

VILNIAUS UNIVERSITETAS

Sandra
KUTKIENĖ

Dislipidemijų įvertinimo ir modifikavimo įtaka
širdies ir kraujagyslių ligų etiopatogenezei bei
prevencijai ir sąsajos su kitais aterosklerozę
skatinančiais rizikos veiksniais

DAKTARO DISERTACIJA

Biomedicinos mokslai,
medicina 06B

VILNIUS 2018

Disertacija rengta 2014–2018 m. Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Širdies ir kraujagyslių ligų klinikoje.

Mokslinė vadovė:

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

Mokslinis konsultantas:

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

VILNIUS UNIVERSITY

Sandra
KUTKIENĖ

The Assessment and Modification of
Dyslipidemias: Effects on Etiopathogenesis, the
Prevention of Cardiovascular Diseases and the
Relationship with other Atherosclerotic Risk
Factors

DOCTORAL DISSERTATION

Biomedical sciences,
Medicine 06 B

VILNIUS 2018

This dissertation was written between 2014 and 2018 at the Clinic of Heart and Vascular Diseases of Vilnius University.

Academic supervisor:

Prof. Dr. Žaneta Petrulionienė (Vilnius University, Biomedical Sciences, Medicine – 06 B)

Academic consultant:

Prof. Habil. Dr. Aleksandras Laucevičius (Vilnius University, Biomedical Sciences, Medicine – 06 B)

PADĖKA

Dėkoju konsultantui prof. Aleksandrui Laucevičiui – už galimybę įgyvendinti mokslinį darbą, vertingus patarimus, pastabas ir nuoširdų bendradarbiavimą,

mokslinei vadovei prof. Žanetai Petrulionienei – už pagalbą realizuojant mokslinę idėją, visokeriopą paramą, patarimus ir palaikymą, vykdant mokslinį tyrimą ir skelbiant rezultatus,

prof. Rimantei Čerkauskienei – už patarimus, bendradarbiavimą, ruošiant publikacijas, atliekant statistinę analizę,

Romai Puronaitei – už konsultacijas ir pagalbą, rengiant statistinę duomenų analizę,

dr. Mildai Kovaitei – už vertingus patarimus, pagalbą atliekant instrumentinius tyrimus,

dr. Dovilei Karčiauskaitei – už konsultacijas ir pagalbą, atliekant laboratorinius tyrimus,

gyd. Gintarei Bieliauskienei – už pagalbą atliekant instrumentinius tyrimus,

gyd. rezidentėms Justinai Staigytei ir Akvilei Šaulytei-Mikulskienei – už pagalbą renkant duomenis, rengiant mokslines publikacijas,

VUL SK Radiologijos ir branduolinės medicinos centro gydytojams ir personalui – už pagalbą atliekant instrumentinius tyrimus,

savo šeimai – už visapusišką palaikymą ir paramą.

TURINYS

SANTRUMPOS	11
ĮVADAS	13
1. LITERATŪROS APŽVALGA	18
1.1 Trumpa dislipidemijų istorija	18
1.2 Dislipidemijų patofiziologiniai mechanizmai	19
1.3 Dislipidemijų epidemiologiniai duomenys	22
1.4 Dislipidemijų etiologija	25
1.5 Dislipidemijų klasifikacija	26
1.5.1 Pirminės dislipoproteinemijos	27
1.5.2 Didelio tankio lipoproteinų dislipoproteinemijos	31
1.5.3 Aterogeninė dislipidemija	31
1.6 Dislipidemijų diagnostika	32
1.6.1 Standartinės lipidogramos rodiklių interpretacija ir naudingumas klinikinėje praktikoje	33
1.6.2 Kitų lipidogramos rodiklių interpretacijos ir naudingumas klinikinėje praktikoje	41
1.7 Dislipidemija ir kiti širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksniai	46
1.7.1 Arterinė hipertenzija	46
1.7.2 Rūkymas	46
1.7.3 Nutukimas	47
1.7.4 Cukrinis diabetas ir metabolinis sindromas	48
1.7.5 Mityba ir alkoholio vartojimas	49
1.8 Dislipidemija sergančiųjų patikra	50
1.8.1 Pirminė prevencija ir rizikos įvertinimas sergant dislipidemija	51
1.8.2 Bendrasis širdies ir kraujagyslių ligų rizikos vertinimas	52
1.9 Sunkios šeiminės hipercholesterolemijos	52
1.9.1 Šeiminė mišrioji hiperlipidemija	52
1.9.2 Heterozigotinė šeiminės hipercholesterolemijos forma	53
1.9.3 Homozigotinė šeiminės hipercholesterolemijos forma	54
1.9.4 Šeimių hipercholesterolemijų patikra	56
1.10 Sunkia hipercholesterolemija sergančiųjų ištyrimas	58
1.10.1 Klinikinis objektyvus ištyrimas	58
1.10.2 Genetinis ištyrimas	59
1.10.3 Vainikinių arterijų kalcio indekso įvertinimas	59
1.10.4 Ultragariniai tyrimai	60
1.10.5 Arterijų standumo įvertinimas	62
1.10.6 Echokardiografinis įvertinimas	62
1.10.7 Kūno sudėties analizė	63
1.11 Dislipidemijos gydymas	63
1.11.1 Nemedikamentinis dislipidemijų gydymas	63
1.11.2 Medikamentinis dislipidemijų gydymas	64

