

VILNIAUS UNIVERSITETAS

—— ROKAS NAVICKAS ——

ARTERINIŲ IR MOLEKULINIŲ
ŠIRDIES IR KRAUJAGYSLIŲ LIGŲ BEI
CUKRRINIO DIABETO RIZIKOS BIOŽYMENŲ
PALYGINAMASIS TYRIMAS

Daktaro disertacijos santrauka

Biomedicinos mokslai, medicina (06 B)

Vilnius, 2016

Disertacija rengta 2013–2016 metais Vilniaus universitete

Mokslinis vadovas:

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

Disertacija ginama Vilniaus universiteto Medicinos mokslo krypties taryboje:

Pirmininkas:

prof. dr. Algirdas Utkus (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06B).

Nariai:

Prof. habil. dr. Marija Rūta Babarskienė (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06B);

Prof. dr. Dalius Jatužis (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06B);

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

Prof. dr. Krzysztof Narkiewicz (Gdanskio medicinos universitetas, Lenkija, biomedicinos mokslai, medicina – 06B).

Disertacija bus ginama viešame Medicinos mokslo krypties tarybos posėdyje 2016 m. gruodžio 8 d. 13 val. Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikos konferencijų salėje. Adresas: Santariškių g. 2, LT-08661, Vilnius, Lietuva.

Disertaciją galima peržiūrėti Vilniaus universiteto bibliotekoje ir VU interneto svetainėje adresu: www.vu.lt/lt/naujienos/ivykiu-kalendorius

1. ĮVADAS

Širdies ir kraujagyslių ligos (ŠKL) – koronarinė širdies liga (KŠL), išeminis insultas ir periferinių arterijų liga – yra dažniausia mirties priežastis pasaulyje. Ji lemia daugiau nei 600 000 mirčių Jungtinėse Amerikos Valstijose (JAV) kiekvienais metais ir tai reiškia, kad kas ketvirtas žmogus miršta nuo ŠKL. Koronarinė širdies liga yra pagrindinė širdies ir kraujagyslių liga, kasmet nusinešanti 380 000 žmonių gyvybę. Prognozuojama, kad 2020 metais beveik 25 milijonus mirčių visame pasaulyje lems ŠKL. Mirties priežasčių struktūra Lietuvos populiacijoje išlieka nepakitusi jau daugelį metų, pavyzdžiui, 2013 metais daugiau nei pusę (56,3 proc.) mirčių sukėlė ŠKL. Svarbu paminėti, kad ŠKL Europos Sąjungai kasmet kainuoja 192 milijardus eurų, o JAV išlaidos vien tik KŠL gydyti sudaro 88 milijardus eurų per metus.

Tyrimas INTERHEART paskelbė rizikos veiksnių svarbą KŠL vystymuisi. Buvo įvardyti devyni modifikuojami rizikos veiksniai, lemiantys daugiau nei 90 proc. miokardo infarkto rizikos.

Pagrindiniais rizikos veiksniais įvardijami rūkymas, arterinė hipertenzija, cukrinis diabetas, juosmens ir klubų apimties santykis, mityba, fizinis aktyvumas, alkoholio vartojimas, kraujo riebalų koncentracija ir psichosocialiniai veiksniai. Šių rizikos veiksnių poveikis buvo toks pat tiek vyrų, tiek moterų nepriklausomai nuo geografinio regiono ir rasės. Britų regioninė širdies studija (*The British Regional Heart Study*) atskleidė, jog rūkymas, padidėjęs kraujospūdis ir cholesterolis lemia 90 proc. KŠL rizikos. Taigi atsirado būtinybė tiksliai įvertinti galimą rizikos veiksnių poveikį prieš priimančią klinikinius sprendimus dėl tolesnio ligonio gydymo. Per pastaruosius 30 metų ŠKL rizikos skaičiavimo sistemos buvo nuolat atnaujinamos ir tobulinamos, tačiau dauguma jų buvo paremtos JAV populiacijos tyrimais, atliktais 1970–1980 metais, kai gyvenimo būdo, mitybos įpročiai ir streso lygis kasdieniame gyvenime gerokai skyrėsi nuo dabartinių laikų. Beveik ketvirtadalis pasaulio gyventojų turi metabolinį sindromą, kuris ŠKL riziką didina du kartus, o II tipo cukrinis diabetas (CD) – net penkis kartus. Vis dėlto dažniausiai šios gyventojų grupės rizikos vertinimas atliekamas naudojant

metabolinės rizikos skalę, paremtą rizikos veiksnių kiekiu, bet ne sinerginiu šių veiksnių poveikiu. Todėl šios populiacijos tyrimuose trūksta tiek tvirtų įrodymų, tiek specifiskų ir jautrių alternatyvių rizikos vertinimo metodų.

Nors rizikos vertinimas atliekamas labai skirtingoms pacientų grupėms, retai kada šis vertinimas būna adaptuojamas būtent ŠKL rizikos grupei, nes pačios rizikos skalės turi labai mažai pasirenkamų variantų, kurie leistų įvertinti ŠKL riziką konkrečiam pacientui. Taigi, augant personalizuotos pagalbos poreikiui, ŠKL rizikos nustatymo metodai, apimantys tik atskirų rizikos veiksnių vertinimą, labai dažnai apriboja pacientų galimybes gauti XXI amžiaus medicinos pagalbą. Neatsižvelgiant į subklinikinės aterosklerozės atsiradimą kaip galimą labai specifiską individualų ŠKL rizikos veiksnių, gali būti uždelsta imtis prevencijos priemonių ir gali lemti ankstyvų ŠKL ir II tipo CD išsivystymą.

Žinant, kad ankstyvi subklinikiniai pokyčiai atsiranda jau nuo trečiąjį gyvenimo dešimtmetį, galima nustatyti labai ankstyvus endotelio funkcijos, kraujagyslių standumo ir arterijų struktūros pokyčius, iš kurių daugelis yra tiesiogiai susiję su ŠKL pasireiškimu. Tai būtų milžiniškas pasiekimas, leidžiantis ne tik atpažinti labai ankstyvos stadijos aterosklerozę, bet ir stebėti prevencinių priemonių, taikytų konkrečiam individui, poveikį. Tai ypač svarbu, kai nepavyksta nustatyti ŠKL rizikos tradiciniu, rizikos veiksnių įvertinimu grindžiamu metodu.

Poreikis kuo anksčiau nustatyti ŠKL riziką bei didinti įvairių prevencinių priemonių ir medikamentinio gydymo taikymą nuolat didėja, tačiau taip pat būtina įvertinti paciento riziką naudojant tradicinių rizikos veiksnių metodiką, nes tai lemia ligos vystymąsi ir jos baigtis.

Šioje disertacijoje buvo iškeltos tokios hipotezės:

1. Plačiai vartojami ŠKL rizikos vertinimo metodai yra netikslūs vertinant metabolinį sindromą turinčių pacientų riziką.
2. Arterijų standumas yra susijęs su ŠKL išėjimais pacientams, turintiems metabolinį sindromą, ir gali būti naudojamas siekiant geriau personalizuoti riziką.
3. Antrojo tipo cukrinio diabeto pasireiškimą riziką pacientams, sergantiems metaboliniu sindromu, galima numatyti derinant bioche-

minius ir biologinius žymenis ir ji siejasi su aortos pulsinės bangos greičiu.

4. MikroRNR gali būti standartizuotas ŠKL biologinis žymuo, indikuojantis ankstyvą aterosklerozę.

Disertacijos tikslai:

1. Įvertinti plačiai naudojamus ŠKL rizikos vertinimo metodus metabolinį sindromą turinčių pacientų grupėje.
2. Įvertinti arterinių ir biocheminių žymenų pridėtinę vertę prognozuojant ŠKL ir II tipo CD pacientams, sergantiems metaboliniu sindromu.
3. Įvertinti epigenetinių biologinių žymenų, kaip galimų ankstyvos aterosklerozės indikatorių, pritaikomumą prognozuojant ŠKL riziką.

Uždaviniai:

1. Palyginti metabolinį sindromą turinčių pacientų tikrąsias ŠKL baigtis su prognozuotomis.
2. Nustatyti ryšį tarp ŠKL baigčių ir aortos standumo, įvertinto aortos pulsinės bangos greičio matavimu.
3. Nustatyti svarbiausius biologinius žymenis, indikuojančius metabolinio sindromo progresavimą į II tipo cukrinį diabetą.
4. Ištirti mikroRNR ryšį su ankstyvos aterosklerozės biologiniais žymenimis (AoPWV, CIMT, FMD).

2. ŠKL RIZIKOS MODELIAI ESANT METABOLINIAM SINDROMUI

Kardiovaskulinės rizikos įvertinimas ir mažinimas formuoja preventinės kardiologijos koncepciją, o nustatyti rizikos veiksniai lemia gydymo pasirinkimo strategiją. Teoriškai rizikos skaičiavimas gali būti naudojamas populiacijos informuotumui apie ligas didinti, šiuo atveju – apie ŠKL, lemiančias didžiulį sergamumą ir mirštamumą. Klinikinėje praktikoje rizikos įvertinimo algoritmai dažniausiai naudojami siekiant identifikuoti pacien-

tus, kurie turi didelę riziką susirgti ŠKL per trumpą laikotarpį, ir tokiems individams intensyviau taikyti prevencijos priemonės. Todėl rizikos įvertinimas ir galimų kardiovaskulinių įvykių numatymas leidžia formuoti gyvenimo ilginimo, sveiko senėjimo koncepciją.

Tikslas

Mes ištyrėme, ar įprastai naudojamos ir tarptautiniu mastu pripažintos rizikos vertinimo priemonės yra pakankamai tikslios nustatant metabolinį sindromą turinčių pacientų ŠKL riziką.

Literatūros apžvalga

Keleto studijų duomenimis, cukriniu diabetu sergantys pacientai turi padidėjusią kardiovaskulinių įvykių riziką, nepriklausomai nuo ŠKL rizikos įvertinimo modelių prognozės. Įrodymai ir klinikinė praktika rodo, kad dabar paplitusios rizikos vertinimo priemonės nėra pritaikytos didėjančiai žmonių, turinčių, tarkime, metabolinį sindromą, populiacijai, todėl rizikos skaičiavimas gali būti klaidingas.

Metabolinis sindromas (MS) yra sudėtinis rizikos veiksnys, susijęs su padidėjusia KŠL rizika, II tipo CD rizika ir šių ligų komplikacijomis. MS yra nustatomas labai dažnai: skaičiuojama, jog ketvirtadalis populiacijos turi šį sindromą. Nors pats MS nėra absoliutus ŠKL rizikos rodiklis, jį turintys pacientai turi dvigubai didesnę ŠKL riziką nei šio sindromo neturintys individai. Todėl nėra nieko stebėtino, kad visi rizikos vertinimo modeliai, kurie buvo sukurti tiriant šią pacientų grupę, labai gerai prognozavo riziką. Vis dėlto tokie modeliai, kurie neturi išorinio patvirtinimo (validacijos), kelia abejonių. Stipriausius išorinės validacijos įrodymus pateikia Šiaurės Amerikos ir Europos kohortos.

Iki šiol išlieka neapibrėžta, ar šiai eksponentiškai augančiai populiacijai, turinčiai komobirdiškumą, pavyzdžiui, metabolinį sindromą, rizika įvertinama teisingai, naudojant įprastus paplitusius rizikos vertinimo algoritmus, kurie buvo kuriami ir tobulinami daugiausia izoliuotose populiacijose. Be to, labiausiai paplitusios rizikos vertinimo skalės, tokios kaip Framinghamo, buvo sukurtos prieš 20 metų, kai nutukimas ir kiti MS komponentai

buvo daug mažiau reikšmingi nei šiandien, o ir naujausi rizikos veiksniai tuo metu dar nebuvo nustatyti.

Kai kurios studijos parodė, kad rizikos vertinimo modeliai prognozavo mažesnę riziką, nei ji iš tikrųjų buvo, bet tokios prognozės pasirodė tik beveik visose didelę riziką turinčių pacientų kohortose. Visgi paaiškėjo, kad dauguma išorinę validaciją turinčių JAV rizikos vertinimo modelių Europos kohortose pervertina riziką, t. y. prognozuoja didesnę, nei ji yra iš tikrųjų.

METODIKA

Populiacija

Buvo atliktas skerspjūvio tyrimas, analizuojant 3194 pacientus, turinčius metabolinį sindromą (vidutinis amžius – 54,1 ($\pm 6,2$) metų, moterų – 2042, sergančių arterine hipertenzija – 3089). Visi į tyrimą įtraukti pacientai buvo atrinkti kaip tiriamieji iš 2006–2014 metų Lietuvos didelės kardiovaskulinės rizikos pirminės prevencijos programos sąrašo. Ši ilgalaikė programa taikoma 50–65 metų moterims ir 40–55 metų vyrams, kuriems anksčiau nebuvo nustatyta aiški kardiovaskulinė liga.

Kiekvienam pacientui buvo atlikti tyrimai pagal protokolą, toliau šie pacientai buvo stebimi daugiau nei 7 metus, vidutinis stebėsenos laikas – 3,9 metų.

