	C-reactive protein
CV	cardiovascular
CVD	cardiovascular diseases
FMD	flow mediated dilatation
HDL-C	high density lipoprotein cholesterol
HR	hazard ratio
IQR	interquartile range
LDL-C	low density lipoprotein cholesterol
MetS	metabolic syndrome
OR	odds ratio
SD	standard deviation

INTRODUCTION

Problem Relevance

Cardiovascular diseases (CVD) cause more than 17 million deaths annually worldwide. The number of deaths caused by CVD reaches 3.9 million in Europe and 1.8 million specifically in the European Union each year. CVD is also the leading cause of death in Lithuania among both men and women and was the cause of death for 50.8% of all deaths in 2024. Most common causes of death in Lithuania are coronary heart disease (CHD) and stroke. On top of that, the CHD mortality rate in Lithuania is number one among the European Union countries.

Metabolic syndrome (MetS) is a cluster of cardiometabolic risk factors promoting the development of cardiovascular diseases and the onset of type 2 diabetes. It has been established that MetS is related to the twofold cardiovascular (CV) risk and a 1.6-times higher mortality rate. One major mechanism linking MetS to CVD is arterial stiffening. As shown by the MARE consortium, the presence of MetS is associated with subclinical vascular damage. Most of the recent studies focus on the prognostic effect of arterial stiffness in the common population or among people with renal diseases. On top of that, a single arterial marker is most often used for the assessment of arterial changes. Comprehensive assessment including arterial stiffness markers (e.g., pulse wave velocity), markers of early functional changes such as measures of endothelial dysfunction and the presence of subclinical atherosclerosis (e.g., intima-media thickness) is very rare. Very few long-term studies have been published analyzing middle-aged subjects with MetS and without overt cardiovascular disease, and the scientific community is still debating which markers of subclinical arterial damage have higher predictive value for cardiovascular risk in this population. Therefore, this study aims at detailed assessment of the value of arterial markers in predicting cardiovascular events (particularly myocardial infarction, stroke, and cardiovascular death).

Aim of the Thesis

To evaluate the prognostic value of arterial and other relevant markers in predicting cardiovascular outcomes, particularly myocardial infarction, stroke, and cardiovascular death, as well as assess the impact of treatment-related changes to arterial markers.

Objectives

1. To identify arterial markers having predictive value for cardiovascular outcomes.
2. To evaluate the impact of different arterial markers on cardiovascular outcomes.
3. To assess which MetS components and their combinations have the highest impact on arterial stiffness.
4. To identify which MetS components and their combinations have the highest predictive value for cardiovascular outcomes.
5. To evaluate the impact of the traditional risk factors on CVD outcomes.
6. To analyze the impact of treatment-related changes in arterial markers on cardiovascular outcomes.

Scientific novelty of the Thesis

The novelty of this study involves the following aspects:

1. Comprehensive analysis has been conducted by evaluating not only traditional cardiovascular risk factors, but all major levels of subclinical arterial damage as well – from endothelial dysfunction to morphological changes in the carotid artery wall.
2. One of the longest longitudinal studies including nearly 6000 middle-aged subjects with MetS.
3. Follow-up evaluation has been implemented enabling to assess the relationship between specific MetS component combinations and their risk on increased arterial stiffness.
4. The study focuses on Lithuania population, whereas most similar studies which analyze the arterial marker effect on CV outcomes are oriented towards Asian populations and assess a single arterial marker.
5. Analysis with repeated measures enabled evaluation of arterial stiffness dynamics, treatment effect, and their relationship to CV outcomes.

Practical Relevance of the Research

Establishing arterial markers prognostic value for cardiovascular outcomes could help with:

1. Identifying high-risk individuals for targeted prevention.

2. Improving the understanding of factors impacting cardiovascular outcomes beyond the traditional risk factors, including early vascular damage.
3. Highlighting MetS component combinations linked to an elevated CVD risk.
4. Individualizing treatment according to the arterial marker evaluation.

Hypotheses

1. Arterial markers (arterial pulse wave velocity – aPWV, carotid intima-media thickness – cIMT and ankle-brachial index – ABI) can predict cardiovascular risk.
2. An increase in aPWV is associated with an increased risk of fatal cardiovascular events.
3. Specific MetS components and their combinations (an increased waist circumference together with an increased triglyceride level, an increased blood pressure, and an increased glucose level, as well as an increased waist circumference together with an increased triglyceride level, a decreased high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) level, an increased blood pressure and an increased glucose level) are linked to an increased arterial stiffness measured at different pools.
4. Specific MetS components and their combinations (an increased waist circumference, an increased triglyceride level, a decreased HDL-C level and an increased blood pressure as well as an increased waist circumference, an increased blood pressure and an increased glucose level) influence worse cardiovascular outcomes.
5. The risk of subjects with MetS on cardiovascular events is impacted by other risk factors as well, such as age, smoking, arterial hypertension, and the C-reactive protein (CRP) level.
6. Treatment with statins and calcium channel blockers (CCB) improves the values of arterial stiffness markers.

METHODS

Study Cohort

A prospective cohort study included 5,829 adults (men: 40–55 years; women: 50–65 years) at high CV risk with newly diagnosed MetS, identified at Vilnius University Hospital under Lithuania's LitHiR prevention program

(which has been run from 2006 onwards). Subjects with existing cardiovascular, cerebrovascular, or peripheral vascular disease, terminal illness, or malignancy were excluded.

MetS was diagnosed according to NCEP ATP III criteria (≥ 3 of the following):

- Waist circumference: ≥ 102 cm (men) or ≥ 88 cm (women);
- Triglycerides: ≥ 1.7 mmol/L;
- HDL-C: < 1.03 mmol/L (men), < 1.29 mmol/L (women);
- Blood pressure: $\geq 130/85$ mmHg or antihypertensive treatment;
- Fasting glucose: ≥ 5.6 mmol/L.

Ethical Statement

The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki; it has received approval from the Regional Ethics Committee (Permission No. 2019/3-1104-603), and the need to obtain informed patient consent was waived.

Clinical and Laboratory Evaluation

The following data were collected for each patient involved in the study:

- Anthropometrical (height, weight, body mass index, waist circumference);
- CV risk factors (smoking, family history, arterial hypertension);
- Electrocardiogram, heart rate and blood pressure;
- Laboratory tests: lipidogram, glycated hemoglobin, glucose and insulin levels before and after the oral glucose tolerance test.

Vascular Assessment

Non-invasive tests evaluated the arterial structure and function following recommendations of fasting for 8–12 hours, no smoking and physical exercise for 2–4 hours, and no usage of vasoactive drugs for at least 24 hours:

- Arterial stiffness: arterial pulse wave velocity, augmentation index adjusted to a heart rate of 75 bpm (AIxHR75), cardio-ankle vascular index (CAVI), ankle-brachial index, common carotid artery stiffness index.
- Endothelial function: flow-mediated dilatation (FMD) of the brachial artery.
- Carotid ultrasound: cIMT.

MetS Component Combinations

15 combinations of MetS components were coded according to the presence of the NCEP ATP III criteria to evaluate their relation to arterial stiffness and CV events (Table 1):

- W – an increased waist circumference;
- T – an increased triglyceride level;
- H – a decreased HDL-C level;
- B – an increased blood pressure;
- G – an increased glucose level.

Table 1. Metabolic syndrome component combination distribution among the study participants

		Metabolic syndrome components				
		W	T	H	B	G
Metabolic syndrome component combinations	WTHBG (n=1657, 31.2%)	+	+	+	+	+
	WTHB (n=519, 9.8%)	+	+	+	+	-
	WTHG (n=81, 1.5%)	+	+	+	-	+
	WTBG (n=710, 13.4%)	+	+	-	+	+
	WHBG (n=497, 9.4%)	+	-	+	+	+
	THBG (n=176, 3.3%)	-	+	+	+	+
	WTH (n=44, 0.8%)	+	+	+	-	-
	WTB (n=269, 5.1%)	+	+	-	+	-
	WHB (n=211, 4.0%)	+	-	+	+	-
	THB (n=55, 1.0%)	-	+	+	+	-
	WTG (n=20, 0.4%)	+	+	-	-	+
	WHG (n=26, 0.5%)	+	-	+	-	+
	THG (n=20, 0.4%)	-	+	+	-	+
	WBG (n=905, 17.0%)	+	-	-	+	+
	TBG (n=81, 1.5%)	-	+	-	+	+
	HBG (n=36, 0.7%)	-	-	+	+	+

Note. W – increased waist circumference, T – increased concentration of triglycerides, H – increased level of high-density lipoprotein cholesterol, B – high blood pressure, G – increased glucose concentration

Outcomes and Follow-up

Data on the cardiovascular outcomes were obtained from the Mandatory Health Insurance Fund Information System using ICD-10-AM codes in 2020. Data on the causes of death were obtained from the State Register of Deaths and Causes in 2022. Due to the data being obtained on different CV events at two different points in time, two follow-up analyses were conducted:

- CV mortality (mean follow-up 6.35 ± 2.99 years, $n = 5,829$).
- CV events (mean follow-up 4.57 ± 2.74 years, $n = 5,307$), further divided for five different comparative analyses (Figure 1):
 - **Group 1.** All CV events;
 - **Group 2.** Fatal vs. non-fatal CV events;
 - **Group 3.** Major CV events (MACEs) including myocardial infarction (MI), stroke, CV death;
 - **Group 4.** Fatal vs. non-fatal MACEs;
 - **Group 5.** MI vs. stroke.