2. TIRIAMIEJI ASMENYS IR TYRIMO METODAI	69
2.1 Retrospektyvinė pirminės prevencijos programos duomenų bazės skerspjūvio analizė	69
2.1.1 Tiriamųjų atranka	69
2.1.2 Tyrimo eiga ir tyrimo metodai	70
2.1.3 Tyrimo grupių sudarymas	70
2.2 Perspektyvioji pacientų, sergančių sunkia dislipidemija, duomenų bazės skerspjūvio analizė	71
2.2.1 Tiriamųjų atranka	71
2.2.2 Tyrimo eiga ir metodai	73
2.3. Statistinė duomenų analizė	79
3. REZULTATAI	80
3.1. Retrospektyvinės tyrimo dalies rezultatai	80
3.1.1. Dislipidemijos paplitimo, dinamikos, diagnostikos ir gydymo įvertinimas	80
3.1.2. Bendrosios tiriamųjų charakteristikos ir lipidogramos rodikliai	85
3.1.3. Dislipidemija sergančių ir nesergančių tiriamųjų rizikos veiksnių analizė	88
3.1.4. Dislipidemija sergančių ir nesergančių vyrų rizikos veiksnių analizė	90
3.1.5. Dislipidemija sergančių ir nesergančių moterų rizikos veiksnių analizė	92
3.1.6. Sunkios dislipidemijos paplitimo įvertinimas	94
3.1.7. Sunkios hipercholesterolemijos ir sunkios hipertrigliceridemijos paplitimo įvertinimas	96
3.1.8. Sunkios hipercholesterolemijos ir sunkios hipertrigliceridemijos rizikos profilių analizė	97
3.1.9. Mažo tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracijos pasiskirstymas tyrimo populiacijoje	99
3.1.10. Trigliceridų koncentracijos pasiskirstymas tyrimo populiacijoje	101
3.1.11. Aterogeninės dislipidemijos rizikos profilio analizė	103
3.1.12. Aterogeninės dislipidemijos sąsajos su širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksniais	106
3.1.13. Didelio tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracijos pasiskirstymas ir sąsajos su širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksniais	109
3.2. Perspektyviosios tyrimo dalies rezultatai	123
3.2.1. Sunkia dislipidemija sergančių ir nesergančių asmenų bendrųjų charakteristikų palyginimas	123
3.2.2. Sunkia dislipidemija sergančių pacientų dislipoproteinemijų tipai	126