Rizikos vertinimo priemonės

Siekdami išsiaiškinti, kokias rizikos vertinimo priemones taikyti, mes atlikome literatūros apžvalgą. Neįtraukėme studijų, kurios buvo aprašytos ne anglų kalba, buvo paskelbtos daugiau nei prieš 10 metų, nepateikė esminės informacijos mūsų nagrinėjamu pagrindiniu klausimu, įtraukė mažiau nei 200 tiriamųjų arba nebuvo originalios studijos.

Tolesnei analizei buvo atrinkti išorine validacija ir pirminės pacientų grupės tyrimais pagrįsti rizikos vertinimo modeliai, kurie buvo išoriškai validuoti mažiausiai 10 kartų:

1 lentelė. Kardiovaskulinės rizikos įvertinimo modeliai

Rizikos vertinimo modelis	Itraukiami modelio kintamieji	Stebėjimo laikas metais	Baigtys	Baigtys pagal TLK-10	Tirta populiacija	Geo-grafinė vieta	Tiriamieji metai	Įsiorinė validacija
1. Framinghamo rizikos skalė	amžius (metais), moteriškoji lytis (1 – moteris; 0 – vyras), sAKS [dvių ambulatorinių matavimų vidurkis (mmHg)], dAKS [dvių ambulatorinių matavimų vidurkis (mmHg)], cholesterolis [bendras serumo cholesterolio kiekis, išmatuotas Abell-Kendall metodu (mg/dl)], DTL cholesterolis [nuostaiytas po precipitavimo heparino manganu (mg/dl)], rūkymas (1 – cigarečių rūkymas arba metimas rūkyti per pastaruosius vienerius metus; 0 – kitais atvejais), CD [1 – CD; 0 – kitais atvejais] (įprastas apibrėžimas: gydymas insulinu arba peroraliniais vaistais arba alio gliukozės koncentracijai esant 140 mg/dl arba daugiau nei 10 mat.vienetas?), ir kairiojo skilvelio hipertrofija (1 – apibrėžiamas; 0 – kitais atvejais)	12	KŠL, insultas, stazinis ŠN arba periferinių arterijų liga	120-125, 160-163, 150, 170-179	5573 asmenų (2983 moterys ir 2590 vyrų). Ballaodžiai vyrai ir moterys, 30–74 m. amžiaus, nesirgę KŠL (insultas, praeinanti smegenų išemija, KŠL [įskaitant kūtinės anginą, koronarinį nepakankamumą (nestabilią anginą), miokardo infarktą ir staigią mirtį], staziniu ŠN ir protarpine klaukacija iki rizikos veiksmų įvertinimo laiko.	AV	1968–1975	taip
2. 1998 FRS bendrosios KŠL rizikos vertinimo modelis	Amžius, lytis, bendrasis cholesterolis, DTL cholesterolis, sAKS, rūkymas, cukrinis diabetas	12	Visos KŠL – įskaitant mirtį nuo KŠL, miokardo infarkto, nestabilią krūtinės anginą ir krūtinės anginą	120-122, mirtys nuo 120-125 ir I46	2489 vyrai ir 2856 moterys 30–74 m. amžiaus	AV	1971–1974	Taip

Nr.	Rizikos vertinimo modelis	Itraukiami modelio kintamieji	Stebėjimo laikas metais	Baigtys	Baigtys pagal TLK-10	Tirta populiacija	Geografinė vieta	Tiriamieji metai	Įsotinė validacija
3.	FRS ATP-III modelis sunkiai KŠL vertinti (pvz., staigi KŠL sukelta mirtis arba miokardo infarktas taikant arba netaikant širdies procedūras)	Amžius, lytis, bendrasis cholesterolis (mg/dl), DTL cholesterolis (mg/dl), sAKS (mmHg), kraujospūžio gydymas (taip ar ne), dabartinis rūkymas (taip ar ne)	12	Sunki KŠL – įskaitant mirtį nuo KŠL ir nemirtingą MI	I21-I22, mirtys nuo I20-I25	2489 vyrai ir 2856 moterys 30–74 m. amžiaus	JAV	1971–1974	Taip
4.	PROCAM modelis sunkiai KŠL vertinti	Amžius, MTL cholesterolis, rūkymas, DTL cholesterolis, sAKS, šeiminė anksstyvo MI anamnezė, CD, trigliceridai	10	Sunki KŠL – įskaitant mirtį dėl KŠL ir nemirtingą MI	I21-I22, mirtys nuo I20-I25	5389 vyrai 35–65 m. amžiaus	Vokietija	1985	Taip
5.	Reynoldso rizikos skalė (moterys)	Amžius, bendrasis cholesterolis (mg/dl), DTL cholesterolis (mg/dl), sAKS (mmHg), CD įvertintas glikozilintu HgB A1c (procentais), dabartinis rūkymas (taip ar ne), tėvai, sirgę MI jaunesniame nei 60 m. amžiuje (taip ar ne), serumo hs-CRB (mg/l)	10,2	Bendros ŠKL – KV ligų sukelta mirtis, nemirtingas MI, nemirtingas insultas, vainikinių arterijų revaskuliarizacija	I21-I22, I60-I63, mirtys nuo I20-I25	24 558 sveikos JAV moterys nuo 45 metų ir vyresnės	JAV	2004	Ne
6.	Reynoldso rizikos skalė (vyrai)	Amžius, bendrasis cholesterolis (mg/dl), DTL cholesterolis (mg/dl), sAKS (mmHg), dabartinis rūkymas (taip ar ne), tėvai sirgę MI jaunesniame nei 60 m. amžiuje (taip ar ne), serumo hs-CRB (mg/l)	10,8	Bendros ŠKL – KV ligų sukelta mirtis, nemirtingas MI, nemirtingas insultas, vainikinių arterijų revaskuliarizacija	I21-I22, I60-I63, mirtys nuo I20-I25	JAV vyrai nuo 50 m. amžiaus ir vyresni, kurie nesirgo ŠKL, CD ir vėžiu	JAV	2008	Ne

Nr.	Rizikos vertinimo modelis	Itraukiami modelio kintamieji	Stebėjimo laikas metais	Baigtys	Baigtys pagal TLK-10	Tirta populiacija	Geografinė vieta	Tiriamieji metai	Išorinė validacija
7.	IAS-AGLA	Amžius, MTL cholesterolis, rūkymas, DTL cholesterolis, sAKS, šeiminė anksstyvo MI anamnezė, CD ir trigliceridai		10 metų MI rizika	I21-I22		Šveicarija		Ne
8.	SCORE ŠKL mirštamumo prognozės modelis	Amžius, lytis, bendrasis cholesterolis (mg/dl), DTL cholesterolis (mg/dl), sAKS (mmHg), dabartinis rūkymas (taip ar ne), Europos regionas (didelės rizikos ar mažos rizikos regionas)	Įvairus	ŠKL nulemtos mirtys (įskaitant KŠL, širdies ritmo sutrikimus, ŠN, insultą, aortos aneurizmą, periferinių arterijų ligą).	Mirtys nuo I20-I25, I47-I49, I50, I60-I63, I70-I79	205 178 asmenys (88 080 moterų ir 117 098 vyrai), kurių amžius 45–64 metai	Euro pa	1972–1991	Taip

- 1991 metų Framinghamo (FRS) ŠKL rizikos vertinimo modelis (26 įvertinimai);
- 1998 metų FRS bendrosios KŠL rizikos vertinimo modelis (24 įvertinimai);
- FRS ATP-III (Adult Treatment Panel III) modelis sunkiai KŠL vertinti (16 įvertinimų);
- PROCAM (Prospective Cardiovascular Münster) modelis sunkiai KŠL vertinti (11 įvertinimų);
- SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) modelis mirštamumui nuo ŠKL vertinti (11 įvertinimų).

Svarbu paminėti tai, kad FRS ATP-III modelis neįtraukia pacientų, sergančių CD, o PROCAM modelis neįtraukia moterų.

Papildomai mes įtraukėme du rizikos vertinimo modelius, kurie yra plačiai naudojami, tačiau neturi išorinės validacijos: pirmasis – šveicarų koronarinės rizikos skaičiuoklė ISA-AGLA (Arbeitsgruppe Lipide und Atherosklerose), antrasis – Reynoldso rizikos balų skaičiuoklė RSS (Reynolds Risk Score), kurią naudojant įtraukiami tradiciniai ir du naujieji rizikos veiksniai – didelio jautrumo C reaktyvusis baltymas (hsCRP) ir šeiminė anksytyvų ŠKL anamnezė. Atlikti tyrimai rodo, kad palyginti su Framinghamo modeliu, RSS daug geriau prognozuoja bendrąją visos populiacijos kardiovaskulinę riziką, ypač tiems pacientams, kuriems anksčiau buvo nustatyta vidutinė rizika.

Statistika

10-ies metų ŠKL rizika buvo skaičiuojama naudojant rizikos vertinimo modelius. Kiekvienam pacientui, kuris buvo stebimas mažiau nei 10 metų, rizikos balas buvo proporcingai sumažintas.

REZULTATAI

Modelių apibrėžtos išeitys

Visi septyni rizikos vertinimo modeliai turėjo lygintinas diskriminacines, kurios buvo gana netikslios, vidutinis *c*-statistinis vertinimas 0,684 (95 % PI 0,627 iki 0,740), 0,650 (95 % PI 0,624 iki 0,676), 0,623 (95 % PI 0,593 iki 0,652), 0,680 (95 % PI 0,595 iki 0,764), 0,661 (95 % PI 0,572 iki 0,750), 0,643 (95 % PI 0,561 iki 0,725) , 0,707 (95 % PI 0,613 iki 0,801) Reynoldso, FRS1, FRS2, FRS3, IAS-AGLA, PROCAM ir SCORE skaičiuoklėms atitinkamai.

Pastebėta, jog tikroji kardiovaskulinė rizika labai skiriasi nuo rizikos, apskaičiuotos Reynoldso metodu, beveik visose dešimtainėse (decilėse). Hosmerio ir Lemeshow (H-L) testo, kurio *p* reikšmė buvo 0,072, tinkamumas rizikai numatyti yra blogas. FRS2 apskaičiuota kardiovaskulinių įvykių rizika skyrėsi mažiau nuo tikrųjų įvykių skaičiaus, bet buvo skirtinga visose dešimtainėse. H-L testas taip pat parodė, kad modelis netinkamas ($p=0,011$). Rizika, įvertinta naudojant IAS-AGLA modelį, parodė nukrypimus visose dešimtainėse, ypač viršutinėse, tačiau *p* reikšmei esant 0,265 H-L testas nustatė vidutinį modelio tinkamumą. Tikrieji kardiovaskuliniai įvykiai ir įvertinti PROCAM bei FRS III rizikos skaičiavimo modeliais, skirtingose dešimtainėse parodė skirtingus svyravimus, tačiau H-L testo rezultatai parodė gerą modelių tinkamumą esant *p* reikšmėms atitinkamai 0,570 ir 0,487. Tikėtinas kardiovaskulinių įvykių skaičius, naudojant FRS1 modelį, buvo daug didesnis apatinėse dešimtainėse ir mažesnis viršutinėse dešimtainėse, lyginant su tikroju kardiovaskulinių įvykių skaičiumi. H-L testas parodė vidutinį modelio tinkamumą SCORE rizikos skaičiuoklei ($p=0,301$). Nustatyta, kad kardiovaskulinių įvykių rizika, įvertinta šiais algoritmais, netiksliai parodo tikrųjų kardiovaskulinių įvykių kiekį tiems pacientams, kurie turi metabolinį sindromą.

FRS2 apibrėžtos baigtys

Visi septyni rizikos vertinimo modeliai turėjo vidutinį diskriminacinį tikslumą esant vidutinei *c* statistinei reikšmei 0,629 (95 % PI nuo 0,599 iki

0,659), 0,645 (95 % PI nuo 0,616 iki 0,675), 0,616 (95 % PI nuo 0,586 iki 0,646), 0,623 (95 % PI nuo 0,592 iki 0,655), 0,625 (95 % PI nuo 0,595 iki 0,656), 0,627 (95 % PI nuo 0,596 iki 0,658), 0,608 (95 % PI nuo 0,578 iki 0,639) atitinkamai Reynoldso, FRS1, FRS2, FRS3, IAS-AGLA, PROCAM ir SCORE skaičiuoklėms.

Kalibravimas

Buvo gauta labai daug neatitikimų tarp tikrųjų ir prognozuotųjų kardiovaskulinių įvykių skaičiaus visose dešimtainėse pagal visus septynis kardiovaskulinės rizikos vertinimo algoritmus.