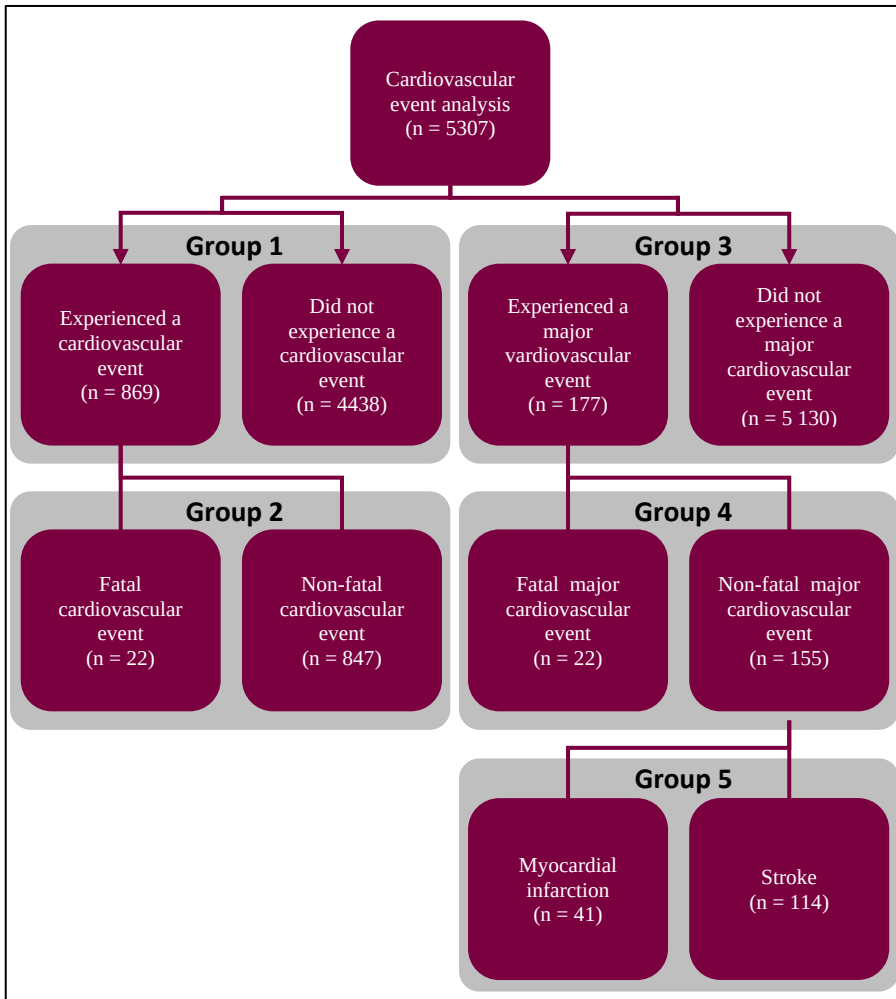


Figure 1. Scheme of cardiovascular event analysis

Repeated Measure Analysis

Out of 5,307 subjects followed up for CV events, 1,087 (20.4%) had more than one visit based on the LitHiR preventive program. Follow-up visits included laboratory and vascular assessment as well as applied treatment during the period. Repeated measure analysis evaluated the effect of arterial marker dynamics and the treatment effect on CV events.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed by using jamovi and R Studio software. The key methods were as follows:

- Descriptive statistics: mean $\pm$ standard deviation (SD) or median [interquartile range (IQR)].
- Normality testing (Shapiro-Wilk) followed by Wilcoxon rank sum, chi-square or Fisher's exact tests.
- Cox regression for hazard ratios (HR) with 95% CI.
- Survival tree analysis to identify predictive variables and their threshold values.
- ANOVA with Bonferroni correction, ANCOVA (adjusted for age, sex, non-HDL-C, smoking, and diabetes) for comparing aPWV and CAVI values among patients with different MetS component combinations.
- Multivariate logistic regression (adjusted for age, sex, non-HDL-C, smoking and diabetes) to identify the odds ratio (OR) of extremely impaired arteries for different MetS component combinations.
- Repeated measure analysis, which utilized Bayesian joint models with Markov chain Monte Carlo algorithm combining linear mixed-effect and Cox regression models.
- All tests were performed as two-tailed, with a significance threshold set to $p < 0.05$.

RESULTS

Cardiovascular Death Analysis

A sample for cardiovascular death analysis included 5,829 subjects with a mean age of 52.9 ± 6.48 years. 42.5% (2,475) out of the research subjects were men, and 57.5% (3,354) were women. All subjects were followed up for cardiovascular death for an average of 6.35 ± 2.99 years. During the follow-up

period, a total of 170 (2.9%) subjects died, with 41 (24.1%) of those deaths caused by CVD.

A comparison of the group of subjects who died from CVD and those who did not has revealed statistically significant differences in the waist circumference (109 [IQR 105–118] vs. 104 [IQR 98–111], $p = 0.001$), CRP levels (2.90 [IQR 1.45–5.60] vs. 1.90 [IQR 1.01–3.70], $p = 0.015$) and HDL-C levels (1.05 [IQR 0.90–1.31] vs. 1.16 [IQR 0.99–1.37], $p = 0.021$). In addition, subjects who smoked ($p = 0.001$) or had diabetes ($p = 0.018$) statistically significantly more often died from CVD.

A comparison of arterial marker values has revealed statistically significant differences in aPWV (9.40 [IQR 8.70–10.40] vs. 8.40 [IQR 7.50–9.40], $p < 0.001$), CAVI (8.10 [IQR 7.00–9.40] vs. 7.70 [IQR 6.80–8.60], $p = 0.015$), cIMT (708 [IQR 643–758] vs. 664 [IQR 599–736], $p = 0.013$) and ABI (1.06 [IQR 0.98–1.12] vs. 1.10 [IQR 1.03–1.15], $p = 0.006$). Whereas, differences in other arterial markers did not show statistical significance (Table 2).

Table 2. Arterial markers and their distribution between groups of subjects with and without cardiovascular death

Characteristic	Total (n=5,829)	CV Death (+) (n=41)	CV Death (-) (n=5,788)	P
aPWV, m/s, median [IQR]	8.40 [7.50;9.40]	9.40 [8.70;10.40]	8.40 [7.50;9.40]	<0.001
AIxHR75, median [IQR]	24.0 [17.0;30.0]	22.0 [16.0;29.0]	24.0 [17.0;30.0]	0.544
CAVI, median [IQR]	7.70 [6.80;8.60]	8.10 [7.00;9.40]	7.70 [6.80;8.60]	0.015
cIMT, μm , median [IQR]	664 [600;737]	708 [643;758]	664 [599;736]	0.013
Carotid stiffness index, median [IQR]	4.10 [3.25;5.20]	3.95 [3.25;5.48]	4.10 [3.25;5.20]	0.775
ABI, median [IQR]	1.10 [1.03;1.15]	1.06 [0.98;1.12]	1.10 [1.03;1.15]	0.006
FMD, %, median [IQR]	2.59 [1.21;4.23]	2.46 [1.49;4.23]	2.59 [1.21;4.22]	0.747

aPWV – aortic pulse wave velocity, AIxHR75 – aortic augmentation index adjusted for heart rate of 75 bpm, CAVI – cardio-ankle vascular index, cIMT – carotid intima media thickness, ABI – ankle-brachial index, FMD – flow-mediated dilatation, IQR – interquartile range

Cox regression analysis has revealed statistically significant relationships between an increased risk of CV death and aPWV adjusted for age for gender (HR 1.370 [1.150–1.632], $p < 0.001$), unadjusted CAVI (HR 1.282 [1.092–1.504], $p = 0.002$), unadjusted cIMT (HR 1.004 [1.001–1.006], $p = 0.003$) and ABI adjusted for age and gender (HR 0.014 [0.001–0.183], $p = 0.001$) (Table 3).