3.2.3. Sunkia dislipidemija sergančių ir nesergančių asmenų širdies ir kraujagyslių ligų rizikos profilio palyginimas	127
3.2.4. Antropometrinių rodiklių ryšys su sunkia dislipidemija.....	131
3.2.5. Ultragarinių tyrimų naudingumas tiriant pacientus, sergančius sunkia dislipidemija	137
3.2.6. Kraujagyslinių tyrimų naudingumas tiriant pacientus, sergančius sunkia dislipidemija	139
3.2.7. Kalcio indekso vainikinėse kraujagyslėse įvertinimo nauda tiriant pacientus, sergančius sunkia dislipidemija	143
3.2.8. Didelio tankio lipoproteinų cholesterolio parametrų įvertinimas ir pritaikomumas klinikinėje praktikoje	146
3.2.9. Genetinių tyrimų rezultatai ir jų įvertinimas pacientams, sergantiems sunkia dislipidemija	157
4. REZULTATŲ APTARIMAS	158
4.1. Dislipidemijos problema Lietuvoje.....	158
4.2. Dislipidemijos diagnostika ir gydymas	159
4.3. Pacientų, sergančių dislipidemija, širdies ir kraujagyslių ligų rizikos profilio įvertinimas.....	161
4.3.1. Dislipidemija ir hipertenzija	161
4.3.2. Dislipidemija ir rūkymas	162
4.3.3. Dislipidemija ir nutukimas, metabolinis sindromas bei cukrinis diabetas	162
4.3.4. Dislipidemija bei kiti širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksniai	164
4.3.5. Dislipidemija ir ŠKL rizikos vertinimas	165
4.4. Sunkios dislipidemijos, sunkios hipercholesterolemijos ir sunkios hipertrigliceridemijos paplitimo, dinamikos bei širdies ir kraujagyslių ligų rizikos profilių analizė	166
4.5. Programos populiacijos lipidų profilio įvertinimas.....	168
4.6. Aterogeninės dislipidemijos širdies ir kraujagyslių ligų rizikos profilis	171
4.7. Didelio tankio lipoproteinų cholesterolio kiekybiniai ir kokybiniai tyrimai	172
4.8. Sunkia dislipidemija sergančių pacientų klinikinis ištyrimas	176
4.8.1. Ultragarinių tyrimų naudingumas tiriant pacientus, sergančius sunkia dislipidemija	177
4.8.2. Kraujagyslinių tyrimų naudingumas tiriant pacientus, sergančius sunkia dislipidemija	178
4.8.3. Vainikinių arterijų kalcio indekso nustatymo naudingumas tiriant pacientus, sergančius sunkia dislipidemija	179
4.8.4. Kūno sudėties analizės naudingumas tiriant pacientus, sergančius sunkia dislipidemija	181
4.8.5. Genetinis pacientų, sergančių sunkia dislipidemija, ištyrimas	184

4.9. Tyrimo ribotumai	185
4.10. Tolesnių tyrimų kryptys	186
IŠVADOS.....	188
PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS	189
LITERATŪROS SAŖAŠAS.....	190
PRIEDAI	228
PUBLIKACIJOS IR PRANEŠIMAI DISERTACIJOS TEMA	235
Publikacijos	235
Pranešimai	236

SANTRUMPOS

ABCA1 – adenozintrifosfatą sujungiantis transporteris (angl. adenosine triphosphate-binding cassette transporter A1)
AD – aterogeninė dislipidemija
AH – arterinė hipertenzija
Aix – augmentacijos indeksas
AKS – arterinis kraujo spaudimas
AoV – aortos vožtuvas
Apo – apolipoproteinas
B-Ch – bendrasis cholesterolis
BIA – bioelektrinio impedanso analizė
BKS – bendrieji kūno skysčiai
BMA – bendroji miego arterija
CAVI – širdies-kulkšnies indeksas (angl. cardio- ankle vascular index)
CD – cukrinis diabetas
CETP – cholesterolio esterius pernešantis baltymas (angl. Cholesterylester transfer protein)
DBMA – dešinė bendroji miego arterija
DKS – diastolinis kraujo spaudimas
DTL – didelio tankio lipoproteinai
DTL-C – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis
EAD – Europos aterosklerozės draugija
EKD – Europos kardiologų draugija
EKG – elektrokardiograma
FEM – šlaunies arterija (angl. femoral)
GCKR – gliukokinazę reguliuojantis baltymas (angl. *Glucokinase regulatory protein*)
He – heterozigotas
HMG-KoA – 3-hidroksi-3-metilglutaril kofermentas A
Ho – homozigotas
IMA – išorinė miego arterija
IMS – intimos ir medijos storis
JA – juosmens apimtis
JKS – juosmens ir klubų santykis
KA – krūtinės angina
KBMA – kairė bendroji miego arterija
KMI – kūno masės indeksas
KŠL – koronarinė širdies liga
KT – kompiuterinė tomografija
LCAT – lecitino cholesterolaciltransferazė (angl. *Lecithin-cholesterol acyltransferase*)
LDLRAP1 – MTL receptoriaus 1 tipo adaptacinis baltymas (angl. *low-density lipoprotein receptor adaptor protein 1*)