Prognozuojant kardiovaskulinius įvykius naudojantis Reynoldso modeliu, tikrųjų ir prognozuotųjų kardiovaskulinių įvykių skaičius reikšmingai skyrėsi visose dešimtainėse – tiek prognozuojant didesnę, tiek mažesnę riziką, nei ji iš tikrųjų buvo gauta. H-L testo p reikšmė buvo tik 0,004, kas rodytų modelio nepritaikomumą. FRS2 skaičiuokle prognozuotų kardiovaskulinių įvykių skaičius skyrėsi nuo tikrųjų įvykių skaičiaus, bet skirtumai nebuvo labai ryškūs vertinant juos visose dešimtainėse. H-L testas parodė modelio netinkamumą ($p=0,011$). KV rizika, apskaičiuota naudojant IAS-AGLA modelį, reikšmingai skyrėsi visose dešimtainėse, o tiksliausios rizikos prognozavimo reikšmės gautos viršutinėse dešimtainėse. H-L testo p reikšmei esant 0,007 nustatyta, kad modelis netinkamas. PROCAM skaičiuoklės prognozuojamų įvykių skaičius taip pat labai skyrėsi nuo tikrųjų įvykių skaičiaus visose dešimtainėse, kai žemesnėse iš jų rizika buvo pervertinama, o vidurinėse dešimtainėse – nustatoma mažesnė, nei iš tikrųjų yra. H-L testas parodė vidutinį modelio tinkamumą su p reikšme 0,346. Tikrųjų ir prognozuotųjų kardiovaskulinių įvykių skaičius, naudojant FRS1 ir SCORE modelius, buvo labai nepanašus viršutinėse ir apatinėse dešimtainėse, kai KV rizika buvo nustatoma didesnė ir mažesnė, nei iš tikrųjų gautoji, o prognostiškai geriausiai atrodė vidurinėse dešimtainėse, nors H-L testo p reikšmė buvo $<0,001$, kas rodo, kad modelis netinkamas. Geriausias santykis su p reikšme ($p=0,961$) buvo FRS III modelio. Apibendrinant teigtina, kad beveik nė vienas iš šių kardiovaskulinės rizikos vertinimo algortimų tiksliai neprognozavo kardiovaskulinių įvykių pacientams, turintiems metabolinį sindromą.

Diskusija

Kai kurie analizei pasirinkti kardiovaskulinės rizikos vertinimo modeliai yra geresni nei kiti, tačiau nė vieno rezultatai nebuvo reikšmingai geresni. Panaši tendencija matoma ir tuomet, kai lyginamas šių modelių gebėjimas prognozuoti FRS2 aprašytas kardiovaskulinių įvykių baigtis. Svarbu paminėti tai, kad yra rizikos vertinimo algoritmų, kurie gali prognozuoti kardiovaskulinių įvykių baigtis geriau nei pats FRS2 modelis, kuris tam ir buvo sukurtas. Tai reiškia, jog nė vienas modelis nėra pakankamai geras kardiovaskulinei rizikai numatyti – net ir tuomet, kai tai yra vienintelis šio modelio tikslas ir manoma, kad tam jis yra labai tinkamas.

Nestabilus gyvenimo būdas, nuolat kintanti mityba ir stresas lemia antropometrinių individo rodiklių pasikeitimą. Tai lemia didėjančią sergamumą įvairiomis ligomis, pavyzdžiui, cukriniu diabetu, ir metabolinio sindromo išsivystymą. Šios būklės neigiamai veikia KV rizikos prognozavimą. Tarkime, cukrinis diabetas reikšmingai didina kardiovaskulinių įvykių pasireiškimą, kuris vertinamas įvairiais rizikos prognozavimo modeliais. Manoma, kad kitos ligos taip pat turi įtakos rizikos prognozavimo tikslumui.

Dėl gyvenimo būdo ypatumų vis didesniai skaičiai pacientų nustatomas didesnis rizikos veiksnių skaičius jaunesniame amžiuje. Metabolinio sindromo, kuris yra daugiakomponentis rizikos veiksnys, susjęs su didesne ŠKL rizika, paplitimas taip pat nuolat auga. Pacientai, turintys metabolinį sindromą ir sergantys II tipo CD, turi dvigubai didesnę ŠKL riziką nei tie, kurie MS neturi. Vis dėlto lieka neaišku, ar šiems pacientams nustatyta teisinga ŠKL rizika, naudojant plačiai žinomus rizikos prognozavimo algoritmus, kurie sukurti remiantis atskirų populiacijų duomenimis. Be to, dauguma šių modelių buvo sukurti daugiau nei prieš 20 metų, kai nutukimas ir kiti MS komponentai nebuvo taip paplitę, o dauguma kitų rizikos veiksnių dar nebuvo nustatyti.

Dabartiniu metu bendrojo ištyrimo ir antropometriniai duomenys yra naudojami ŠKL rizikai įvertinti. Šiuos parametrus lengva išmatuoti, tačiau galimybės juos personalizuoti ir pritaikyti konkrečiam pacientui yra labai ribotos. Tokie duomenys nesuteikia informacijos nei apie individo genotipą, nei apie gyvenimo būdą, todėl kyla didelių abejonų dėl jų patikimumo vertinant kardiovaskulinę riziką.

3. PAPILDOMŲ BIOLOGINIŲ ŽYMENŲ NAUDOJIMAS PERSONALIZUOJANT KARDIOVASKULINĖS IR II TIPO CUKRINIO DIABETO RIZIKOS VERTINIMĄ

Daugelis ŠKL ir KŠL rizikos vertinimo sistemų buvo sukurta klinikinei praktikai ir remiasi Amerikos Framinghamo studijos išvadomis. Framinghamo skalės yra labiausiai paplitęs ŠKL/KŠL rizikos vertinimo metodas, kuris naudojamas kuriant Didžiosios Britanijos, Europos ir Naujosios Zelandijos gaires.

Didelė sisteminė kardiovaskulinės rizikos įvertinimo pirminės prevencijos grandyje apžvalga parodė, kad Framinghamo rizikos balų rodikliai smarkiai įvairuoja tarp skirtingų populiacijų, o šių balų tikslumas priklauso nuo vertinamosios populiacijos bendro rizikos fono. Framinghamo studija pagrįsti rizikos vertinimo modeliai paprastai pervertina pacientų ŠKL riziką mažos ir vidutinės rizikos grupėse ir nustato per mažą riziką pacientams, kurie priklauso tam tikriems pogrupiams, kuriuos sudaro: Didžiosios Britanijos azijatai; I tipo CD sergantys pacientai; II tipo CD sergantys pacientai, kuriems nustatyta nefropatija; pacientai, turintys šeiminingą hipercholesterolemiją; turintys ryškią šeiminingą ankstyvos KŠL anamnezę; turintys elektrokardiogramoje matomą kairiojo skilvelio hipertrofiją; ir pacientai, sergantys lėtine inkstų liga. Analizuojant mūsų ištirtą ir aprašytą populiaciją, įrodyta, kad tas pats galioja ir pacientams, turintiems metabolinį sindromą, kurio paplitimas pasaulyje nuolat didėja.

Daugeliui gydytojų specialistų absoliučios kardiovaskulinės rizikos skaičiavimas yra pirmasis atspirties taškas, padedantis planuoti tolesnę paciento ŠKL prevencijos strategiją, tačiau nepaisant to atsiranda vis didesnis poreikis personalizuoti kardiovaskulinės rizikos vertinimą. Šiuo metu didelei ŠKL rizikai priskiriami tie pacientai, kurie į šią grupę patenka dėl jiems nustatomo rizikos veiksnių derinio. Rizika skaičiuojama naudojant rizikos vertinimo sistemas (SCORE, Framinghamo). Kitas būdas išsiaiškinti, ar pacientas priklauso didelės ŠKL rizikos grupei, yra nustatyti subklinikinės aterosklerozės pasireiškimą. Tai padeda padaryti, pavyzdžiui, ultragarsinis miego arterijų tyrimas (intimos-medijos (IM) storis), aortos standumas (AoPWV) ir nuo

tėkmės priklausomas išsiplėtimas (angl. *flow mediated dilatation* (FMD)). Šių tyrimų privalumai yra tokie, kad jie nėra invaziniai ir jiems atlikti nenaudojama radiacija. Analizei mes pasirinkome AoPWV matavimą, vertindami metabolinį sindromą turinčių pacientų kardiovaskulines baigtis, kaip potencialų biologinių žymenį, galintį padėti personalizuoti ŠKL riziką. Taip pat mes ištyrėme, kuris iš dažniausiai naudojamų biologinių žymenų atlieka svarbiausią vaidmenį, prognozuojant II tipo CD atsiradimą toje pačioje tiriamųjų grupėje.

3A. AORTOS PULSINĖS BANGOS GREITIS – NEPRIKLAUSOMAS KARDIOVASKULINIŲ ĮVYKIŲ PROGNOZĖS RODIKLIS DIDELĖS KARDIOMETABOLINĖS RIZIKOS GRUPĖS PACIENTAMS

Literatūros apžvalga

Metabolinį sindromą sudaro visuma tokių aterosklerozės rizikos veiksnių kaip sutrikusi gliukozės tolerancija, didelis kraujo spaudimas, dislipidemija ir pilvinis nutukimas. Beveik ketvirtadaliui pasaulio suaugusiųjų populiacijos šis sindromas jau yra nustatytas, o daugeliui jį turinčiųjų – vis dar nediagnozuotas. MS komponentus turintiems pacientams dažnai nustatoma padidėjusi trombozės ir uždegiminių ligų rizika, be to, pats MS įvardijamas kaip uždegiminė būklė. Taip pat manoma, jog metabolinis sindromas yra ilgalaikės kardiovaskulinės rizikos indikatorius, ir yra labai tvirtai siejamas su ŠKL išsivystymu. Apskaičiuota, kad MS dvigubai didina ŠKL išsivystymo riziką. Atkreipiant dėmesį į metabolinį sindromą turinčius pacientus, kuriems tikimybė išsivystyti ŠKL yra didžiausia, būtų galima stipriai pakoreguoti prevencinių programų strategijas ir padidinti jų efektyvumą.

Keletas rizikos vertinimo priemonių, pritaikytų metabolinį sindromą turintiems pacientams, vis dėlto egzistuoja, pavyzdžiui, Framinghamo rizikos skalė arba bendrasis koronarinės rizikos įvertinimas (SCORE), tačiau jos turi tam tikrų apribojimų. Framinghamo algoritmas įvertina trumpalaikę (paprastai 5–10 metų) ŠKL riziką ir nepaisant pastangų patobulinti rizikos

balų skaičiuoklę papildant ją tokiais MS komponentais kaip pilvinis nutukimas, trigliceridų kiekis ar sutrikęs gliukozės toleravimas, jokio ŠKL prognozavimo pagerėjimo nebuvo nustatyta. Metabolinio sindromo balas, apibūdinamas kaip MS komponentų skaičius, taip pat gali būti gana netikslus prognozuojant ŠKL, nes kiekvienas MS komponentas vystantis ŠKL veikia sinergiškai. Šiuo metu dedama daug pastangų ieškant naujų rizikos veiksnių, turinčių nepriklausomą prognostinę vertę, kad būtų galima kuo tiksliau įvertinti ŠKL riziką.

Aortos pulsinės bangos greitis (AoPWV) yra arterijų standumo matavimas, leidžiantis brėžti naują rizikos veiksnių tyrinėjimo kryptį. Arterijų standumas matuojamas lokaliai, pavyzdžiui, miego arterijų, stipininių, žasto arba šlaunies arterijų, naudojant ultragarsinius arterijų skersinio matmens pokyčio vaizdus. Arterijų standumas gali būti matuojamas ir viename regione, nustatant pulsinės bangos greitį tam tikrame arterijos segmente. Padidėjęs arterijų standumas, būtent aortos PWV, yra lengvai išmatuojamas ŠKL rizikos veiksnys. Aortos PWV, būdamas tiesioginis arterijų standumo matavimo rodiklis, gali padėti suskirstyti pacientus į didelės arba mažos kardiovaskulinių įvykių rizikos grupes. Be to, arterijų standumo matavimas padidina rizikos įvertinimo tikslumą, jei pridedamas prie tradicinių rizikos veiksnių, o tai reiškia, kad didelės rizikos grupė bus nustatyta tiksliau. Šis paprastas, neinvazyvus ir geru atkartojamumu pasižymintis metodas gali būti labai naudingas klinikinėje praktikoje vertinant ŠKL riziką. Svarbu paminėti, jog padidėjusio arterijų standumo ir kardiovaskulinės rizikos sąsaja metabolinio sindromo grupės pacientams vis dar yra tyrinėjama.

Tikslas

Darbo tikslas buvo išsiaiškinti, ar arterijų standumas, išmatuotas aortos PWV metodu, yra perspektyvus ŠKL rizikos prognozavimo metodas vertinant pacientus, turinčius metabolinį sindromą.

Metodika

Tyrimo populiacija. Visi į tyrimą įtraukti 4259 pacientai buvo pasirinkti iš Kardiologijos centro didelės kardiovaskulinės rizikos pirminės pre-

vencijos programos, kurioje dalyvauja darbingo amžiaus vyrai (40–55 metų amžiaus) ir moterys (50–65 metų amžiaus). Stebėjimas buvo atliekamas naudojant duomenis, gautus iš Nacionalinio mirčių registro ir Valstybinės ligonių kasos duomenų bazių.