Table 3. The results of the Cox proportional hazard regression analysis on the significance of arterial markers for cardiovascular deaths

Marker	HR (95% CI)	p
aPWV (adjusted for mean arterial blood pressure)	1.340 (1.138 – 1.578)	<0.001
aPWV (adjusted for mean arterial blood pressure, age, and gender)	1.370 (1.150 – 1.632)	<0.001
AIxHR75	0.998 (0.970 – 1.027)	0.890
AIxHR75 (adjusted for age and gender)	1.019 (0.985 – 1.054)	0.281
CAVI	1.282 (1.092 – 1.504)	0.002
CAVI (adjusted for age and gender)	1.159 (0.990 – 1.358)	0.066
ABI	0.020 (0.001 – 0.359)	0.008
ABI (adjusted for age and gender)	0.014 (0.001 – 0.183)	0.001
Carotid stiffness index	1.079 (0.902 – 1.292)	0.405
Carotid stiffness index (adjusted for age and gender)	1.126 (0.928 – 1.365)	0.229
cIMT	1.004 (1.001 – 1.006)	0.003
cIMT (adjusted for age and gender)	1.003 (0.997 – 1.005)	0.052
FMD	1.001 (0.914 – 1.095)	0.991
FMD (adjusted for age and gender)	1.008 (0.939 – 1.082)	0.828

aPWV – aortic pulse wave velocity, AIxHR75 – aortic augmentation index adjusted for heart rate of 75 bpm, CAVI – cardio-ankle vascular index, cIMT – carotid intima media thickness, ABI – ankle-brachial index, FMD – flow-mediated dilatation

Survival tree analysis has revealed CRP (>17.4 mg/l, $p < 0.001$) as primary, aPWV (>8.8 m/s, $p < 0.001$) as secondary, and smoking (≥ 10 cigarettes per day, $p = 0.005$) as tertiary variables for CV death when analyzing men and women together. Excluding subjects with a CRP level above 10 mg/l (269 subjects) resulted in aPWV ($p = 0.002$) becoming a primary variable followed by gender ($p = 0.016$). Analyzing survival for men and women separately revealed aPWV (>12.8 m/s, $p = 0.004$) as the only variable for women and CRP (>14.3 mg/l, $p < 0.001$) as primary, CAVI (>11.1 , $p = 0.006$) as secondary and cIMT (>671.5 μm , $p = 0.012$) as tertiary variables for men.

Cardiovascular Event Analysis

Analysis of cardiovascular outcomes included a sub-sample of 5,307 subjects with an average age of 52.9 ± 6.46 years. 42.2% (2,241) of these subjects were men, and 57.8% (3,066) were women. All subjects were followed up for cardiovascular events for an average of 4.57 ± 2.74 years. During the follow-up period, 869 (16.37%) subjects experienced a cardiovascular event, with 41 (4.72%) of events being myocardial infarction, 114 (13.12%) cases of stroke, and 22 (2.53%) cases of cardiovascular death.

Analysis of the relationships between the traditional risk factors and cardiovascular events revealed that those subjects who experienced a CV event were older (54 [IQR 50–59] vs. 53 [IQR 48–58], $p < 0.001$) and had a lower weight (90 [IQR 80–100] vs. 92 [82–103], $p = 0.005$). Subjects with diabetes ($p = 0.005$) also experienced a CV event more frequently.

Analysis of laboratory test results between the groups of subjects who experienced a cardiovascular event and those who did not has revealed statistically significant differences in the levels of total cholesterol (6.36 [IQR 5.51–7.30] vs. 6.21 [IQR 5.40–7.12], $p = 0.008$), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) (4.12 [IQR 3.37–4.92] vs. 4.04 [IQR 3.27–4.79], $p = 0.009$), triglycerides (1.99 [IQR 1.42–2.62] vs. 1.88 [IQR 1.38–2.58], $p = 0.035$), CRP (2.01 [IQR 1.12–4.00] vs. 1.90 [IQR 1.01–3.70], $p = 0.018$), creatinine (9.806 [IQR 6.552–14.224] vs. 10.498 [IQR 6.907–14.810], $p = 0.006$) and glomerular filtration rate (93.48 [IQR 83.78–100.12] vs. 94.91 [IQR 85.57–101.71], $p < 0.001$).

Arterial marker analysis has revealed associations between CV events and increased aPWV (8.4 [IQR 7.6–9.6] vs. 8.4 [IQR 7.5–9.4], $p = 0.011$), AIxHR75 (25 [IQR 18–31] vs. 24 [IQR 16–30], $p < 0.001$) and cIMT (673.5 [IQR 603.0–745.0] vs. 657.5 [IQR 594.5–729.5], $p < 0.001$) as well as decreased ABI (1.08 [IQR 1.02–1.14] vs. 1.10 [IQR 1.03–1.15], $p < 0.001$). Other arterial markers did not show any statistically significant relationship with CV events (Table 4).

Table 4. Arterial markers and their distribution between groups of subjects with and without cardiovascular events

Characteristic	Total (n = 5307)	Event (+) (n = 869)	Event (-) (n = 4438)	P
rPWV, m/s, median [IQR]	9.3 [8.4; 10.2]	9.1 [8.3; 10.1]	9.3 [8.4; 10.2]	0.005
aPWV, m/s, median [IQR]	8.4 [7.5; 9.4]	8.4 [7.6; 9.6]	8.4 [7.5; 9.4]	0.011

Characteristic	Total (n = 5307)	Event (+) (n = 869)	Event (-) (n = 4438)	P
Carotid stiffness index, median [IQR]	4.05 [3.25; 5.15]	4.10 [3.25; 5.20]	4.05 [3.20; 5.15]	0.696
AIxHR75, median [IQR]	24 [16; 30]	25 [18; 31]	24 [16; 30]	<0.001
CAVI, median [IQR]	7.7 [6.8; 8.6]	7.8 [6.9; 8.8]	7.7 [6.8; 8.6]	0.098
cIMT, μm , median [IQR]	660.5 [596.0; 732.0]	673.5 [603.0; 745.0]	657.5 [594.5; 729.5]	<0.001
ABI, median [IQR]	1.09 [1.03; 1.15]	1.08 [1.02; 1.14]	1.10 [1.03; 1.15]	<0.001
FMD, mm, median [IQR]	0.12 [0.06; 0.20]	0.13 [0.07; 0.20]	0.12 [0.06; 0.20]	0.164
FMD, %, median [IQR]	2.81 [1.35; 4.52]	2.89 [1.50; 4.62]	2.78 [1.31; 4.51]	0.126

rPWV – radial pulse wave velocity, aPWV – aortic pulse wave velocity, AIxHR75 – aortic augmentation index adjusted for heart rate of 75 bpm, CAVI – cardio-ankle vascular index, cIMT – carotid intima media thickness, ABI – ankle-brachial index, FMD – flow-mediated dilatation, IQR – interquartile range

Cox regression analysis has revealed associations between an increased CV risk and a 1-unit increase in aPWV (HR 1.047 [1.004–1.092], $p = 0.032$), common carotid artery stiffness index (HR 1.059 [1.016–1.102], $p = 0.006$), AIxHR75 (HR 1.015 [1.008–1.021], $p < 0.001$), cIMT (HR 1.001 [1.001–1.002], $p < 0.001$), as well as a 1-unit decrease in the absolute FMD value (HR 0.658 [0.463–0.936], $p = 0.020$). Additional Cox regression analysis showed associations between an increased CV risk and a 1-standard-deviation increase in aPWV (HR 1.072 [1.006–1.142], $p = 0.032$, SD = 1.51), the common carotid stiffness index value (HR 1.097 [1.027–1.172], $p = 0.006$, SD = 1.63), AIxHR75 (HR 1.164 [1.089–1.245], $p < 0.001$, SD = 10.34) and cIMT (HR 1.139 [1.069–1.215], $p < 0.001$, SD = 104.14) as well as a 1-SD decrease in the absolute FMD value (HR 0.909 [0.839–0.985], $p = 0.020$, SD = 0.23) (Table 5).

Table 5. The results of the Cox proportional hazard regression analysis on the significance of arterial markers for cardiovascular events

Marker	HR (95 % CI)	p
rPWV	0.972 (0.923 – 1.023)	0.272
rPWV (adjusted for age and gender)	0.978 (0.929 – 1.030)	0.406
aPWV	1.047 (1.004 – 1.092)	0.032
aPWV (adjusted for age and gender)	1.006 (0.962 – 1.051)	0.803

Marker	HR (95 % CI)	p
Carotid stiffness index	1.059 (1.016 – 1.102)	0.006
Carotid stiffness index (adjusted for age and gender)	1.001 (0.957 – 1.048)	0.958
AIxHR75	1.015 (1.008 – 1.021)	<0.001
AIxHR75 (adjusted for age and gender)	1.008 (0.999 – 1.016)	0.053
CAVI	1.028 (0.989 – 1.070)	0.164
CAVI (adjusted for age and gender)	1.000 (0.960 – 1.042)	0.993
cIMT	1.001 (1.001 – 1.002)	<0.001
cIMT (adjusted for age and gender)	1.001 (1.001 – 1.001)	0.021
ABI	0.596 (0.308 – 1.151)	0.123
ABI (adjusted for age and gender)	0.650 (0.337 – 1.253)	0.198
FMD, mm	0.630 (0.439 – 0.902)	0.012
FMD, mm (adjusted for age and gender)	0.658 (0.463 – 0.936)	0.020
FMD, %	0.982 (0.965 – 1.001)	0.057
FMD, % (adjusted for age and gender)	0.984 (0.966 – 1.002)	0.088

rPWV – radial pulse wave velocity, aPWV – aortic pulse wave velocity, AIxHR75 – aortic augmentation index adjusted for heart rate of 75 bpm, CAVI – cardio-ankle vascular index, cIMT – carotid intima media thickness, ABI – ankle-brachial index, FMD – flow-mediated dilatation

Analysis of the MetS component relationship with CV events did not reveal any statistically significant associations among either MetS components or the number of components being present. However, analysis of different combinations of MetS components has revealed statistically significant differences between CV events and WTHB ($p = 0.010$), WTHG ($p = 0.023$), WHG ($p = 0.015$), and WBG ($p = 0.023$).