LitHiR programa – Lietuvos didelės kardiovaskulinės rizikos pacientų atrankos ir prevencinių priemonių programa
LKM – liesoji kūno masė
LMTL – labai mažo tankio lipoproteinai
LMTL-C – labai mažo tankio lipoproteinų cholesterolis
Lp(a) – lipoproteinas (a)
LPL – lipoproteinlipazė
MetS – metabolinis sindromas
MI – miokardo infarktas
MTL – mažo tankio lipoproteinai
MTL-C – mažo tankio lipoproteinų cholesterolis
NCEP ATPIII – Nacionalinės cholesterolio mokymo programos suaugusiųjų gydymo nuorodos III (angl. National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III)
PBG – pulsinės bangos greitis
PCSK9 – proproteino konvertazės subtilizino / 9 tipo keksinas
PH – poligeninė hipercholesterolemija
PI – pasikliautinis intervalas
PRI – procentinė kūno riebalų masė
PSPC – pirminės sveikatos priežiūros centras
RA – stipininė arterija (angl. radial artery)
s. – atitikmuo (lot. *seu*)
SCARB1 – B klasės I tipo receptorių-surinkėjas (angl. *scavenger receptor class B member 1*)
SCORE – bendras širdies ir kraujagyslių ligų rizikos vertinimas
SD – sunki dislipidemija
ŠH – šeiminė hipercholesterolemija
SH – sunki hipercholesterolemija
ŠKH – šeiminė kombinuota hiperlipidemija
ŠKL – širdies ir kraujagyslių ligos
SKS – sistolinis kraujo spaudimas
ŠMH – šeiminė mišrioji hiperlipidemija
SN – standartinis nuokrypis
ŠS – šansų santykis
ŠSD – širdies susitraukimų dažnis
TG – trigliceridai
VAKI – vainikinių arterijų kalcio indeksas
VMA – vidinė miego arterija
VRP – visceralinių riebalų pasiskirstymas
vs. – prieš (lot. *versus*)
VTL – vidutinio tankio lipoproteinai
VTL-C – vidutinio tankio lipoproteinų cholesterolis
VUL SK – Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos
ŽIV – žmogaus imunodeficito virusas

ĮVADAS

Tiriamoji problema

Širdies ir kraujagyslių ligos (ŠKL) – pagrindinė mirties priežastis, lemianti beveik 30 proc. mirčių visame pasaulyje [1]. Tradicinių širdies ir kraujagyslių ligų (ŠKL) rizikos veiksnių atpažinimas ir modifikavimas turi didelę reikšmę, norint sumažinti sergamumą ir mirštamumą nuo šių ligų. 2004 m. pristatyta INTERHEART studija, kurioje analizuota įvairių rizikos veiksnių svarba koronarinės širdies ligos išsivystymui 52 šalyse. Nustatyta, kad devyni lengvai išmatuojami ir modifikuojami rizikos veiksniai (rūkymas, alkoholio vartojimas, fizinis aktyvumas, vaisių ir daržovių kiekis dietoje, arterinė hipertenzija, cukrinis diabetas, pilvinis nutukimas, psichosocialiniai veiksniai ir dislipidemija) sudaro 90 proc. populiacijai priskirtos ūmaus miokardo infarkto (MI) išsivystymo rizikos ir būtent dislipidemija, siejama su 50 proc. šios rizikos, buvo identifikuota kaip svarbiausias ŠKL rizikos veiksnys [2]. Dislipidemija apibrėžiama kaip lipidų apykaitos sutrikimas, kurio metu padidėja bendrojo cholesterolio (B-Ch), mažo tankio lipoproteinų cholesterolio (MTL-C) ir / arba trigliceridų (TG) bei gali sumažėti didelio tankio lipoproteinų cholesterolio (DTL-C) koncentracija kraujyje [2, 3]. Įrodyta, kad laiku pradėtas dislipidemijos gydymas gali sumažinti ŠKL išsivystymo riziką apie 30 proc. [4]. Be to, pacientai, sergantys dislipidemija, dažniau turi kitų ŠKL rizikos veiksnių, o kelių rizikos veiksnių sinerginis veikimas yra susijęs su daug didesne kardiovaskulinių įvykių tikimybe, priešingai, negu rizikos veiksniams veikiant atskirai [5].