Rezultatai

Visi 4259 didelės ŠKL rizikos pacientai, turintys metabolinį sindromą, buvo stebimi vidutiniškai 1389,3 ($\pm 625,73$) dienas. Šiai grupei priklausantys individai turėjo vidutiniškai 3,49 ($\pm 1,05$) metabolinio sindromo komponentų pagal NCEP ATP III kriterijus ir 18 proc. iš visos grupės turėjo penkis rizikos veiksnius.

Pagrindinė charakteristika

Vidutinis tyrimo dalyvių, priklausiusių grupei, kurioje kardiovaskuliniai (KV) įvykiai nepasireiškė, amžius buvo 54 metai *versus* 55 metai grupės, kurioje KV įvykiai pasireiškė. KV įvykių grupėje buvo 34 pacientai, sergantys cukriniu diabetu, tačiau tai reikšmingai nesiskyrė nuo grupės, kurioje KV įvykiai nepasireiškė ($p < 0,05$). Pradinis kūno masės indeksas (BMI) (ne KV įvykių grupėje – 31,7; KV įvykių grupėje – 31,6) ir liemens apimtis (ne KV įvykių grupėje – 105 cm; KV įvykių grupėje – 106 cm) reikšmingai tarp grupių nesiskyrė. Detali tirtosios populiacijos pagrindinė ir tyrimo metu gauta informacija, priklausomai nuo buvusių arba nebuvusių kardiovaskulinių įvykių, pateikiama 2-oje lentelėje.

Kardiovaskuliniai įvykiai

Tyrimo metu nagrinėti KV įvykiai apėmė mirtiną arba nemirtiną miokardo infarktą (MI) arba insultą. Reikšmingo skirtumo tarp grupės, kurioje KV nepasireiškė, ir grupės, kurioje pasireiškė bent vienas KV įvykis, nebuvo. Viso tyrimo laikotarpiu iš viso registruota 129 KV įvykiai.

Arterijų savybių ir kardiovaskulinių įvykių santykis

Lyginant abi grupes, aortos PWV buvo reikšmingai mažesnis grupėje, kurioje KV įvykiai nepasireiškė, nei KV įvykių grupėje (atitinkamai $8,8 \pm 1,6$

ir $9,41 \pm 2$), $p < 0,001$. Vidutinis aortos pulsinis spaudimas (AoPS) buvo reikšmingai mažesnis KV įvykių neturėjusiųjų grupėje ($43,28 \pm 11,02$), palyginti su KV įvykių grupe ($46,25 \pm 12,32$), $p = 0,003$. Vidutinis aortos kraujospūdis (vid. KS-Ao) grupėje be KV įvykių buvo statistiškai reikšmingai mažesnis nei KV įvykių grupėje ($106,69 \pm 12,45$ vs. $111,07 \pm 16,6$, $p < 0,001$).

Pagal nekoreguotą logistinės regresijos modelį, aortos PWV išliko stiprus kardiovaskulinių įvykių prognozės rodiklis. KV įvykių galimybių santykiai, pateikti 3-ioje lentelėje, atskleidžia, kad kardiovaskulinė rizika didėja keičiantis įvairiems arterijų ir hemodinamikos parametrams pagal vieną standartinį nuokrypį (SD).

Keturis pasirinktus kintamuosius padalinus į tris terciles, lyginant išgyvenamumą, nustatyta, kad aortos PWV išliko stiprus išgyvenamumo prognozės rodiklis, $p = 0,001$. Lyginant 3-ią KV įvykių tercilę su 1-ąja tercile, aortos PWV galimybių santykis (OR) buvo 1,748 (95 % PI 1,135; 2,691, $p = 0,011$).

Diskusija

Pagrindinė šio darbo išvada yra ta, jog naudojant logistinės regresijos modelį, aortos PWV išliko stiprus nepriklausomas kardiovaskulinių įvykių prognozės rodiklis. Be to, išgyvenamumo analizė patvirtino, kad tai perspektyvus ŠKL prognozės rodiklis. Mūsų atlikto tyrimo rezultatai įtikinamai parodo, kad aortos PWV svarbu įtraukti į plačiai naudojamus ŠKL rizikos vertinimo algoritmus, ypač didelės kardiovaskulinės rizikos grupėms.

Kadangi pulsinės bangos greitis parodo ilgalaikį ŠKL rizikos veiksnių poveikį arterijos sienelai, šis žymuo gali turėti geresnę prognostinę vertę negu tradiciniai rizikos veiksniai. Be to, daugelio pacientų, patenkančių į vidutinės kardiovaskulinės rizikos grupę, ši rizika gali būti perklasifikuojama, t. y. jie priskiriami mažesnės arba didesnės rizikos grupei. Nustatyta, jog aortos standumas turi nepriklausomą prognostinę vertę bet kokių priešasčių nuolemtam mirštamumui. Taip pat apskaičiuota, kad arterijų standumas turi nepriklausomą poveikį išgyvenamumui tų pacientų, kuriems nustatyta galutinės stadijos inkstų liga ir jie patenka į didelės mirštamumo rizikos grupę.

Antra vertus, arterijų standumas yra padidėjęs tiems pacientams, kuriems diagnozuotas gliukozės tolerancijos sutrikimas ir cukrinis diabetas.

CD gali padidinti arterijų standumą veikiant tam tikriems patologiniams mechanizmomams – tai gali būti sumažėjęs azoto oksido biologinis prieinumas, padidėjęs oksidacinis stresas, lėtinis uždegiminis procesas, suaktyvėjusi simpatinė nervų sistema ir arterijų sienelių pakitimai.

Arterijų standumo matavimas yra labai naudingas kalbant apie ŠKL prognozę, ypač didelės kardiometabolinės rizikos grupės pacientams. Taip pat šis parametras gali pagerinti pirminės asmens sveikatos priežiūros įstaigose atliekamą individualios rizikos įvertinimą pacientams, sergantiems arterine hipertenzija. Paveikti arterijų standumą yra potencialus arterinės hipertenzijos gydymo tikslas, o AH mažinančiais vaistais galima sumažinti intimos ir medijos storį. Įdomu tai, jog angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai (AKFI) ir angiotenzino receptorių blokatoriai (ARB) sumažina arterijų standumą nepriklausomai nuo poveikio kraujospūdžio mažinimui, blokuodami renino ir angiotenzino sistemą (RAS), kuri gali padidinti arterijų standumą veikdama per labai stiprų vazokonstriktorių – angiotenziną II.

2 lentelė. Tirtosios populiacijos klinikinė charakteristika atsižvelgiant į kardiovaskulinių (KV) įvykių pasireiškimą

	Iš viso	KV įvykiai nepasireiškė	KV įvykiai			p-reikšmė
			Iš viso	Miokardo infarktas	Insultas	
Kintamieji	4259	4130	129	78	50	
Amžius, metai	54.13±6.23	54.1±6.24	55.17±5.81	55.82±5.67	54.15±6	0.055
Vyriškoji lytis, n (%)	1542 (36.2)	1489 (36.1)	53 (41.1)	24 (30.8)	28 (56.0)	0.242
Hipertenzija, n (%)	3961 (93.0)	3835 (92.9)	126 (97.7)	78 (100.0)	47 (94.0)	0.053
Rūkymas, n (%)	972 (22.8)	939 (22.7)	33 (25.6)	14 (17.95)	18 (36.0)	0.448
Ūgis, m	1.68±0.1	1.68±0.1	1.67±0.1	1.66±0.09	1.7±0.1	0.671
Svoris, kg	89.36±16.83	89.38±16.85	88.93±16.15	87.63±16.94	90.78±14.93	0.767
Kūno masės indeksas, kg/m ²	31.69±4.92	31.69±4.93	31.64±4.56	31.73±4.3	31.53±5.01	0.906
Liemens apimtis/ūgis, m/m	0.63±0.07	0.63±0.07	0.63±0.07	0.63±0.06	0.63±0.07	0.642
Liemens apimtis, cm	105.42±11.05	105.41±11.04	105.65±11.5	104.8±11.27	106.96±11.95	0.810

	Iš viso	KV įvykiai nepasireiškė	KV įvykiai			p-reiškė
			Iš viso	Miokardo infarktas	Insultas	
MTL cholesterolis, mmol/l	4.49±1.27	4.49±1.27	4.56±1.27	4.5±1.29	4.67±1.23	0.538
DTL cholesterolis, mmol/l	1.29±0.35	1.29±0.35	1.24±0.29	1.27±0.3	1.2±0.27	0.091
Trigliceridai, mmol/l	2.38±2.33	2.38±2.35	2.38±1.52	2.1±1.09	2.82±1.96	0.989
Alkio gliukozė, mmol/l	6.16±1.31	6.15±1.29	6.5±1.78	6.23±0.93	6.89±2.55	0.004
hsCRB, mg/dl	3.4±5.44	3.37±5.41	4.26±6.15	4.58±7.38	3.5±2.91	0.070
Glikozilintas HgB	5.92±0.66	5.92±0.66	5.98±0.72	5.86±0.51	6.16±0.94	0.381
Šlapalas	5.36±1.39	5.35±1.38	5.55±1.55	5.5±1.71	5.57±1.25	0.135
Kreatininas	71.51±16.86	71.41±16.97	74.79±12.75	73.9±13.48	75.72±11.23	0.025
Serumo albuminas mg/l	15.15±47.42	15.14±47.66	15.71±25.54	18.33±30.25	9.4±4.67	0.961
Žasto arterijos pulsinės bangos greitis, cm/s	9.12±1.27	9.12±1.26	9.13±1.33	9.16±1.47	9.06±1.06	0.898
Šlaunies arterijos pulsinės bangos greitis, cm/s	8.82±1.61	8.8±1.6	9.41±2.00	9.48±2.04	9.3±2.0	<0.001
Adaptuotas Ao augmentacijos indeksas	28.4±11.19	28.35±11.19	30.29±11.07	30.17±11.39	30.19±10.62	0.057
Augmentacijos indeksas, adaptuotas ŠSD 75 k/min	24.39±10.44	24.33±10.43	26.31±10.53	26.55±10.02	25.60±11.22	0.038
Aortos pulsinis spaudimas, mmHg	43.37±11.07	43.28±11.02	46.25±12.32	46.82±12.84	45.56±11.64	0.003
Vidutinis žasto – kulkšnies indeksas	7.89±1.61	7.89±1.61	8.14±1.62	8.16±1.63	8.08±1.63	0.086
ŠSD, k/min	65.83±9.32	65.8±9.32	66.85±9.18	67.33±9.69	66±8.43	0.447
Stebėjimo laikotarpis, metai	1389.30±625.73	1406.98±615.03	823.41±700.02	793.40±691.67	885.86±714.48	0.030

3 lentelė. Logistinės regresijos modeliai (vienmatės) (per 1 standartinį nuokrypį)

Rizikos veiksniai	Įvykis											
	Iš viso (kardiovaskuliniai įvykiai)					Miokardo infarktas					Insultas	
	OR	95 % PI	p reikšmė	OR	95 % PI	p reikšmė	OR	95 % PI	p reikšmė	OR	95 % PI	p reikšmė
AoPWV¹	1 modelis	1.387	1.182; 1.627	<0.001	1.434	1.173; 1.753	<0.001	1.317	1.017; 1.706	0.037		
	2 modelis	1.332	1.129; 1.571	<0.001	1.369	1.11; 1.689	0.003	1.302	0.997; 1.7	0.052		
AIXHR75²	1 modelis	1.206	1.012; 1.438	0.036	1.232	0.987; 1.536	0.065	1.129	0.852; 1.495	0.399		
	2 modelis	1.343	1.1; 1.639	0.004	1.193	0.916; 1.555	0.191	1.478	1.118; 1.955	0.006		
Vid.Ao_KS³	1 modelis	1.378	1.168; 1.625	<0.001	1.559	1.275; 1.906	<0.001	1.130	0.856; 1.491	0.389		
	2 modelis	1.360	1.152; 1.607	<0.001	1.569	1.28; 1.922	<0.001	1.094	0.827; 1.448	0.528		
AO_pp⁴	1 modelis	1.270	1.082; 1.49	0.003	1.319	1.081; 1.61	0.006	1.207	0.933; 1.561	0.153		
	2 modelis	1.294	1.092; 1.533	0.003	1.265	1.019; 1.571	0.033	1.349	1.039; 1.753	0.025		

¹ Aortos pulsinės bangos greitis

² Aortos augmentacijos indeksas, adaptuotas 75 k/min širdies susitraukimų dažniui.

³ Vidutinis kraujospūdis aortoje

⁴ Aortos pulsinis spaudimas

Galiausiai, labai svarbu užkirsti kelią metabolinio sindromo išsivystymui tam, kad sumažėtų sergamumas širdies kraujagyslių ligomis ir pailgėtų suaugusių pacientų gyvenimo trukmė. Šie duomenys patvirtina, kad arterijų standumo matavimas gali būti naudojamas kaip prognostinis KV rizikos veiksnys pacientams, turintiems metabolinį sindromą, ir atliekamas vykdamas pirminės prevencijos programas.