Fatal and Non-fatal Cardiovascular Event Analysis

Analysis of fatal and non-fatal cardiovascular outcomes included a sub-sample of 869 subjects who experienced a cardiovascular event, with 22 (2.53%) of them experiencing a fatal event, and 847 (97.47%) experiencing a non-fatal cardiovascular event.

Analysis of the relationships between the traditional risk factors and fatal CV events has revealed that the subjects who experienced a fatal CV event had a higher weight (101 [IQR 88–110] vs. 90 [80–100], $p = 0.005$), a higher weight circumference value (109.0 [IQR 105.0–118.0] vs. 105.0 [IQR 98.5–112.0], $p = 0.023$), an increased systolic blood pressure (151 [IQR 142–170] vs. 138 [IQR 129–148], $p < 0.001$), an increased diastolic blood pressure (92 [IQR 82–98] vs. 83 [IQR 76–90], $p = 0.003$), and an increased heart rate (71 [IQR 66–76] vs. 65 [IQR 59–73], $p = 0.010$) than those who experienced a

non-fatal CV event. Smoking subjects also experienced a fatal CV event more often than a non-fatal CV event ($p = 0.011$).

Analysis of laboratory test results between groups of subjects who experienced a fatal CV event and those who experienced a non-fatal CV event has revealed statistically significant differences in the levels of the total cholesterol (7.10 [IQR 6.22–7.98] vs. 6.35 [IQR 5.51–7.28], $p = 0.018$) and LDL-C (4.64 [IQR 4.02–5.29] vs. 4.11 [IQR 3.36–4.90], $p = 0.037$).

Arterial marker analysis has revealed associations between fatal CV events and increased aPWV (9.4 [IQR 8.4–10.8] vs. 8.4 [IQR 7.6–9.5], $p = 0.002$) as well as increased CAVI (8.2 [IQR 7.3–9.5] vs. 7.8 [IQR 6.9–8.7], $p = 0.027$) in comparison to those who experienced a non-fatal CV event (Table 6).

Table 6. Arterial markers and their distribution between groups of subjects with and without fatal cardiovascular events

Characteristic	Total (n = 869)	Fatal event (n = 22)	Non-fatal event (n = 847)	p
rPWV, m/s, median [IQR]	9.1 [8.3; 10.1]	9.4 [8.4; 10.2]	9.1 [8.3; 10.1]	0.523
aPWV, m/s, median [IQR]	8.4 [7.6; 9.6]	9.4 [8.4; 10.8]	8.4 [7.6; 9.5]	0.002
Carotid stiffness index, median [IQR]	4.10 [3.25; 5.20]	4.25 [3.30; 5.85]	4.10 [3.25; 5.20]	0.808
AIxHR75, median [IQR]	25 [18; 31]	22 [16; 31]	25 [19; 31]	0.727
CAVI, median [IQR]	7.8 [6.9; 8.8]	8.2 [7.3; 9.5]	7.8 [6.9; 8.7]	0.027
cIMT, μm , median [IQR]	673.5 [603.0; 745.0]	708.0 [631.0; 755.0]	673.0 [603.0; 744.0]	0.387
ABI, median [IQR]	1.08 [1.02; 1.14]	1.06 [0.98; 1.12]	1.08 [1.02; 1.14]	0.259
FMD, mm, median [IQR]	0.13 [0.07; 0.20]	0.15 [0.09; 0.29]	0.13 [0.07; 0.20]	0.221
FMD, %, median [IQR]	2.89 [1.50; 4.62]	3.71 [1.84; 5.92]	2.885 [1.49; 4.60]	0.193

rPWV – radial pulse wave velocity, aPWV – aortic pulse wave velocity, AIxHR75 – aortic augmentation index adjusted for heart rate of 75 bpm, CAVI – cardio-ankle vascular index, cIMT – carotid intima media thickness, ABI – ankle-brachial index, FMD – flow-mediated dilatation, IQR – interquartile range

Analysis of the MetS component relationship with fatal CV events did not reveal statistically significant associations among either MetS components

or the number of components present. However, analysis of different combinations of MetS components has revealed that subjects with WTBG experienced more frequently a fatal than a non-fatal CV event ($p = 0.033$).

Analysis of Major Cardiovascular Events

Analysis of major cardiovascular outcomes included a sub-sample of 5,307 subjects who were followed up for cardiovascular events. 177 (3.34%) of them experienced a myocardial infarction, stroke or CV death, whereas 5,130 (96.66%) did not experience a major CV event.

Analysis of the relationships between the traditional risk factors and major CV events has revealed that subjects who experienced a major CV event had an increased diastolic blood pressure (85 [IQR 80–93] vs. 84 [IQR 77–91], $p = 0.026$) than those who did not experience such an event. Subjects who smoked ($p = 0.005$) or had diabetes ($p = 0.024$) also more frequently experienced a major CV event than those who did not smoke and did not have diabetes.

Analysis of laboratory test results between the groups of subjects who experienced a major cardiovascular event and those who did not has revealed statistically significant differences in the levels of the total cholesterol (6.57 [IQR 5.69–7.49] vs. 6.23 [IQR 5.41–7.13], $p = 0.005$), triglycerides (2.20 [IQR 1.65–2.91] vs. 1.88 [IQR 1.38–2.58], $p < 0.001$) and HDL-C (1.11 [IQR 0.94–1.26] vs. 1.15 [IQR 0.99–1.36], $p = 0.007$).

Arterial marker analysis has revealed associations between major CV events and increased aPWV (8.6 [IQR 7.6–9.7] vs. 8.4 [IQR 7.5–9.4], $p = 0.039$), cIMT (682.0 [IQR 609.0–746.5] vs. 659.5 [IQR 596.0–731.5], $p = 0.039$) as well as decreased ABI (1.07 [IQR 1.02–1.12] vs. 1.10 [IQR 1.03–1.15], $p < 0.001$) (Table 7).

Table 7. Arterial markers and their distribution between groups of subjects with and without major cardiovascular events

Characteristic	Total (n = 5307)	Major event (+) (n = 177)	Major event (-) (n = 5130)	p
rPWV, m/s, average±SD	9.33±1.344	9.26±1.331	9.34±1.344	0.443
aPWV, m/s, median [IQR]	8.4 [7.5; 9.4]	8.6 [7.6; 9.7]	8.4 [7.5; 9.4]	0.039
Carotid stiffness index, median [IQR]	4.05 [3.25; 5.15]	4.05 [3.20; 5.00]	4.05 [3.25; 5.15]	0.475

Characteristic	Total (n = 5307)	Major event (+) (n = 177)	Major event (-) (n = 5130)	P
AIxHR75, average±SD	23.4±10.34	23.8±9.56	23.4±10.37	0.576
CAVI, median [IQR]	7.7 [6.8; 8.6]	7.9 [6.9; 8.8]	7.7 [6.8; 8.6]	0.177
cIMT, μ m, median [IQR]	660.5 [596.0; 732.0]	682.0 [609.0; 746.5]	659.5 [596.0; 731.5]	0.039
ABI, median [IQR]	1.09 [1.03; 1.15]	1.07 [1.02; 1.12]	1.10 [1.03; 1.15]	<0.001
FMD, mm, median [IQR]	0.12 [0.06; 0.20]	0.13 [0.08; 0.21]	0.12 [0.06; 0.20]	0.230
FMD, %, median [IQR]	2.81 [1.35; 4.52]	2.90 [1.77; 4.82]	2.80 [1.32; 4.51]	0.144

rPWV – radial pulse wave velocity, aPWV – aortic pulse wave velocity, AIxHR75 – aortic augmentation index adjusted for heart rate of 75 bpm, CAVI – cardio-ankle vascular index, cIMT – carotid intima media thickness, ABI – ankle-brachial index, FMD – flow-mediated dilatation, IQR – interquartile range, SD – standard deviation

Cox regression analysis has revealed associations between an increased risk of a major CV and a 1-unit increase in aPWV (HR 1.088 [1.003–1.194], $p = 0.046$), cIMT (HR 1.001 [1.000–1.003], $p = 0.041$) and a 1-unit decrease in ABI (HR 0.125 [0.029–0.530], $p = 0.005$). Additional Cox regression analysis showed associations between an increased major CV risk and a 1-standard-deviation (SD) increase in aPWV (HR 1.136 [1.004–1.307], $p = 0.046$, SD = 1.51), cIMT (HR 1.159 [1.006–1.334], $p = 0.041$, SD = 104.14) as well as a 1-SD decrease in ABI (HR 0.702 [0.549–0.898], $p = 0.005$, SD = 0.17) (Table 8).