Kliniškai dislipidemijos skirstomos į keturias grupes: hipercholesterolemiją, hipertrigliceridemiją, mišriąją hiperlipidemiją ir hipoalfalipoproteinemiją. Visos minėtos dislipidemijos rūšys gali būti tiek pirminės, sukeltos mutacijų genuose, kurie atsakingi už lipoproteinų apykaitą, tiek antrinės, kurios manifestuoja kaip kitų organizmo būklių, tam tikrų aplinkos veiksnių ar ligų išraiška [6]. Dažniausias dislipidemijos tipas – hipercholesterolemija. Tai daugiafaktorinė liga, kurią gali sukelti tiek genetiniai, tiek aplinkos veiksniai. Lietuvoje vidutinio amžiaus žmonių populiacijoje dislipidemija yra labai paplitęs rizikos veiksnys. Darbingo amžiaus žmonėms, nesergantiems ŠKL, nustatytas bendrojo cholesterolio ir MTL cholesterolio padidėjimo dominavimas, atitinkamai 80,5 proc. ir 75,7 proc. [7]. Smarkiai padidėjusi bendrojo cholesterolio ar MTL-C koncentracija, vadinama sunkia hipercholesterolemija (SH), yra siejama su

didele kardiovaskulinių įvykių išsivystymo rizika [8]. Pacientai, sergantys hipercholesterolemija, gali sirgti genetinėmis ligomis, tokiomis kaip šeiminė hipercholesterolemija (ŠH), poligeninė hipercholesterolemija (PH) ar šeiminė kombinuota hiperlipidemija (ŠKH), ar turėti padidėjusią MTL-C koncentraciją dėl antrinių priežasčių, tokių kaip nefrozinis sindromas, hipotiroidizmas, alkoholizmas, gyvenimo būdo ypatumai [9, 10].

Įrodyta, kad daliai pacientų, kuriems nustatyta sunki hipercholesterolemija, yra aptinkama genetinių ŠH mutacijų, bet būtent padidėjusi MTL-C koncentracija yra siejama su aterosklerozės išsivystymu ir lemia tyrimais pagrįstą asmens ŠKL riziką [10]. Manoma, kad pacientai, kuriems aptikta ŠH genetinių mutacijų, turi didesnę kardiovaskulinių įvykių tikimybę, galimai dėl ilgalaikio MTL-C poveikio kraujagyslių sienelėms [10]. Dauguma pacientų, sergančių ŠH, nejaučia jokių simptomų net tuomet, kai širdies ir kraujagyslių sistemos pažeidimas sparčiai progresuoja, tad atsiradusios ligos komplikacijos yra pagrindinis iššūkis, siekiant sėkmingo gydymo. Mokslinėje literatūroje nurodoma, kad efektyvios šeiminės hipercholesterolemijos valdymo priemonės yra laiku pradėtas tinkamas gydymas ir pirminė prevencija [11]. Minėta liga atitinka visus Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO, angl. *WHO*) kriterijus, keliamus atrankos programoms, o tarptautinės rekomendacijos siūlo keletą strategijų, iš kurių svarbiausia ir ekonomiškai naudingiausia – identifikuoto probando šeimos narių pakopinis tyrimas [12, 13].

Nors dislipidemija yra labai paplitęs rizikos veiksnys Lietuvoje, ji dažniausiai diagnozuojama dėl padidėjusios bendrojo cholesterolio ar MTL-C koncentracijos, o sumažėjęs DTL-C kiekis nėra toks charakteringas Lietuvos vidutinio amžiaus žmonių populiacijoje [7]. Pasaulinės studijos rodo, kad DTL-C koncentracijos sumažėjimas yra dažniausias lipoproteinų parametrų nukrypimas, sergantiems ŠKL [14]. Nors klinikinės ir epidemiologinės studijos praeityje nustatė atvirkštinę priklausomybę tarp DTL cholesterolio koncentracijos ir ŠKL išsivystymo, tačiau dabar žinoma, kad, esant tam tikroms DTL cholesterolio funkciją reguliuojančioms genetinėms mutacijoms, DTL-C teigiamas poveikis sergamumui širdies ir kraujagyslių ligomis nėra stebimas [15–17]. Taip pat, pasirinkus DTL-C kaip medikamentinio gydymo taikinį, padidėjusi DTL-C koncentracija nesumažina ŠKL išsivystymo rizikos [18]. Todėl akivaizdu, kad vien DTL cholesterolio kiekybinė išraiška negali išsamiai paaiškinti teigiamo poveikio ŠKL patogenezei. Todėl, siekiant sumažinti ŠKL ligų paplitimą, yra svarbu toliau analizuoti DTL cholesterolio funkcinius ir kokybinius parametrus.