3B. PREDIKCINIAI MODELIAI SIEKIANT IDENTIFIKUOTI METABOLINIO SINDROMO PROGRESAVIMO Į II TIPO CUKRINIO DIABETO BIOŽYMENIS

Tikslas

Išsiaiškinti klinikinių biožymenų predikcinę vertę nustatant II tipo cukrinio diabeto pasireiškimo riziką pacientams, sergantiems metaboliniu sindromu, tačiau neturintiems aterosklerotinių pokyčių.

Literatūros apžvalga

MetS yra kardiovaskuliniai rizikos veiksniai, apimantys pilvinį nutukimą, padidėjusį cholesterolio kiekį ir aukštą kraujospūdį, ir ne tik juos. Šie rizikos veiksniai aptinkami vis didesnei daliai populiacijos. Asmenys, kuriems nustatytas minėtas rizikos veiksnių rinkinys, turi tris kartus didesnę tikimybę sirgti ir du kartus didesnę tikimybę mirti nuo miokardo infarkto ar insulto, palyginant su tais, kurie šio rizikos veiksnių rinkinio neturi. Keleto studijų duomenimis, MetS padidina cukrinio diabeto atsiradimo riziką. Taip pat pažymėtina, jog yra studijų, kurios parodė, jog metabolinį sindromą turintys pacientai penkis kartus dažniau susergera II tipo cukriniu diabetu negu tie, kurie šio sindromo neturi.

Prognozuoti II tipo cukrinio diabeto išsivystymo tikimybę pacientams, turintiems metabolinį sindromą, yra gana sudėtinga. Trys ar daugiau MetS komponentų, kartu ir padidėjusi pilvo apimtis padidina II tipo cukrinio diabeto rizikos išsivystymą 10 kartų.

Metodologija

Tai prospektyvusis tyrimas, apimantis 525 pacientus, nesergančius cukriniu diabetu, bet turinčius metabolinį sindromą be aterosklerozinių pakitimų. Iš jų 187 buvo vyrai (36 proc.) ir 338 moterys (64 proc.). Visi pacientai buvo LitHir pirminės prevencijos programos dalyviai, kurie pirmąkart lankėsi 2007–2011 metų laikotarpiu. Vidutinė stebėjimo trukmė buvo 3,3 metų.

Metabolinis sindromas buvo apibrėžiamas pagal NCEP ATP III kriterijus.

Rezultatai

Pagrindinės pacientų klinikinės charakteristikos, lyginant grupes pagal tai, ar cukrinis diabetas pasireiškė ar nepasireiškė, detaliau pateikiamos 4 lentelėje. Kaip ir buvo galima tikėtis, daugumos pagrindinių kintamųjų vertės buvo didesnės tų pacientų, kuriems metabolinis sindromas progresavo į II tipo cukrinį diabetą.

Penktoje lentelėje nurodomi tirtųjų žymenų, adaptuotų lyčiai, galimybių santykiai. Atliekant lyginimą, gliukozė nevalgius, kūno masės indeksas, juosmens apimtis, gliukozės tolerancijos mėginys, gliukotas gemoglobinas, QUICKI indeksas, metabolinio sindromo komponentų kiekis, svoris, ISIMatsuda indeksas, gliukozės tolerancijos mėginio insulinas, HOMA-IR indeksas ir insulinas nevalgius buvo sietini su didėjančia diabeto išsivystymo rizika. Adaptavus kintamuosius lyčiai ir gliukozei nevalgius, kūno masės indeksas įgavo stipriausią ryšį, po jo didelę predikcinę vertę turėjo ir gliukotas hemoglobinas. Gliukozė nevalgius, kūno masės indeksas ir gliukotas hemoglobinas kiekvienas turėjo papildomą pridėtinę vertę galutiniame predikciniame modelyje (gliukozė nevalgius: $p=0,000001$; KMI: $0,00001$; HbA_{1c} : $p=0,0004$).

Aortos pulsinės bangos greitis taip pat buvo siejamas su diabeto išsivystymo rizika ($p=0,04$), tačiau augmentacijos indeksas ir pulsinis bangos greitis stipininėje arterijoje neturėjo predikcinės vertės.

Diskusija

Gliukozė nevalgius, KMI ir HbA_{1c} buvo akivaizdūs stiprūs prognostiniai II tipo cukrinio diabeto išsivystymo biožymenys metaboliniu sindromu

sergantiems pacientams. Gliukozė nevalgius buvo geresnis biožymuo nei gliukozės tolerancijos mėginys, neturintis pridėtinės vertės.

Keturi dažniausiai naudojami atsparumo insulinui indeksai turėjo mažesnę predikcinę vertę nei gliukozė nevalgius ar net gliukozės tolerancijos mėginys, kas patvirtina ankstesnių publikuotų tyrimų duomenis.

Aplanacinės tonometrijos rezultatai koreliuoja su ankstesnių publikuotų studijų rezultatais, patvirtinančiais aortos pulsinės bangos ir diabeto sąsajas, tačiau reikšmingos koreliacijos su augmentacijos indeksu ir diabeto pasireiškimu negauta.

Mūsų žiniomis, nėra publikuotų kitų straipsnių, tiriančių cukrinio diabeto pasireiškimą metabolinį sindromą turintiems pacientams predikcinius modelius.

4 lentelė. Pagrindinės pacientų klinikinės charakteristikos

Kintamieji	Iš viso atvejų	Vyrai		Moterys	
		Neišsivystė CD	Išsivystė CD	Neišsivystė CD	Išsivystė CD
Plazmos alchio gliukozė (mmol/l)	521 (99 %)	5.9 (0.8)	7.1 (1.2)	5.7 (0.6)	6.7 (0.6)
Kūno masės indeksas (kg/m ²)	524 (100 %)	30.3 (3.8)	35.6 (5.4)	30.7 (4.6)	34.6 (5.4)
Liemens apimtis (cm)	520 (99 %)	106.6 (9.4)	116.5 (9.7)	100.8 (9.6)	108.9 (7.3)
GTT gliukozė (mmol/l)	425 (81 %)	5.4 (1.6)	6.9 (1.8)	6.3 (1.7)	7.8 (1.8)
HbA _{1c} (%)	405 (77 %)	5.6 (0.2)	6.0 (0.5)	5.7 (0.3)	5.9 (0.2)
Kiekybinis insulino jautrumo indeksas	326 (62 %)	0.1 (0.0)	0.1 (0.0)	0.1 (0.0)	0.1 (0.0)
Metabolinio sindromo balas (0–5)	525 (100 %)	3.3 (1.0)	3.8 (0.8)	3.4 (1.0)	4.3 (0.7)
Svoris (kg)	524 (100 %)	95.4 (13.9)	107.6 (16.2)	80.0 (12.9)	87.6 (12.9)
ISIMatsuda indeksas	299 (57 %)	7.8 (5.4)	3.8 (2.4)	6.6 (4.8)	3.3 (2.2)
GTT insulinas (pmol/l)	301 (57 %)	254.5 (199.3)	473.7 (209.2)	415.5 (345.8)	694.7 (492.8)
HOMA-IR	326 (62 %)	3.2 (1.8)	5.7 (2.3)	3.4 (2.6)	4.9 (2.0)
Alchio insulinas (pmol/l)	326 (62 %)	84.3 (43.0)	131.9 (49.3)	88.0 (61.6)	115.5 (49.0)

		Neišsivystė CD	Išsivystė CD	Neišsivystė CD	Išsivystė CD
DTL cholesterolis (mmol/l)	523 (100 %)	1.2 (0.3)	1.1 (0.2)	1.4 (0.3)	1.2 (0.2)
MTL cholesterolis (mmol/l)	524 (100 %)	4.3 (1.2)	3.7 (1.1)	4.8 (1.3)	4.4 (0.9)
Bendrasis cholesterolis (mmol/l)	525 (100 %)	6.7 (1.4)	6.1 (1.3)	7.1 (1.4)	6.7 (1.2)
hs-CRB (mg/l)	502 (96 %)	4.0 (6.8)	3.9 (4.3)	2.9 (3.2)	7.2 (13.7)
ISICederholm indeksas	299 (57 %)	75088.2 (1048.6)	75363.3 (1453.0)	74441.7 (1223.9)	73737.3 (1848.3)
Amžius (metais)	525 (100 %)	48.0 (4.0)	49.1 (4.4)	56.9 (4.1)	56.9 (3.6)
Rūkymas:	522 (99 %)				
Niekada		82 (49%)	8 (50%)	267 (83%)	15 (94%)
Buvęs anksčiau		13 (8%)	0 (0%)	7 (2%)	0 (0%)
Dabartinis		73 (43%)	8 (50%)	48 (15%)	1 (6%)
Trigliceridai (mmol/l)	525 (100 %)	2.7 (2.4)	3.0 (1.6)	2.1 (2.2)	2.2 (0.9)
Gydymas statiniais	501 (95 %)	163 (98%) 4 (2%)	13 (100%) 0 (0%)	303 (99%) 3 (1%)	15 (100%) 0 (0%)
aPWV (m/s)	480 (91 %)	8.6 (1.4)	9.3 (1.8)	8.8 (1.4)	9.1 (1.6)
rPWV	496 (94 %)	9.1 (1.2)	9.0 (1.5)	8.9 (1.3)	8.5 (1.3)
MAP (mmHg)	493 (94 %)	107.5 (13.2)	103.9 (9.9)	106.7 (14.6)	106.4 (16.3)
Aix@75 (%)	499 (95 %)	18.1 (8.8)	16.3 (9.1)	30.3 (7.8)	28.1 (14.1)

5 lentelė. Tirtųjų žymenų, adaptuotų lyčiai, galimybių santykiai (OR)

Kintamieji	OR (95 % PI) Bonferroni koreguota P reikšmė		
	Iš viso	Vyrai	Moterys
Plazmos alkio gliukozė	4.3 (2.6-7.2) p<0.0001	3.9 (1.9-8.1) p=0.01	4.8 (2.4-9.5) p=0.0002
Kūno masės indeksas	1.2 (1.1-1.3) p<0.0001	1.3 (1.2-1.5) p=0.0005	1.2 (1.1-1.3) p=0.04
Liemens apimtis	1.09 (1.05-1.13) p<0.0001	1.1 (1.0-1.2) p=0.01	1.1 (1.0-1.1) p=0.1
GTT gliukozė	1.6 (1.3-2.0) p=0.0002	1.6 (1.2-2.2) p=0.05	1.7 (1.2-2.3) p=0.04
HbA _{1c}	13.0 (4.1-41.7) p=0.0003	33.1 (4.5-240.9) p=0.01	6.5 (1.5-27.6) NS
Kiekybinis insulino jautrumo indeksas	0.00 (0.00-0.00) p=0.001	0.00 (0.00-0.00) p=0.1	0.00 (0.00-0.00) NS

	Iš viso	Vyrai	Moterys
Metabolinio sindromo balas	2.5 (1.6–3.8) p=0.001	1.8 (1.0–3.3) NS	3.4 (1.8–6.7) p=0.01
Svoris	1.0 (1.0–1.1) p=0.003	1.1 (1.0–1.1) p=0.1	1.0 (1.0–1.1) NS
ISIMatsuda indeksas	0.6 (0.5–0.8) p=0.01	0.6 (0.4–0.9) NS	0.6 (0.4–0.9) NS
GTT insulinas	1.002 (1.001–1.003) p=0.02	1.00 (1.00–1.01) NS	1.002 (1.000–1.003) NS
HOMA-IR indeksas	1.3 (1.1–1.5) p=0.02	1.5 (1.1–2.0) NS	1.2 (1.0–1.3) NS
Altkio insulinas	1.01 (1.00–1.01) NS	1.02 (1.00–1.03) NS	1.00 (1.00–1.01) NS
DTL cholesterolis (mmol/l)	0.1 (0.0–0.6) NS	0.2 (0.0–2.5) NS	0.1 (0.0–0.7) NS
MTL cholesterolis (mmol/l)	0.7 (0.5–1.0) NS	0.6 (0.4–1.0) NS	0.8 (0.5–1.2) NS
Bendrasis cholesterolis (mmol/l)	0.7 (0.6–1.0) NS	0.7 (0.5–1.1) NS	0.8 (0.5–1.1) NS
hs-CRB (mg/l)	1.0 (1.0–1.1) NS	1.0 (0.9–1.1) NS	1.1 (1.0–1.2) NS
ISICederholm indeksas	0.99 (0.99–1.00) NS	1.00 (1.00–1.00) NS	1.00 (0.99–1.00) NS
Amžius (metais)	1.0 (0.9–1.1) NS	1.1 (0.9–1.2) NS	1.0 (0.9–1.1) NS
Rūkymas (niekada, buvęs, dabartinis)	0.9 (0.6–1.4) NS	1.1 (0.6–1.8) NS	0.6 (0.2–1.7) NS
Trigliceridai	1.0 (0.9–1.2) NS	1.0 (0.9–1.3) NS	1.0 (0.8–1.2) NS
Gydymas statiniais (taip, ne)	0.0 –	0.0 –	0.0 –

P reikšmės yra koreguotos pagal Bonferroni. $P > 0,1$ nurodoma kaip statistiškai nereikšmingas skirtumas (NS). Todėl galimybių santykis (OR) gydymui statiniais lygus 0, o pasikliautinis intervalas ir p reikšmė nenurodoma.