Table 8. The results of the Cox proportional hazard regression analysis on the significance of arterial markers for major cardiovascular events

Marker	HR (95 % CI)	p
rPWV	1.002 (0.896 – 1.121)	0.966
rPWV (adjusted for age and gender)	0.979 (0.873 – 1.097)	0.714
aPWV	1.100 (1.006 – 1.202)	0.036
aPWV (adjusted for age and gender)	1.088 (1.003 – 1.194)	0.046
Carotid stiffness index	1.023 (0.933 – 1.122)	0.625
Carotid stiffness index (adjusted for age and gender)	1.012 (0.915 – 1.120)	0.812
AIxHR75	1.006 (0.991 – 1.020)	0.438
AIxHR75 (adjusted for age and gender)	1.011 (0.994 – 1.028)	0.218
CAVI	1.076 (0.988 – 1.172)	0.092
CAVI (adjusted for age and gender)	1.050 (0.963 – 1.144)	0.274

Marker	HR (95 % CI)	p
cIMT	1.001 (1.000 – 1.003)	0.041
cIMT (adjusted for age and gender)	1.001 (0.999 – 1.002)	0.144
ABI	0.147 (0.034 – 0.636)	0.010
ABI (adjusted for age and gender)	0.125 (0.029 – 0.530)	0.005
FMD, mm	0.860 (0.437 – 1.692)	0.661
FMD, mm (adjusted for age and gender)	0.877 (0.449 – 1.710)	0.699
FMD, %	1.004 (0.975 – 1.033)	0.798
FMD, % (adjusted for age and gender)	1.006 (0.979 – 1.034)	0.652

rPWV – radial pulse wave velocity, aPWV – aortic pulse wave velocity, AIxHR75 – aortic augmentation index adjusted for heart rate of 75 bpm, CAVI – cardio-ankle vascular index, cIMT – carotid intima media thickness, ABI – ankle-brachial index, FMD – flow-mediated dilatation

Survival tree analysis has revealed that the highest risk for experiencing a major CV event was observed in those subjects who smoked ($p = 0.022$); it had an aPWV value of >10.7 m/s ($p = 0.019$). Analysis of survival among men and women separately revealed that an aPWV value of >8.8 m/s is associated with an increased risk of a major CV event for men ($p = 0.01$); however, no statistically significant associations with an increased risk of a major CV event were found for women.

Analysis of the MetS component relationship with major CV events has revealed that subjects with an increased level of triglycerides ($p = 0.014$) or an increased level of glucose ($p = 0.037$) as one of the MetS components statistically significantly more often experienced a major CV event. Analysis of the number of MetS components being present showed that subjects with 4 components experienced a major CV event more often than those with 3 MetS components ($p = 0.024$). Analysis of different combinations of MetS components has revealed that subjects with WTHB ($p = 0.038$) or WBG ($p < 0.001$) more often experienced a major CV event.

Fatal and Non-fatal Major Cardiovascular Event Analysis

Analysis of fatal and non-fatal major CV events included a sub-sample of 177 subjects who had experienced a major CV event, with 22 (2.53%) of them experiencing a fatal event and 155 (87.57%) suffering a non-fatal event.

Analysis of the relationships between the traditional risk factors and fatal major CV events has revealed that those subjects who experienced a fatal major CV event had an increased systolic blood pressure (151 [IQR 142–170] vs. 138 [IQR 130–149], $p < 0.001$) as well as an increased diastolic blood

pressure (92 [IQR 82–98] vs. 84 [IQR 79–92], $p = 0.040$) than those who experienced a non-fatal major CV event.

Arterial marker analysis has revealed associations between fatal major CV events and increased aPWV (9.4 [IQR 8.4–10.8] vs. 8.4 [IQR 7.5–9.6], $p = 0.004$) and increased CAVI (8.2 [IQR 7.3–9.5] vs. 7.8 [IQR 6.8–8.6], $p = 0.043$) (Table 9).

Table 9. Arterial markers and their distribution between groups of subjects with and without fatal major cardiovascular events

Characteristic	Total (n = 177)	Fatal major event (n = 22)	Non-fatal major event (n = 155)	p
rPWV, m/s, median [IQR]	9.2 [8.4; 10.2]	9.4 [8.4; 10.2]	9.15 [8.4; 10.2]	0.602
aPWV, m/s, median [IQR]	8.6 [7.6; 9.7]	9.4 [8.4; 10.8]	8.4 [7.5; 9.6]	0.004
Carotid stiffness index, median [IQR]	4.05 [3.20; 5.00]	4.25 [3.30; 5.85]	4.025 [3.15; 5.00]	0.590
AIxHR75, average±SD	23.8±9.56	24.5±10.63	23.7±9.42	0.715
CAVI, median [IQR]	7.9 [6.9; 8.8]	8.2 [7.3; 9.5]	7.8 [6.8; 8.6]	0.043
cIMT, µm, median [IQR]	682.0 [609.0; 746.5]	708.0 [631.0; 755.0]	679.25 [608.0; 745.0]	0.435
ABI, median [IQR]	1.07 [1.02; 1.12]	1.06 [0.98; 1.12]	1.07 [1.02; 1.12]	0.587
FMD, mm, median [IQR]	0.13 [0.08; 0.21]	0.15 [0.09; 0.29]	0.13 [0.08; 0.20]	0.285
FMD, %, median [IQR]	2.90 [1.77; 4.82]	3.71 [1.84; 5.92]	2.87 [1.64; 4.71]	0.311

rPWV – radial pulse wave velocity, aPWV – aortic pulse wave velocity, AIxHR75 – aortic augmentation index adjusted for heart rate of 75 bpm, CAVI – cardio-ankle vascular index, cIMT – carotid intima media thickness, ABI – ankle-brachial index, FMD – flow-mediated dilatation, IQR – interquartile range, SD – standard deviation

Analysis of laboratory test results between groups of subjects who experienced a fatal major CV event and those who experienced a non-fatal major CV event has revealed a statistically significant difference in the level of albumin (9.00 [IQR 4.00–15.00] vs. 6.00 [IQR 4.00–10.00], $p = 0.038$).

Analysis of the MetS component relationship with fatal major CV events has revealed that subjects with a decreased level of HDL-C ($p = 0.034$) as one of the MetS components statistically significantly more often experienced a non-fatal major CV event. Analysis of the number of MetS components being

present as well as different combinations of MetS components did not yield any statistically significant results.

Myocardial Infarction and Stroke Analysis

Analysis of myocardial infarction and stroke included a sub-sample of 155 subjects who had experienced a non-fatal major CV event with 41 (26.45%) of them experiencing a myocardial infarction and 114 (73.55%) experiencing a stroke.

Analysis of the relationships between the traditional risk factors and non-fatal major CV events has revealed that those subjects who experienced myocardial infarction were younger (51 [IQR 48–54] vs. 54 [IQR 50–59], $p = 0.006$), were of a higher weight (96.2 ± 15.73 vs. 90.7 ± 15.96 , $p = 0.047$) and had a lower pulse pressure (36 [IQR 32–47] vs. 44 [IQR 35–50], $p = 0.017$) than those who experienced a stroke. Smoking subjects and former smokers also experienced myocardial infarction more often than stroke ($p < 0.001$).

Arterial marker analysis has revealed that subjects with increased AIxHR75 (26 [IQR 19–31] vs. 21.5 [IQR 16–26], $p = 0.003$) more often experienced stroke than myocardial infarction (Table 10).

Table 10. Arterial markers and their distribution between groups of subjects with myocardial infarction and stroke

Characteristic	Total (n = 155)	Myocardial infarction (n = 41)	Stroke (n = 114)	p
rPWV, m/s, average $\pm$ SD	9.25 $\pm$ 1.336	9.48 $\pm$ 1.282	9.15 $\pm$ 1.351	0.158
aPWV, m/s, median [IQR]	8.4 [7.6; 9.7]	8.9 [7.7; 9.8]	8.4 [7.5; 9.6]	0.291
Carotid stiffness index, median [IQR]	4.05 [3.20; 5.05]	4.08 [3.00; 5.20]	4.05 [3.25; 5.00]	0.900
AIxHR75, median [IQR]	24 [18; 30]	21.5 [16; 26]	26 [19; 31]	0.003
CAVI, median [IQR]	7.9 [6.9; 8.8]	7.95 [6.3; 8.5]	7.9 [6.9; 9.1]	0.554
cIMT, μ m, average $\pm$ SD	681.78 $\pm$ 104.184	695.26 $\pm$ 128.373	676.38 $\pm$ 92.878	0.368

Characteristic	Total (n = 155)	Myocardial infarction (n = 41)	Stroke (n = 114)	p
ABI, median [IQR]	1.07 [1.02; 1.12]	1.09 [1.02; 1.14]	1.07 [1.02; 1.11]	0.325
FMD, mm, median [IQR]	0.13 [0.08; 0.21]	0.13 [0.08; 0.22]	0.12 [0.07; 0.20]	0.348
FMD, %, median [IQR]	2.86 [1.64; 4.82]	3.15 [1.77; 4.94]	2.84 [1.61; 4.62]	0.624

rPWV – radial pulse wave velocity, aPWV – aortic pulse wave velocity, AIxHR75 – aortic augmentation index adjusted for heart rate of 75 bpm, CAVI – cardio-ankle vascular index, cIMT – carotid intima media thickness, ABI – ankle-brachial index, FMD – flow-mediated dilatation, IQR – interquartile range, SD – standard deviation

Analysis of the laboratory test results between groups of subjects who experienced a myocardial infarction and those who experienced a stroke has revealed statistically significant differences in the levels of serum creatinine 74 [IQR 65–81] vs. 68 [IQR 62–73], $p = 0.002$), urine creatinine (11.831 [IQR 7.500–15.384] vs. 9.211 [IQR 6.185–13.960], $p = 0.022$), HDL-C (1.04 [IQR 0.87–1.22] vs. 1.13 [IQR 0.95–1.27], $p = 0.049$), and glomerular filtration rate (98.42 [IQR 92.58–102.68] vs. 95.58 [IQR 85.32–100.54], $p = 0.042$).

Analysis of the MetS component relationship with non-fatal major CV events has revealed that subjects with an increased level of triglyceride ($p = 0.035$) as one of the components of MetS statistically significantly more often experienced myocardial infarction than stroke. Analysis of the number of MetS components being present as well as different combinations of MetS components did not deliver any statistically significant results.

Metabolic Syndrome Component Combinations and Arterial Damage

Analysis of the impact of MetS component combinations on the pulse wave velocity adjusted for age, gender, non-HDL-C level, smoking and diabetes yielded statistically significant differences between low prevalence combinations (<5% subjects) and all other combinations. Patients with any of the more frequent combinations (WBG, WHBG, WTB, WTBG, and WTHBG) had higher values of aPWV than those with less frequent combinations ($p < 0.05$). As analyses for men and women were also performed separately, they showed that WBG, WTBG and WTHBG are related to higher values of aPWV when comparing to less frequent combinations ($p < 0.05$) (Figure 2).

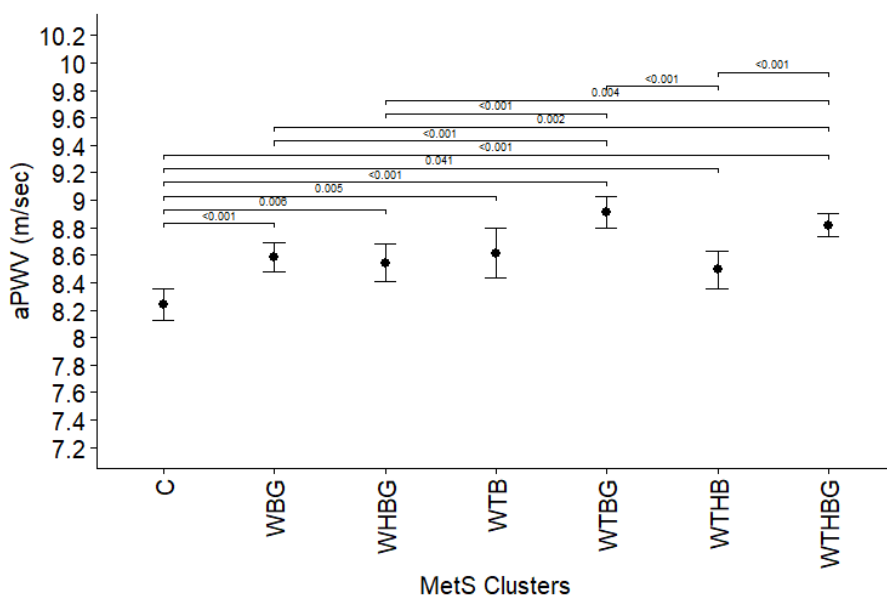


Figure 2. Arterial pulse wave velocity comparison between different metabolic syndrome component clusters, adjusted for age, gender, non-HDL cholesterol, smoking, and diabetes mellitus. C – group of low prevalence clusters (<5% population), W – increased waist circumference, T – elevated triglycerides, H – decreased high-density lipoprotein cholesterol level, B – high blood pressure, and G – elevated glucose level

Similar analysis on the impact on CAVI has revealed a statistically significant difference between WTBG and WTHBG. Subjects with WTBG had a higher value of CAVI than those with WTHBG (7.99 vs. 7.76, $p = 0.016$). Analyses for men and women separately did not reveal any statistically significant differences ($p > 0.05$) (Figure 3).

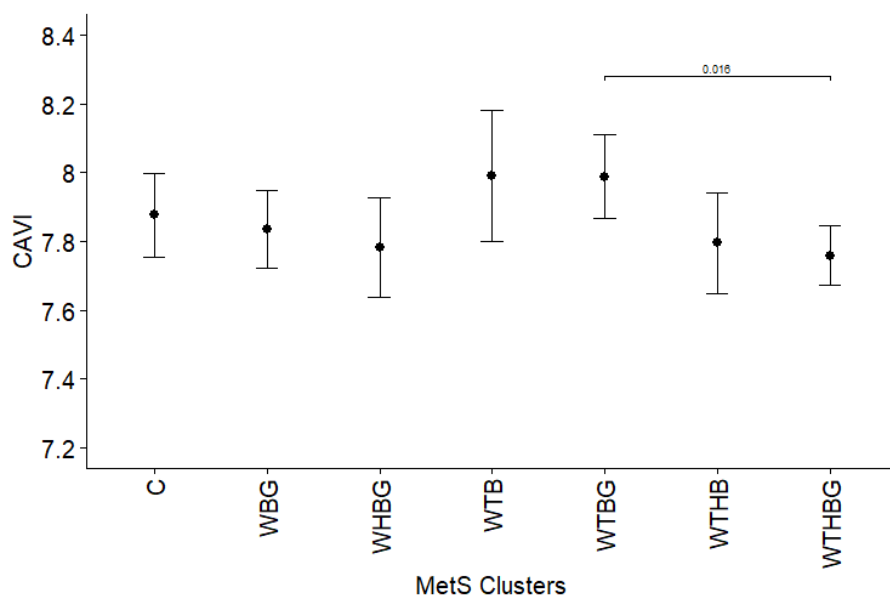


Figure 3. Cardio-ankle vascular index comparison between different metabolic syndrome component clusters, adjusted for age, gender, non-HDL cholesterol, smoking, and diabetes mellitus. C – group of low prevalence clusters (<5% population), W – increased waist circumference, T – elevated triglycerides, H – decreased high-density lipoprotein cholesterol level, B – high blood pressure, and G – elevated glucose level

Analysis of the relationships between MetS component combinations and extremely stiff arteries defined as aPWV higher than the 95th percentile (>11.3 m/s) included an adjustment for age, gender, non-HDL-C level, smoking and diabetes. The results have revealed that subjects with WTBG (OR = 2.351 [1.346–4.293], $p = 0.004$) or WTHBG (OR = 2.201 [1.334–3.854], $p = 0.003$) had more than the two times higher odds of having extremely stiff arteries in comparison to less frequent combinations. Similar analysis with extremely stiff arteries defined as CAVI higher than the 95th percentile (>10.2) showed that subjects with WTB (OR = 2.096 [1.120–3.846], $p = 0.018$) or WTBG (OR = 1.673 [1.037–2.750], $p = 0.038$) had significantly higher odds of having extremely stiff arteries in comparison to less frequent combinations.

Repeated Measures and Pharmacological Treatment Analysis

5,307 subjects were followed up for cardiovascular events. 1,087 (20.48%) of them had more than one visit based on the LitHiR preventive program. Analysis on the applied pharmacological treatment showed that 958

(88.13%) subjects used antihypertensive drugs, 971 (89.33%) subjects used antilipidemic drugs, and 44 (4.05%) subjects did not use any drugs. 634 (58.33%) subjects used angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI), 170 (15.64%) used angiotensin II receptor blockers, 407 (37.44%) used beta-adrenergic blockers, 405 (37.26%) used CCB, 351 (32.29%) used diuretics, 65 (5.98%) used central-acting agents, 885 (81.42%) used statins, and 103 (9.48%) used other antilipidemic drugs. A major part of the subjects (82.8%, $n = 900$) used more than one type of drug at the same time, of whom, 317 (29.16%) used two types of drugs, 301 (27.69%) used three types of drugs, 187 (17.20%) used four types of drugs, 81 (7.45%) used five types of drugs, and 14 (1.29%) used six types of drugs. Analysis of various combinations of simultaneously applied treatment has revealed that the most frequent combinations were ACEI + statins (11.96%, $n = 130$) and ACEI + CCB + statins (9.29%, $n = 101$).

113 (10.40%) out of 1,087 subjects have experienced a cardiovascular event during the follow-up period. Joint model analysis of the applied treatment impact on arterial markers has revealed that treatment with CCB significantly decreased aPWV by 0.164 m/s ($p < 0.001$) and CAVI by 0.115 ($p = 0.021$); it has also been discovered that treatment with statins significantly increased ABI by 0.007 ($p = 0.014$). Additionally, joint model analysis has revealed that a treatment-related change in the common carotid artery stiffness index was related to a decreased risk of a cardiovascular event ($p < 0.001$). Treatment-related changes in other arterial markers did not yield statistically significant results of a cardiovascular event risk.