4. MIKRO-RNR KAIP ANKSTYVOS ATEROSKLEROZĖS ŽYMENYS

Tikslas

Ištirti mikro-RNR (miR) koreliaciją su anksčiau ištirtais ankstyvos aterosklerozės biožymenimis.

Literatūros apžvalga

Žinoma, jog miR reguliuoja keletą genų ir lygiai taip pat kai kurie genai yra reguliuojami keleto miR, kas iš esmės sunkina bet kokį specifinį miR poveikio vertinimą. Siekiant geriau suvokti jau ištirtas širdies ir kraujagyslių ligomis sergančių pacientų miR, buvo atlikta detali literatūros analizė, leidžianti identifikuoti ir toliau tirti labiausiai tikėtinas miR.

Literatūros apžvalga buvo atlikta naudojantis PubMed duomenų baze, į kurią įtraukti angliški straipsniai, sietini su miR ir kardiovaskulinėmis ligomis bei metaboliniais sutrikimais. Detali literatūros analizės santrauka pateikiama 6 lentelėje.

Metodologija

Remiantis detalio literatūros apžvalga, buvo atrinktos šios miR: miR-1, miR-122, miR-126, miR-132, miR-133a, miR-133b, miR-370, miR-145, miR-155, miR-195. Pacientai, atrinkti šiam tyrimo etapui, buvo iš tos pačios LitHir programos, atrinkti nuo 2007 ir 2011 metų. Jų antrasis prevencinis ištyrimas gydymo įstaigoje atliktas praėjus ne mažiau kaip 3 metams po pirmojo; paimti šių pacientų kraujo mėginiai, kad vėliau būtų galima ištirti miR, ir atlikti visi kiti įprastiniai tyrimai, įskaitant ir ankstyvuosius aterosklerozės biožymenis, analizuojamus šioje tyrimo dalyje.

Rezultatai

Pearsono koreliacijos koeficientas ir linijinė regresija (t testas) parodė silpną linijinę koreliaciją tarp tiriamų miR ir arterinių biožymenų (6 lentelė). Koreliacija siejo CAVI su miR-1, miR-122, miR-133a, miR-133b raiška

6 lentelė. miR ir atrinktų arterinių biožymenų Pearsono koreliacijos analizė

	miR-1		miR-126		miR-145		miR-155		miR-122		miR-370		miR-133a		miR-133b		miR-195		miR-132	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
EIMD %	-0.086	0.264	-0.03	0.695	-0.066	0.392	-0.074	0.34	0.002	0.98	-0.004	0.964	-0.067	0.389	-0.073	0.347	-0.068	0.382	0.091	0.24
AoPWV	0.99	0.003	-0.003	0.972	0.005	0.944	-0.064	0.393	-0.15	0.049	0.094	0.213	-0.003	0.964	-0.09	0.233	0.075	0.317	0.057	0.453
AIxHR75	-0.201	0.005	-0.041	0.585	-0.151	0.044	-0.126	0.095	0.032	0.671	0.99	0.99	-0.235	0.002	-0.242	0.001	-0.012	0.873	0.008	0.92
MAP	-0.076	0.315	-0.009	0.907	-0.039	0.603	0.041	0.589	-0.1	0.188	0.068	0.369	-0.071	0.345	-0.066	0.385	-0.124	0.101	0.011	0.889
CAVImean	-0.218	0.004	-0.054	0.479	0.037	0.629	-0.136	0.073	0.152	0.046	-0.058	0.449	-0.177	0.02	-0.221	0.003	0.065	0.398	0.025	0.747
MMI	0.08	0.294	0.036	0.643	0.125	0.1	-0.011	0.882	0.088	0.251	-0.005	0.946	0.056	0.465	0.095	0.215	-0.048	0.53	0.01	0.898
Dešinės miego arterijos standumas	-0.024	0.754	0.119	0.116	0.038	0.615	-0.032	0.679	0.102	0.181	0.095	0.209	0.014	0.858	0.024	0.757	0.103	0.173	0.165	0.029
Kairės miego arterijos standumas	0.154	0.042	-0.002	0.985	0.001	0.986	-0.035	0.642	0.036	0.639	0.026	0.729	0.053	0.482	0.109	0.151	0.047	0.536	0.018	0.818
Miego arterijos standumas	0.075	0.324	0.067	0.382	0.022	0.769	-0.038	0.616	0.078	0.306	0.069	0.364	0.039	0.613	0.076	0.318	0.085	0.261	0.103	0.174

ir augmentacijos indeksą, normalizuotą ŠSD 75, su miR-1, miR-145, miR-133a, miR-133b. Aortos pulsinės bangos greitis turėjo tiesinę koreliaciją tik su miR-122. Miego arterijos standumas kairėje pusėje koreliavo su miR-1, dešinės pusės matavimais reikšmingos koreliacijos nerasta.

Linijinės regresijos t testas kategorinėms reikšmėms parodė miR-370 koreliaciją su plokštelės dešinėje miego arterijoje buvimu ir miR-132 koreliaciją su plokštelės kairėje miego arterijoje buvimu (7 lentelė).

Diskusija

Nors daugėja duomenų, kad miR gali būti aterosklerozės, hipertenzijos ir koronarinės širdies ligos biožymuo, nedaug žinoma apie laisvai cirkuliuojančių miR koreliaciją su tokiais arteriniais biožymenimis kaip aortos pulsinė banga, CAVI ar miego arterijos standumas. Šioje tyrimo dalyje pirmą kartą buvo pademonstruota koreliacija tarp CAVI, augmentacijos indekso, normalizuoto ŠSD 75, miego arterijos standumo ir miR-1, taip pat asociacija tarp normalizuoto augmentacijos indekso, CAVI ir miR-133a/b. Šie radiniai leidžia pagrįsti miR ir arterijų standumo sąsają, bet siekiant nustatyti praktinį pritaikomumą reikia papildomų mokslinių tyrimų.

Atsižvelgiant į tai, jog kardiovaskulinės ligos yra daugiaveiksnės, veikiamos įvairių mechanizmų, tikėtina, jog miR deriniai galėtų turėti didesnę predikcinę vertę, kas ir buvo parodyta šiuo atliktu tyrimu. Būtina toliau atlikti tyrimus, kurie apimtų didesnes pacientų grupes ir ilgesnį stebėjimo laikotarpį.

7 lentelė. Koreliacija tarp miR ir miego arterijos plokštelių (linijinė regresija)

	miR-1	miR-126	miR-145	miR-155	miR-122	miR-370	miR-133a	miR-133b	miR-195	miR-132
Dešinės miego arterijos plokštelė	0,629	0,382	0,811	0,953	0,244	0,005	0,712	0,855	0,104	0,257
Kairės miego arterijos plokštelė	0,789	0,306	0,74	0,834	0,512	0,636	0,699	0,835	0,537	0,04

p – linijinės regresijos t testo reikšmės

8 lentelė. miR ir kardiovaskulinių ligų literatūros apžvalga

Liga	mIR	Pokytis	Šaltinis	Metodas	Mėginių skaičius	Potencialus klinikinis pritaikymas	Literatūros šaltinis
Aterosklero- rozė	miR-1	(+)	Plazma	Masyvas	67 stabili KŠL, 31 sveiki	Diagnostika arba ligos stebėseną	Fichtlscherer et al., 2010
	miR-133a (p>0,05)	(+)					
	miR-133b	(+)					
	miR-208a (p>0,05)	(+)					
	miR-208b	(+)					
	miR-499-3p	(+)					
	miR-499-5p	(+)					
	miR-126	(-)					
	miR-17	(-)					
	miR-20a	(-)					
	miR-92a	(-)					
	miR-221	(-)					
	miR-199a-5p	(-)					
	miR-27a	(-)					
	miR-130a	(-)					
	let-7d	(-)					
	miR-21	(-)					
	miR-155	(-)					
	miR-143	(-)					
	miR-145	(-)					
miR - 21	(+)	Serumas (laikomas 80 °C)	Masyvas	104 obli- teruojanti aterosklerozė/ periferinių arterijų liga, 105 sveiki	Obliteruo- jancios ate- rosklerozės rizikos arba diagnostiniai veiksniai	Li et al., 2010	
miR-130a	(+)						
miR-27b	(+)						
let-7f	(+)						
miR-210	(+)						
miR-221	(-)						
miR-222	(-)						

Liga	mIR	Pokytytis	Šaltinis	Metodas	Mėginių skaičius	Potencialus klinikinis pritaikymas	Literatūros šaltinis
	miR-150	(-)	Visas kraujas	Masyvas	10 KŠL, 15 sveiki	Diagnostika arba ligos stebėseną	Weber et al., 2011
	miR-584	(-)					
	miR-21	(-)					
	miR-24	(-)					
	miR-126	(-)					
	miR-92a	(-)					
	miR-34a	(-)					
	miR-19a	(-)					
	miR-145	(-)					
	miR-155	(-)					
	miR-222	(-)					
	miR-378	(-)					
	miR-29a	(-)					
	miR-30e-5p	(-)					
	miR-342	(-)					
	miR-181d	(-)					
	let 7e	(-)					
	miR-15b	(-)					
	miR-16	(-)					
	miR-20b	(-)					
	miR-25	(-)					
	miR-26b	(-)					
	miR-27b	(-)					
	miR-28-5p	(-)					
	miR-126	(-)					
	miR-195	(-)					
	miR-335	(-)					
	miR-363	(-)					
	miR-720	(+)					
	miR-1274A	(+)					

Liga	mIR	Pokytis	Šaltinis	Metodas	Mėginių skaičius	Potencialus klinikinis pritaikumas	Literatūros šaltinis
	miR-337-5p	(+)	Plazma (laikoma 80 °C temperatūroje)	qRT-PCR	19 NKA, 34 SKA, 20 sveiki	Potencialus KŠL biologinis žymuo	D'Alessandra et al., 2013
	miR-433	(+)					
	miR-485-3p	(+)					
	miR-1	(+)					
	miR-122	(+)					
	miR-126	(+)					
	miR-133a	(+)					
	miR-133b	(+)					
	miR-199a	(+)					
	miR-145	(+)					
	miR-17-5p	(+)					
	miR-92a	(+)					
	miR-155	(+)					
	miR-208a	(+)					
miR-375	(+)						
miR-499-5p	(+)						
Hiperlipidemija	miR-21	(-) nesukalkėjusios plokštelės	Serumas	Masyvas	63 nesukalkėjusios plokštelės, 62 sukalkėjusios plokštelės, 61 kontrolė	Vainikinių arterijų aterosklerozinių plokštelių nestabilumo diagnostinis žymuo	Fan et al., 2014
	miR-122	(+)	Plazma (laikoma 80 °C temperatūroje)	qRT-PCR	255 hiperlipidemija, 100 sveiki	Diagnostika arba ligos stebėseną	Gao et al., 2012
	miR-370	(+)					
	miR-33a	nenustatoma					
miR-33b	nenustatoma						
Hipertenzija	miR-605	(+)	Plazma	Masyvas	13 sergantys AH, 5 sveiki	Ligos stebėseną	Li et al., 2011
	miR-1252	(+)					
	miR-600	(+)					
	miR-516b	(+)					

Liga	mIR	Pokyitis	Šaltinis	Metodas	Mėginių skaičius	Potencialus klinikinis pritaikymas	Literatūros šaltinis
	miR-623	(+)					
	miR-602	(+)					
	kshv-miR-K12-6-3p	(+)					
	HCMV-miR-UL112	(+)					
	let-7e	(+)					
	miR-625	(-)					
	miR-486-5p	(-)					
	ebv-miR-BART17-3p	(-)					
	kshv-miR-K12-10b	(-)					
	miR-664	(-)					
	ebv-miR-BART19-5p	(-)					
	miR-615-5p	(-)					
	miR-18b	(-)					
	miR-1249	(-)					
	miR-30d	(-)					
	miR-324-3p	(-)					
	kshv-miR-K12-10a	(-)					
	miR-296-5p	(-)					
	miR-518b	(-)					
	miR-1236	(-)					
	miR-133b	(-)					
	miR-634	(-)					
	miR-1227	(-)					
II tipo CD	miR-144	(+)	Visas kraujas	qRT-PCR	6 sutrikęs gliukozės toleravimas, 8 II tipo CD, 7 sveiki	Ligos stebėseną	Karolina DS et al., 2011
	miR-146a	(-)					