CONCLUSIONS

1. An assessment of various subclinical arterial damage markers has revealed that aPWV, CAVI, cIMT and ABI were statistically significantly associated with cardiovascular mortality and the risk of major adverse cardiovascular events.
2. Increased values of aPWV and cIMT along with a decreased value of ABI were associated with a higher risk of cardiovascular events. Those participants who experienced fatal cardiovascular events demonstrated significantly higher values of PVWV and CAVI. Furthermore, the aortic augmentation index and pulse pressure differed significantly between those patients who suffered myocardial infarction and those who had a stroke, suggesting that central hemodynamic mechanisms may exert varying influences on different types of cardiovascular events.

3. The number of MetS components which were present in an individual was positively associated with the likelihood of severe arterial stiffness. Specifically, the WTBG combination and the WTHBG combination were significantly associated with elevated aPWV. The WTBG combination also showed a significant association with increased CAVI.
4. Specific combinations of MetS components, particularly WTHB and WBG, were significantly associated with a higher risk of cardiovascular events. This indicates that not all combinations of MetS components confer equal risk, and that some combinations exert a stronger negative impact on the vascular system.
5. Traditional cardiovascular risk factors involving an elevated arterial blood pressure, dyslipidemia, hyperglycemia, smoking, and diabetes mellitus remain significant prognostic indicators associated with both the development of cardiovascular events and cardiovascular mortality.
6. The usage of calcium channel blockers is associated with a significant improvement in the values of aPWV and CAVI while the usage of statins is associated with ABI value improvement, which is important for reducing the cardiovascular risk. Increased arterial markers baseline levels are related to significant impairment during the follow-up. Such a tendency can reveal that the applied treatment has a low effect on extremely stiff arteries, which, in turn, stresses out the importance of early diagnostics and timely treatment.

PRACTICAL RECOMMENDATIONS

1. Early non-invasive assessment of arterial biomarkers, including arterial stiffness (particularly aPWV, CAVI and ABI) as well as cIMT measures, should be integrated into cardiovascular risk evaluation, especially among individuals with components of MetS. Such an approach would allow for the identification of high-risk patients before the onset of clinical symptoms.
2. Arterial biomarkers can detect early vascular damage; therefore, proactive preventive interventions, including lifestyle modification and pharmacological treatment, are recommended even in the absence of clinically significant traditional risk factors.
3. In patients with MetS, assessment of aPWV, which is considered the golden standard for arterial stiffness evaluation, is recommended. Each 1 m/s increase in aPWV is associated with a 37% increase in cardiovascular mortality risk and an 8.8% rise in the risk of major cardiovascular events (myocardial infarction, stroke, and cardiovascular death). Consequently,

strategies aimed at reducing arterial stiffness should be implemented to improve long-term prognosis.

4. Special clinical attention should be given to smoking patients with MetS, especially considering men with aPWV values exceeding 8.8 m/s, as these factors are associated with a significant increase in the risk for cardiovascular events.
5. Given that elevated triglyceride levels and impaired glucose metabolism showed the strongest associations with cardiovascular events, controlling these parameters should be a primary preventive target, regardless of whether a full diagnosis of MetS has been established.
6. Particular attention should be directed toward patients presenting the following MetS phenotypes:
 - WTHB (an increased waist circumference + an increased triglyceride level + a decreased level of HDL-C + an increased blood pressure);
 - WBG (an increased waist circumference + an increased blood pressure + an increased glucose level).

These MetS component combinations are related to a significant increase in the risk of major cardiovascular events.

7. Early prescription of statins and calcium channel blockers can aid in reducing the cardiovascular risk for patients with identified increased arterial stiffness. Focus should be directed towards managing cardiovascular risk factors as early as possible because treatment has been determined to exert a limited effect on extremely stiff arteries.

11. TRUMPA INFORMACIJA APIE DISERTANTĘ

Išsilavinimas:

- 1997–2009 m. Vilniaus Gabijos gimnazija – įgytas vidurinis išsilavinimas.
- 2009–2015 m. Vilniaus universitetas Medicinos fakultetas Medicinos studijų programa – suteiktas medicinos magistro laipsnis ir įgyta medicinos gydytojo kvalifikacija.
- 2015–2020 m. Vilniaus universitetas – Kardiologijos studijų programos rezidentūra – įgyta gydytojo kardiologo kvalifikacija.
- Nuo 2020 m. spalio 1 d. Vilniaus universiteto medicinos ir sveikatos mokslų srities medicinos mokslo krypties nuolatinė studijų doktorantė (Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas, Klinikinės medicinos institutas, Širdies ir kraujagyslių ligų klinika).

Rezidentūros metais vykdė mokslinę veiklą Vilniaus universiteto Širdies ir kraujagyslių klinikoje bei Inovatyvios medicinos centre kaip jaunesnioji mokslo darbuotoja. Nuo 2019 m. dirba Santaros klinikų Kraujagyslių tyrimų poskyryje gydytoja echoskopuotoja, o nuo 2020 m. – gydytoja kardiologe.

2010–2015 m. aktyviai dalyvavo Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Studentų mokslinės draugijos veikloje, buvo Kardiologijos ir Neurologijos būrelių narė bei Valdybos narė, taip pat priklausė „Lietuvos medicinos studentų asociacijai“. Nuo 2015 m. yra įvairių organizacijų narė, įskaitant Europos kardiologų draugiją, Lietuvos kardiologų draugiją, Lietuvos intensyviosios kardiologijos ir skubiosios medicinos asociaciją bei „ARTERY Society“.

Nuo studijų Medicinos fakultete pradžios dalyvavo įvairiuose tarptautiniuose ir nacionaliniuose biomedicininuose tyrimuose, tokiuose kaip „ISCHEMIA“, „EUROASPIRE V“, „CARTESIAN“ (angl. *COVID-19 effects on ARTERial Stiffness and vascular AgiNg-LT*), Lietuvos mokslų tarybos projekte „Sveikas senėjimas“ („Ankstyvo kraujagyslių senėjimo kardiometaboliniai veiksniai“) bei biomedicininame tyrime „Personalizuoto fizinio aktyvumo efektyvumo vertinimo įrankio sukūrimas ir taikymo metodikos sukūrimas“. Šiuose projektuose dirbo studijų koordinatore, tyrėja ir jaunesniąja mokslo darbuotoja.

12. PADĖKA

Šis darbas – ne tik mokslinio kelio rezultatas, bet ir daugelio žmonių palaikymo, įkvėpimo bei gerumo atspindys. Todėl ši padėka visiems, be kurių šio kelio nebūtų.

Ypatingai dėkoju savo vadovei dr. Ligitai Ryliškytei – už išmintingą vedimą, vertingas pastabas, kantrybę ir gebėjimą pamatyti galimybes net tada, kai pačiai jų sunku įžvelgti. Jūsų pasitikėjimas manimi padėjo išdrįsti ieškoti, klysti ir vėl bandyti.

Nuoširdžiausią padėką ir pagarbą reiškiu prof. dr. Aleksandrui Laucevičiui – už išmintį, kantrybę ir pabrąšinimą. Jūs savo pavyzdžiu užkėlėte kartelę, bet visuomet ištiesdavote ranką, kad galima būtų ją pasiekti.

Nuoširdžiai dėkoju dr. Egidijai Rinkūnienei už žmogišką palaikymą, nuoširdumą ir, dar tik žengiant pirmuosius žingsnius akademiniame kelyje, suteiktą pirmą galimybę prisiliesti prie mokslinio kelio subtilybių.

Taip pat dėkoju prof. dr. Jolitai Badarienei ir prof. dr. Pranui Šerpyčiui, kurių aktyvus įtraukimas į įvairius mokslinius projektus ir publikacijas suteikė neįkainojamos patirties.

Tariu ačiū disertacijos recenzentams: prof. dr. Sigitai Aidietienei, dr. Andriui Berūkščiui ir dr. Ryčiui Masiliūnui – už skirtą laiką ir vertingas įžvalgas.

Ypatingai dėkoju savo šeimai: vyrui Justinui, dukrytėms Izabelei ir Adelei – už neišsenkančią kantrybę, buvimą šalia, nuolatinį palaikymą – visada jaučiu jūsų meilę.

Ir galiausiai, savo tėvams Ritai ir Antanui bei sesei Akvilei: dėkoju, kad visada tikėjote manimi, net kai pati abejodavau, dėkoju už meilę ir įskiepytas gyvenimiškas vertybes. Jūsų palaikymas yra šviesa, vedanti pirmyn.

*Pirmiausia padaryk tai, kas būtina,
paskui – kas įmanoma,
ir netikėtai tau pavyks tai, kas neįmanoma.
Šv. Pranciškus Asyžietis*

13. PUBLIKACIJŲ SĄRAŠAS

Pagrindinės publikacijos doktorantūros tema:

- Jucevičienė, Agnė; Ryliškytė, Ligita; Badarienė, Jolita; Laucevičius, Aleksandras. **Metabolic syndrome clusters and arterial stiffness: unraveling early predictors of cardiovascular risk in a follow-up study.** *Journal of cardiovascular development and disease*. Basel: MDPI. eISSN 2308-3425. 2025, vol. 12, iss. 9, art. no. 332, p. [1–16]. DOI: [10.3390/jcdd12090332](https://doi.org/10.3390/jcdd12090332).
- Jucevičienė, Agnė; Purnaitė, Roma; Badarienė, Jolita; Ryliškytė, Ligita. **Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality among middle-aged metabolic syndrome subjects without overt cardiovascular disease.** *Nutrition & metabolism*. London: BMC. ISSN 1743-7075. 2024, vol. 21, art. no. 98, p. [1–10]. DOI: [10.1186/s12986-024-00875-z](https://doi.org/10.1186/s12986-024-00875-z).
- Ryliškytė, Ligita; Jucevičienė, Agnė. **Association of CAVI with cardiovascular risk factors and cardiovascular events in metabolic syndrome in Lithuania.** In: Shirai, Kohji; Asmar, Roland; Orimo, Hajime (eds.). *Cardio-Ankle Vascular Index: Overview & Clinical Application*. Tokyo: Japanese Society for Vascular Health, 2021, ch. 20-3, p. 160–164. ISBN 978-4991212611

Kitos publikacijos, paskelbtos doktorantūros vykdymo laikotarpiu:

- Girkantaitė, Živilė; Laučytė-Cibulskienė, Agnė; Ryliškytė, Ligita; Jucevičienė, Agnė; Badarienė, Jolita. **Laser doppler flowmetry evaluation of skin microvascular endothelial function in patients with metabolic syndrome.** *Microvascular research*. San Diego: Elsevier. ISSN 0026-2862. 2022, vol. 142, art. no. 104373, p. [1–6]. DOI: [10.1016/j.mvr.2022.104373](https://doi.org/10.1016/j.mvr.2022.104373).
- Šatrauskienė, Agnė; Navickas, Rokas; Laucevičius, Aleksandras; Krilavičius, Tomas; Užupytė, Rūta; Zdanytė, Monika; Ryliškytė, Ligita; Jucevičienė, Agnė; Holvoet, Paul. **Mir-1, miR-122, miR-132, and miR-133 are related to subclinical aortic atherosclerosis associated with metabolic syndrome.** *International journal of environmental research and public health*. Basel: MDPI. eISSN 1660-4601. 2021, vol. 18, iss. 4, art. no. 1483, p. [1–14]. DOI: [10.3390/ijerph18041483](https://doi.org/10.3390/ijerph18041483).
- Sudmantaitė, Vaida; Mikolaitytė, Jurgita; Badarienė, Jolita; Čypienė, Alma; Jucevičienė, Agnė; Rutkauskienė, Irma; Purnaitė, Roma; Laucevičius, Aleksandras. **Is the increase of uric acid associated with**

the components of the metabolic syndrome. *Seminars in cardiovascular medicine.* Warsaw: Sciendo. eISSN 1822-7767. 2020, vol. 26, p. 7–13. DOI: [10.2478/semcard-2020-0002](https://doi.org/10.2478/semcard-2020-0002).

- Laucevičius, Aleksandras; Rinkūnienė, Egidija; Petrulionienė, Žaneta; Ryliskytė, Ligita; Jucevičienė, Agnė; Purnaitė, Roma; Badarienė, Jolita; Navickas, Rokas; Mikolaitytė, Jurgita; Gargalskaitė, Urtė; Dženkevičiūtė, Vilma; Kutkienė, Sandra; Gimžauskaitė, Silvija; Mainelis, Antanas; Šlapikas, Rimvydas; Gurevičius, Romualdas; Jatužis, Dalius; Kasiulevičius, Vytautas. **Trends in cardiovascular risk factor prevalence among Lithuanian middle-aged adults between 2009 and 2018:** research article. *Atherosclerosis.* Shannon: Elsevier Ireland Ltd. ISSN 0021-9150. eISSN 1879-1484. 2020, vol. 299, p. 9–14. DOI: [10.1016/j.atherosclerosis.2020.02.025](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.02.025).

14. PRISTATYTI PRANEŠIMAI IR TEZĖS

- Jucevičienė A., Laučytė-Cibulskienė A., Purnaitė R., Ryliškytė L. **„Identifying arterial markers having prognostic value for cardiovascular events among metabolic syndrome subjects“**. 10–11 October, 2024; Wales, United Kingdom. International Conference „Artery24“.
- Girkantaitė Ž., Jucevičienė A., Badarienė J. **„Is The Aortic Augmentation Index Associated With Cardiovascular Events Among Lithuanian Subjects With Metabolic Syndrome?“**. 5 April, 2024, Riga, Latvia. „International Scientific Conference on Medicine“.
- Jucevičienė A., Purnaitė R., Ryliškytė L. **„Cardio-ankle vascular index impact for predicting cardiovascular deaths among metabolic syndrome subjects“**. 5–7 October, 2023; Bonn, Germany. International Conference „Artery23“.
- Jucevičienė A., Ryliškytė L., Badarienė J., Laučytė-Cibulskienė A. **„Microvascular endothelial function is not associated with albuminuria in metabolic syndrome. Data from LitHiR study“**. 5–7 October, 2023; Bonn, Germany. International Conference „Artery23“.
- Mikolaitytė J., Badarienė J., Jucevičienė A., Laučytė-Cibulskienė A., Ryliškytė L. **„Usefulness of the Metabolic Score for the Insulin Resistance Index in Assessing the Risk of Increased Arterial Stiffness in Middle-Aged Adults With Metabolic Syndrome“**. 6–8 October, 2022; Stockholm, Sweden. „8th annual Congress of the European Society of Vascular Medicine (ESVM) Congress“.
- Jucevičienė A., Purnaitė R., Ryliškytė L. **„Predictive Value of Arterial Markers for Cardiovascular Death Among Metabolic Syndrome Subjects“**. 24–27 August, 2022; Vilnius, Lithuania. „Joint International Meeting: 22nd European Anthropology Association (EAA) Congress, 15th International Society for the Study of Human Growth and Clinical Auxology (ISGA) Congress, 5th International Conference of Evolutionary Medicine (ICEM)“.
- Girkantaitė Ž., Badarienė J., Ryliškytė L., Jucevičienė A., Laučytė-Cibulskienė A. **„Do Triglycerides Have an Influence on Endothelial Function Detected by Laser Doppler Flowmetry?“**. 22–25 May, 2022; Milan, Italy. International Conference „90th European Atherosclerosis Society Congress“.

15. DALYVAVIMAS BIOMEDICINIUOSE TYRIMUOSE IR SU TUO SUSIJUSIOS PUBLIKACIJOS DISERTACIJOS RENGIMO METU

Tarptautinis biomedicininis tyrimas „CARTESIAN“ – „COVID-19 poveikis arterijų standumui ir kraujagyslių senėjimui – LT“ (angl. *COVID-19 effects on ARTERial Stiffness and vascular AGiNg-LT*); tyrimo trukmė 2021 m. kovo 1 d. – 2022 m. rugsėjo 1 d.; pareigos – tyrėja.

Publikacija: Bruno, Rosa Maria; Badhwar, Smriti; Abid, Leila; Agharazii, Mohsen; Anastasio, Fabio; Bellien, Jeremy; Burghuber, Otto; Faconti, Luca; Filipovsky, Jan; Ghiadoni, Lorenzo; Giannattasio, Cristina; Hametner, Bernhard; Hughes, Alun D.; Jeroncic, Ana; Ikonmidis, Ignatios; Lonnebakken, Mai Tone; Maloberti, Alessandro; Mayer, Christopher C.; Muiesan, Maria Lorenza; Paini, Anna; Panayiotou, Andrie; Park, Chloe; Rajkumar, Chakravarthi; Becerra, Carlos Ramos; Spronck, Bart; Terentes-Printzios, Dimitrios; Tuncok, Yesim; Weber, Thomas; Boutouyrie, Pierre; Badarrienė, Jolita (tyrėja); Ryliškytė, Ligita (tyrėja); Laučytė-Cibulskienė, Agnė (tyrėja); Jančorienė, Ligita (tyrėja); Ryliškienė, Kristina (tyrėja); Jucevičienė, Agnė (tyrėja); Kovaitė, Milda (tyrėja); Balkevičienė, Laura (tyrėja). **Accelerated vascular ageing after COVID-19 infection: the CARTESIAN study.** *European Heart Journal*. Oxford : Oxford University Press. ISSN 0195-668X. eISSN 1522-9645. 2025, first published online, art. no. ehaf430, p. [1-14]. DOI: [10.1093/eurheartj/ehaf430](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf430).

UŽRAŠAMS

UŽRAŠAMS

UŽRAŠAMS

Vilniaus universiteto leidykla
Saulėtekio al. 9, III rūmai, LT-10222 Vilnius
El. p. info@leidykla.vu.lt, www.leidykla.vu.lt
bookshop.vu.lt, journals.vu.lt
Tiražas 20 egz.