Liga	mIR	Pokytis	Šaltinis	Metodas	Mėginių skaičius	Potencialus klinikinis pritaikumas	Literatūros šaltinis
	miR-150	(+)	Plazma	Masyvas	80 cukrinis diabetas, 80 sveiki	Ligos stebėseną	Zampetaki et al., 2010
	miR-182	(+)					
	miR-192	(+)					
	miR-29a	(+)					
	miR-30d	(-)					
	miR-320a	(+)					
	miR-24	(-)					
	miR-21	(-)					
	miR-20b	(-)					
	miR-15a	(-)					
	miR-126	(-)					
	miR-191	(-)					
	miR-197	(-)					
	miR-223	(-)					
	miR-320	(-)					
	miR-28-3p	(+)					
	miR-486	(-)					
	miR-150	(-)					
	miR-29b	(-)	Serumas (laikomas 80 °C temperatūroje)	qRT-PCR	18 II tipo CD, 19 nesutrikusi gliukozės tolerancija	Ligos stebėseną	Kong et al., 2011
	miR-9	(+)					
	miR-29a	(+)					
	miR-30d	(+)					
	miR-34a	(+)					
	miR-124a	(+)					
	miR-146a	(+)	Serumas	qRT-PCR	17 sveikų, 10 padidėjusi alkio gliukozė, 9 sutrikęs gliukozės toleravimas, 10 II tipo CD	Naujieji prediabeto biologiniai žymenys	Párrizas et al., 2014
	miR-191	(+)					
	miR-193b	(+)					

Liga	mIR	Pokytis	Šaltinis	Metodas	Mėginių skaičius	Potencialus kliniškinis pritaikomumas	Literatūros šaltinis				
	miR-126	(-)	Serumas	qRT-PCR	82 sutrikęs gliukozės toleravimas, 75 padidėjusi alkio gliukozė, 160 II tipo CD, 138 sveiki	Potencialus prediabeto ir diabeto biologinis žymuo	Liu et al., 2014				
Metabolinis sindromas	miR-197		Visas kraujas	qRT-PCR	46 sveiki, 50 MS, 50 II tipo CD, 89 hipercholesterolemija, 30 AH	Koreliuoja su dislipidemija esant MS	Karolina et al., 2012				
	miR-23a					Koreliuoja su AH					
	miR-509-5p					Koreliuoja su MS ir II tipo CD					
	miR-130a					Koreliacija nenustatyta					
	miR-195										
	miR-27a										
	miR-320a										
	miR-103										
	miR-17										
	miR-183										
	miR-584										
	miR-652										
	miR-92a										
	miR-150										
	miR-192										
	hsa-miR-129-1-3p					Visas kraujas (laikomas 80 °C temperatūroje)		qRT-PCR	72 pacientai iš Young Finns studijos	Koreliuoja su glicerolio kiekiais	Raitoharju et al., 2014
	miR-129-2-3p									Koreliuoja su gliukozės kiekiais	
miR-1288-3p		Koreliuoja su rezistentiškumu insulinui susijusiais metabolitais									
miR-144-5p											
miR-484											

Liga	mIR	Pokytis	Šaltinis	Metodas	Mėginių skaičius	Potencialus klinikinis pritaikumas	Literatūros šaltinis
	miR-625-3p					Koreliuoja su cholesterolio kiekiais	
	miR-1207-5p					Koreliuoja su glikozilintu HgB	
	miR-1237-3p					Koreliuoja su tam tikrų riebalų rūgščių kiekiais	
	miR-331-3p						
Rūkymas	miR-374b	(+)	Plazma	Masyvas	11 rūkančių, 7 nerūkančių	Potencialus su rūkymu susijusių ligų biologinis žymuo	Takahashi et al., 2013
	miR-331-3p	(+)					
	miR-221	(+)					
	let-7g	(+)					
	miR-301a	(+)					
	let-7e	(+)					
	miR-335	(+)					
	miR-26a	(+)					
	miR-30c	(+)					
	miR-185	(+)					
	miR-374a	(+)					
	miR-30b	(+)					
	let-7b	(+)					
	miR-451	(+)					
	miR-27a	(+)					
	miR-29a	(+)					
	miR-191	(+)					
	miR-26b	(+)					
	miR-199a-3p	(+)					
	miR-425	(+)					
miR-223	(+)						
miR-328	(+)						

Liga	mIR	Pokytyis	Šaltinis	Metodas	Mėginių skaičius	Potencialus klinikinis pritaikymas	Literatūros šaltinis
	miR-21	(+)					
	let-7d	(+)					
	miR-19b	(+)					
	miR-106b	(+)					
	miR-19a	(+)					
	miR-186	(+)					
	miR-93	(+)					
	miR-454	(+)					
	miR-345	(+)					
	miR-20b	(+)					
	miR-17	(+)					
	miR-20a	(+)					
	miR-24	(+)					
	miR-106a	(+)					
	miR-126	(+)					
	miR-16	(+)					
	miR-25	(+)					
	miR-923	(+)					
	miR-195	(+)					
	miR-126	(+)					
	miR-92a	(+)					
	miR-188-5p	(-)					
Nutukimas	miR-142-3p	(+)	Plazma	qRT-PCR	49 nenutukę, 19 nutukę, 12 morbidinis nutukimas	Potencialus morbidinį nutukimą turinčių žmonių rizikos įvertinimo ir klasifikavimo biologinis žymuo	Ortega et al., 2013
	miR-140-5p	(+)					
	miR-221	(-)					
	miR-15a	(-)					
	miR-520c-3p	(-)					
	miR-130b	(-)					
	miR-532-5p	(-)					
	miR-125b	(-)					
miR-423-5p	(-)						

Liga	mIR	Pokytis	Šaltinis	Metodas	Mėginių skaičius	Potencialus klinikinis pritaikumas	Literatūros šaltinis
	miR-130b	(+)	Serumas	qRT-PCR	23 atsvoris / nutukimas, 21 sveiki	Potencialus antsvorio biologinis žymuo	Wang et al., 2013
	miR-138	(-)	Serumas (laikomas 80 °C temperatūroje)	qRT-PCR	13 II tipo CD, 20 nutukimas, 16 nutukimas ir II tipo CD, 20 sveiki	Potencialus antsvorio prognozavimo biologinis žymuo	Pescador et al., 2013
	miR15b	(+)					
	miR-376a	(-)					
	miR-122	(~)/(+)	Visas kraujas	qRT-PCR	30 nutukę, 20 nenutukę	Potencialus nutukimo biologinis žymuo	Heneghan et al., 2011
	miR-17-5p	(-)					
	miR-132	(-)					
	miR-143	(+)					
	miR-145	(-)					
	miR-34a	(-)					
	miR-99a	(-)					
	miR-195	(-)					
	miR-122	(+)	Serumas (laikomas 80 °C temperatūroje)	qRT-PCR	56 nutukę, 56 sveiki	Potencialus nutukimo ir rezistentiškumo insulinui biologinis žymuo	Wang et al., 2014
	miR-499	(+)	Plazma (laikoma 80 °C temperatūroje)	qRT-PCR	33 ŪMI, 33 ne ŪMI, 30 sveiki	Potencialus ankstyvo miokardo pažeidimo biologinis žymuo	Wang et al., 2010
	miR-208a	(+)					
	miR-1	(+)					
	miR-133a	(+)					
Ūminis koronarinis sindromas	miR-133a	(+)	Plazma (laikoma 80 °C temperatūroje)	qRT-PCR	13 ŪMI pacientų, 176 KŠL ir 127 sveiki	Naujas potencialus ŪMI biologinis žymuo	Wang et al., 2013
	miR-1	(+)	Serumas (laikomas 80 °C temperatūroje)	qRT-PCR	332 pacientai su krūtinės skausmu	Potencialūs ŪKS biologiniai žymenys	Oerlemans et al., 2013
	miR-208a	(+)					
	miR-499	(+)					
	miR-21	(+)					

Līga	mIR	Pokytis	Šaltinis	Metodas	Mēģinājumu skaits	Potencialus klīniskās praktikā	Literatūras saraksts
	miR-133a	(+)	Serums (laikoms 80 °C temperatūrā)	qRT-PCR	216 ŪMI su ST segmenta pakilumu	Potencialus prognostiskās bioloģiskās zīmju pacientiem, sergantiem ŪMI su ST segmenta pakilumu	Eitel et al., 2012
	miR-1	(+)	Serums	qRT-PCR	117 NKA, 131 ŪMI be ST segmenta pakilumu, 196 ŪMI su ST segmenta pakilumu	Diagnostiskie ir prognostiskie zīmju pacientiem, sergantiem ŪKS	Widera et al., 2011
	miR-133a	(+)					
	miR-133b	(+)					
	miR-208a	(+)					
	miR-208b	(+)					
	miR-499	(+)					
	miR-499	(+)	Plazma	qRT-PCR	14 ŪKS, 15 KŠL, 10 sveiki	Miokarda infarkta bioloģiskās zīmju	Adachi et al., 2010
	miR-150	(-)	Plazma	qRT-PCR	90 ŪMI	Kairiojo skilvelīša re- modelācijas pēc infarkta ŪMI bioloģiskās zīmju	Devaux et al., 2013
	miR-1254	(-)	Visas kraujas	qRT-PCR	18 ŪMI su ST segmenta pakilumu, 21 sveiki	Potencialūs ŪMI dia- gnostiskie bioloģiskie zīmju	Vogel et al., 2013
	miR-380	(-)					
	miR-455-3p	(-)					
	miR-566	(-)					
	miR-636	(-)					
	miR-7-1	(-)					
	miR-1291	(-)					
	miR-1915	(-)					
	miR-181c	(+)					
	miR-133	(+)					
	miR-328	(+)	Plazma (laikoms 80 °C temperatūrā)	qRT-PCR	51 ŪMI, 28 sveiki	Potencialūs ŪMI dia- gnostiskie bioloģiskie zīmju	Wang et al., 2011

Liga	mIR	Pokytyis	Šaltinis	Metodas	Mėginių skaičius	Potencialus klinikinis pritaikumas	Literatūros šaltinis
	miR-1291	(-)	Visas kraujas	qRT-PCR	20 ŪMI su ST segmento pakilimu, 20 sveiki	Potencialūs ŪMI diagnostiniai biologiniai žymenys	Meder et al., 2010
	miR-663b	(-)					
	miR-193a-5p	(+)	Serumas (laikomas 80 °C temperatūroje)	qRT-PCR	39 ŪMI su ST segmento pakilimu, 39 sveiki	Potencialūs ŪMI su ST segmento pakilimu diagnostiniai biologiniai žymenys	Hsu et al., 2014
	miR-147b	(+)					
	miR-497-5p	(+)					
	miR-542-5p	(+)					
	miR-885-3p	(+)					
	miR-150-3p	(+)					
	miR-877-5p	(+)					
	miR-31-5p	(+)					
	miR-760	(+)					
	miR-17-3p	(+)					
	miR-486-3p	(+)					
	miR-124-3p	(+)					
	miR-20a-5p	(-)					
	miR-18a-5p	(-)					
	miR-26a-5p	(-)					
	miR-17-5p	(-)					
	miR-106a-5p	(-)					
	let-7d-5p	(-)					
	miR-191-5p	(-)					
	miR-26b-3p	(-)					
	miR-126-3p	(-)					
	miR-487b	(-)					
	miR-127-3p	(-)					
	miR-199a-3p	(-)					
	miR-29c-5p	(-)					
	miR-133	(+)	Plazma	qRT-PCR	76 ŪMI, 110 sveiki	Potencialūs ŪMI biologiniai žymenys	Peng et al., 2014
	miR-1291	(+)					
	miR-663b	(+)					

Līga	mIR	Pokytis	Šaltinis	Metodas	Mēģinājumu skaits	Potencialus klīniskais pritaikoma-	Literatūras šaltinis
	miR-208b	(+)	Plazma (laikoma 80 °C tem- peratūrā)	qRT-PCR	116 remode- liacija, 243 be remodelācijas	Kairājo skilvelīo re- modelācijas pēc ievēro- tā biologi- niskā zīmē	Lv et al., 2014
	miR-34a	(+)					
	miR-208b	(+)	Plazma	qRT-PCR	510 ūMI	Potencialūs ūMI biologi- niskā zīmē	Goretti et al., 2013
	miR-499	(+)					
	miR-1	(+)	Plazma	qRT-PCR	92 ūMI be ST segmenta pakilimo, 81 ūKS be ūMI, 99 sveiki	Potencialūs ūMI be ST segmenta pakilimo biologiskā zīmē	Olivieri et al., 2013
	miR-21	(+)					
	miR-133a	(+)					
	miR-208a	(+)					
	miR-423-5p	(+)					
	miR-499-5p	(+)					
	miR-1	(+)	Serums (laikoma 80 °C tem- peratūrā)	qRT-PCR	117 ūMI, 182 KA, 100 sveiki	Potencialūs ūMI biologi- niskā zīmē	Li et al., 2013
	miR-134	(+)					
	miR-186	(+)					
	miR-208	(+)					
	miR-223	(+)					
	miR-499	(+)					
	miR-1	(+)	Plazma (laikoma 80 °C tem- peratūrā)	qRT-PCR	32 ūMI, 36 normāli vai- niskā arteri- ogrāfijā	Galimās sirds pāreidimo biologiskā zīmē	Corsten et al., 2010
	miR-133a	(+)					
	miR-208b	(+)					
	miR-499	(+)					
	miR-223	(-)					
	miR-1	(+)	Plazma (laikoma 80 °C tem- peratūrā)	qRT-PCR	424 pacientai, kuriem i- tā- mas ūKS	Potencialūs diagnostiskā ūMI biologi- niskā zīmē	Gidlöf et al., 2013
	miR-208b	(+)					
	miR-499-5p	(+)					
	miR-1	(+)	Plazma	qRT-PCR	67 ūMI, 32 sveiki	Potencialūs diagnostiskā ūMI biologi- niskā zīmē	Li et al., 2013
	miR-133a	(+)					
	miR-208b	(+)					
	miR-499	(+)					

Liga	miR	Pokytis	Šaltinis	Metodas	Mėginių skaičius	Potencialus klinikinis pritaikumas	Literatūros šaltinis
	miR-30a	(+)	Plazma (laikoma 80 °C temperatūroje)	qRT-PCR	18 ŪMI, 30 sveiki	Potencialūs diagnostiniai ŪMI biologiniai žymenys	Long et al., 2012
	miR-195	(+)					
	let-7b	(-)					
	miR-126	(+)	Plazma	qRT-PCR	820 iš Bruneck studijos	Potencialūs diagnostiniai ŪMI biologiniai žymenys	Zampetaki et al., 2012
	miR-223	(+)					
	miR-197	(+)					
	miR-1	(+)	Plazma	qRT-PCR	17 ŪMI, 25 sveiki	Potencialūs diagnostiniai ŪMI biologiniai žymenys	Long et al., 2012
	miR-126	(-)					
	miR-208b	(+)	Plazma (laikoma 80 °C temperatūroje)	qRT-PCR	510 ŪMI, 87 sveiki	Potencialūs diagnostiniai ŪMI biologiniai žymenys	Devaux et al., 2013
	miR-499	(+)					
	miR-1	(+)	Plazma	qRT-PCR	93 ŪMI, 66 sveiki	Potencialūs diagnostiniai ŪMI biologiniai žymenys	Ai et al., 2010
	miR-423-5p	(+)					
	miR-208a	(+)					
	miR-1	(+)	Plazma (laikoma 80 °C temperatūroje)	qRT-PCR	17 ŪMI, 4 stabili KŠL, 5 sveiki	Potencialus ankstyvas miokardo nekrozės biologinis žymuo	Nabialek et al., 2013
	miR-208a	(+)					
	miR-1	(+)					
Širdies nepakankamumas	miR-125a-5p	(-)	Serumas	Masyvas	21 ŠN, 65 kontrolė	Potencialūs išeminio ŠN, išsivysčiusio po ŪMI, prognostiniai veiksniai	Matsumoto et al., 2013
	miR-15b	(+)					
	miR-20a	(+)					
	miR-30b	(+)					
	miR-146a	(-)					
	miR-192	(+)					
	miR-19a	(+)					
	miR-200c	(-)					
	miR-345	(-)					
	miR-374b	(-)					
	miR-485-3p	(-)					

Liga	mIR	Pokyitis	Šaltinis	Metodas	Mėginių skaičius	Potencialus klinikinis pritaikymas	Literatūros šaltinis
	miR-518d-3p	(-)	Serumas	qRT-PCR	22 ŠN, 18 sveika kontrolė, 9 vaisiai	Galimi ŠN biologiniai žymenys	Zhao et al., 2013
	miR-125a-5p	(-)					
	miR-215	(+)					
	miR-532-5p	(+)					
	miR-194	(+)					
	miR-34a	(+)					
	miR-210	(+)					
	miR-27a	(+)					
	miR-30a	(+)					
	miR-21	(+)					
	miR-29a	(+)					
	miR-19a	(+)					
	miR-27b	(+)					
	miR-24	(+)					
	miR-19b	(+)					
	hsa-let-7i	(-)	Visas kraujas	Masyvas	Stazinis ŠN (55 išeminės kilmės + 51 ne išeminės kilmės), 30 sveiki	Naujieji ŠN diagnostikos, prevencijos ir gydymo taikiniai	Qiang et al., 2013
	hsa-miR-508-5p	(+)					
	hsa-miR-589	(-)					
	hsa-miR-518e	(-)					
	hsa-miR-662	(-)					
	hsa-miR-200b	(+)					
	hsa-miR-517c	(+)					
	hsa-miR-126	(-)					
	hsa-miR-210	(-)					
	hsa-miR-513-5p	(+)					
	hsa-miR-34a	(+)					
	hsa-miR-490-3p	(+)					
	hsa-miR-186	(+)					
	hsa-miR-220c	(-)					
	hsa-miR-595	(+)					

Liga	mIR	Pokytis	Šaltinis	Metodas	Mėginių skaičius	Potencialus klinikinis pritaikumas	Literatūros šaltinis
	miR-200a	(+)					
	miR-423-5p	(+)	Plazma	qRT-PCR	45 dilatacinė kardiomiopatija, 39 sveiki	ŠN (dilatacinė kardiomiopatija), diagnostinis biologinis žymuo	Fan et al., 2012
	miR-126	(+)					
	miR-361-5p	(+)					
	miR-155	(-)					
	miR-146a	(+)					
	miR-423-5p	(+)					
	miR-320a	(+)	Serumas (laikomas 80 °C temperatūroje)	qRT-PCR	30 stazinis ŠN, 30 sveiki	Diagnostinis ir prognostinis ŠN žymuo	Goren et al., 2012
	miR-22	(+)					
	miR-92b	(+)					
	miR-17	(+)					
	miR-532-3p	(+)					
	miR-92a	(+)					
	miR-30a	(+)					
	miR-21	(+)					
	miR-101	(+)					
	miR-126	(+)					
	miR-423-5p	(+)	Plazma	Masyvas	30 ŠN, 20 ne ŠN, 39 sveiki	Potencialūs ŠN biologiniai žymenys	Tijssen et al., 2010
	miR-129-5p	(+)					
	miR-675	(+)					
	miR-18b	(+)					
	HS_202.1	(+)					
	miR-1254	(+)					
	miR-622	(+)					
	miR-302d	(+)					
	miR-654-3p	(+)					
	miR-346	(+)					
	miR-1301	(+)					
	miR-24-2	(-)					

Liga	mIR	Pokytis	Šaltinis	Metodas	Mėginių skaičius	Potencialus klinikinis pritaikumas	Literatūros šaltinis
	miR-15b	(+)					
	miR-142-3p	(+)					
	HS_239	(-)					
	solexa3927-221	(-)					
	miR-520d-5p	(+)					
	miR-122	(+)					
	miR-643	(+)					
	miR-548i	(+)					
	miR-718	(+)					
	miR-935	(+)					
	let-7e	(+)					
	miR-376a	(+)					
	miR-1225-5p	(+)					
	miR-675	(+)					
	miR-622	(+)					
	miR-582-3p	(+)	Serumas (laikomas 80 °C temperatūroje)	qRT-PCR	53 ŠN esant sumažėjusiai išstūmimo frakcijai, 39 sveiki	Potencialus sistolinio ŠN biologinis žymuo	Vogel et al., 2013
	miR-551b	(+)					
	miR-224	(+)					
	miR-670	(+)					
	miR-331-5p	(+)					
	miR-369-3p	(+)					
	miR-944	(+)					
	miR-200b	(+)					
	miR-519e	(+)					
	miR-558	(-)					
	miR-1302	(-)					
	miR-146b-3p	(-)					
	miR-345	(-)					
	miR-760	(-)					
	miR-218	(-)					

Liga	mIR	Pokytis	Šaltinis	Metodas	Mėginių skaičius	Potencialus klinikinis pritaikumas	Literatūros šaltinis
	miR-1301	(-)					
	miR-604	(-)					
	miR-370	(-)					
	miR-144	(-)					
	miR-574-5p	(-)					
	miR-566	(-)					
	miR-1321	(-)					
	miR-143	(-)					
	miR-551b	(-)					
	miR-20b	(-)					
	miR-1914	(-)					
	miR-597	(-)					
	miR-623	(-)					
	miR-421	(-)					
	miR-1231	(+)					
	miR-1228	(+)					
	let-7b	(+)					
	miR-103	(-)					
	miR-142-3p	(-)					
	miR-150	(-)					
	miR-185	(+)					
	miR-1909	(-)					
	miR-199a-3p	(-)	Plazma	qRT-PCR	135 dusulys, 15 sveiki	Potencialūs ŠN biologiniai žymenys	Ellis et al., 2013
	miR-2110	(+)					
	miR-23a	(-)					
	miR-27b	(-)					
	miR-29a	(-)					
	miR-30b	(-)					
	miR-324-5p	(-)					
	miR-342-3p	(-)					
	miR-423-5p	(+)					

Liga	mIR	Pokyitis	Šaltinis	Metodas	Mėginių skaičius	Potencialus klinikinis pritaikomumas	Literatūros šaltinis
	miR-598	(-)					
	miR-940	(-)					
	miR-210	(+)	Plazma + mononuklearinės ląstelės	qRT-PCR	39 stazinis ŠN [plazma] / 13 stazinis ŠN, 6 sveiki [mononuklearinės ląstelės]	Potencialus stazinio ŠN biologinis žymuo	Endo et al., 2013
	miR-1	(+)	Plazma	qRT-PCR	49 ŪMI	Potencialūs diagnostiniai ŪMI biologiniai žymenys	Zhang et al., 2012
	miR-30	(-)	Plazma (laikoma 80 °C temperatūroje)	qRT-PCR	197 išeminis insultas, 50 sveiki	Potencialūs išeminio insulto biologiniai žymenys	Long et al., 2013
	miR-126	(+)					
	let-7b	(+/-)					
	miR-145	(+)	Visas kraujas	qRT-PCR	32 išeminis insultas, 14 sveiki	Potencialūs išeminio insulto biologiniai žymenys	Gan et al., 2012
	miR-21	(+)	Serumas (laikomas 80 °C temperatūroje)	qRT-PCR	167 išeminis insultas, 66 aterosklerozė, 157 sveiki	Potencialūs išeminio insulto biologiniai žymenys	Tsai et al., 2013
	miR-221	(-)					
Insultas	miR-210	(-)	Visas kraujas	qRT-PCR	112 išeminis insultas, 60 sveiki	Potencialūs išeminio insulto biologiniai žymenys	Zeng et al., 2011
	hsa-let-7f	(-)	Visas kraujas	qRT-PCR	19 išeminis insultas	Potencialūs išeminio insulto biologiniai žymenys	Tan et al., 2009
	miR-126	(-)					
	miR-1259	(-)					
	miR-142-3p	(-)					
	miR-15b	(-)					
	miR-186	(-)					
	miR-519e	(-)					

Liga	mIR	Pokytis	Šaltinis	Metodas	Mėginių skaičius	Potencialus klinikinis pritaikymas	Literatūros šaltinis
	miR-768-5p	(-)					
	hsa-let-7e	(+)					
	miR-1184	(+)					
	miR-1246	(+)					
	miR-1261	(+)					
	miR-1275	(+)					
	miR-1285	(+)					
	miR-1290	(+)					
	miR-181a	(+)					
	miR-25	(+)					
	miR-513a-5p	(+)					
	miR-550	(+)					
	miR-602	(+)					
	miR-665	(+)					
	miR-891a	(+)					
	miR-933	(+)					
	miR-939	(+)					
	miR-923	(+)					

5. IŠVADOS

- Plačiai vartojami ŠKL rizikos vertinimo metodai yra nepakankamai tikslūs vertinant pacientų, turinčių metabolinį sindromą riziką
- Aortinės pulsinės bangos greitis yra nepriklausomas ŠKL prediktorius, galintis turėti pridėtinės vertės naudojant kartu su įprastais ŠKL rizikos vertinimo metodais, siekiant geriau personalizuoti rizikos vertinimą.
- Vidutinio amžiaus metabolinį sindromą turintiems pacientams cukrinio diabeto išsivystymas yra sietinas su padidėjusiu aortos pulsinės bangos greičiu ir gali būti tiksliai įvertinamas naudojant įprastų

rutininių tyrimų kombinacijas, tokias kaip gliukozė nevalgius, kūno masės indeksas ir glikuotas hemoglobinas.

- Gliukozės tolerancijos mėginys yra mažiau naudingas nė gliukozės nevalgius tyrimo rezultatas, vertinant 2 tipo cukrinio diabeto atsiradimo riziką metabolinio sindromo pacientams.
- MikroRNR gali būti ankstyvos aterosklerozės biologinis žymuo:
 - miR-122 pademonstravo sąsają su arterijų standumu, matuotu aortos pulsiniu bangos greičiu
 - miR-1 pademonstravo sąsają su augmentacijos indeksu, normalizuotu širdies dažniui, CAVI ir miego arterijos standumui
 - miR-133a/b pademonstravo sąsają su augmentacijos indeksu, normalizuotu širdies dažniui ir CAVI