Tyrimo aktualumas ir reikšmė

Lietuvoje nuo 2006 m. pradėta vykdyti Sveikatos apsaugos ministerijos finansuojama „Asmenų, priskirtinų širdies ir kraujagyslių ligų didelės rizikos grupei, atrankos ir prevencijos priemonių programa“ (toliau – programa). Šios programos tikslas – koreguoti rizikos veiksnių paplitimą, sumažinti su ŠKL susijusį mirtingumą ir mirštamumą, didinti ankstyvos diagnostikos prieinamumą. Šioje programoje dalyvauja pirminės sveikatos priežiūros centrai ir specializuoti ŠKL prevencijos centrai. Pagal programą tiriami 40–55 metų vyrai ir 50–65 metų moterys, nesergantys širdies ir kraujagyslių ligomis. Dr. E. Rinkūnienės daktaro disertacijoje buvo išanalizuoti 23 204 pacientų, ištirtų pirminiuose sveikatos priežiūros centruose, duomenys. Dislipidemija nustatyta net 89,7 proc., o sunki dislipidemija – 12,1 proc. tiriamųjų [19].

Remiantis minėtos disertacijos duomenimis, 2009–2012 m. dislipidemija Lietuvoje išliko labiausiai paplitęs ir nekoreguojamas rizikos veiksnys, todėl, tęsiant dr. E. Rinkūnienės disertacijos temą, buvo numatyta ypatingą dėmesį kreipti į Lietuvos populiacijai būdingus įvairius dislipidemijos profilius, dislipidemijos ankstyvą diagnostiką ir korekciją, taip pat įvertinti sunkios dislipidemijos paplitimą ir ryšį su kitais širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksniais: arterine hipertenzija (AH), rūkymu, cukriniu diabetu, metaboliniu sindromu (Mets), nutukimu. Numatyta atskirai išanalizuoti įvairių dislipidemijos tipų kardiovaskulinės rizikos profilius. Daug dėmesio skiriant sunkiai dislipidemijai, planuojama parengti sunkia dislipidemija sergančių asmenų ilgalaikės stebėsenos ir ištyrimo rekomendacijas, pritaikytas Lietuvos populiacijai. Dr. E. Rinkūnienės disertacijos duomenimis, DTL cholesterolio koncentracijos sumažėjimas nustatytas tik 16,7 proc. tiriamųjų [19]. Tuo remiantis, numatyta atlikti kokybinį DTL cholesterolio tyrimą, siekiant įvertinti tiriamųjų DTL-C funkciją ir patikslinti didelio sergamumo ŠKL priežastis Lietuvoje.

Pagrindinės naujumą ir aktualumą atspindinčios kryptys:

- Retrospektyvinė ilgalaikė 8 metų duomenų analizė 2009–2016 m. laikotarpiu.
- Retrospektyvinės duomenų bazės analizės nauja didelė imtis – 92 373 anketos.
- Detali įvairių dislipidemijos tipų širdies ir kraujagyslių ligų rizikos profilio ir ryšio su kitais ŠKL rizikos veiksniais analizė.

- Sunkios dislipidemijos tipų paplitimo ir ilgalaikės dinamikos detali analizė.
- Sunkia dislipidemija sergančių asmenų ilgalaikės stebėsenos ir ištyrimo rekomendacijų, pritaikytų Lietuvos populiacijai, sudarymas.
- Šeiminių hipercholesterolemijos atvejų paieška, ištyrimas.
- Kokybinis didelio tankio lipoproteinų tyrimas, siekiant įvertinti DTL funkciją ir patikslinti didelio sergamumo širdies ir kraujagyslių ligomis priežastis Lietuvoje.
- Įvairių klinikinių, anketinių, instrumentinių ir genetinių tyrimo metodų naudingumo ir praktinio pritaikomumo tyrimas sergantiems sunkia dislipidemija.

Tyrimo tikslas

Nustatyti skirtingų dislipidemijos tipų paplitimą, sergamumo dinamiką, ryšį su kitais širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksniais vidutinio amžiaus žmonių, nesergančių širdies ir kraujagyslių ligomis, populiacijoje ir sudaryti Lietuvos populiacijai pritaikytas sunkia dislipidemija sergančių asmenų ilgalaikės stebėsenos ir ištyrimo rekomendacijas.

Tyrimo uždaviniai

1. Įvertinti dislipidemijų paplitimą, sergamumo dinamiką, diagnostiką bei gydymą ir sąsajas su kitais širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksniais bendrojoje programos populiacijoje.
2. Išanalizuoti bei palyginti pacientų, sergančių dislipidemija, ir kontrolinės grupės kardiovaskulinės rizikos profilius.
3. Išanalizuoti ir palyginti skirtingų dislipidemijos tipų kardiovaskulinės rizikos profilius.
4. Įvertinti sunkios dislipidemijos paplitimą ir sergamumo dinamiką bei išanalizuoti pacientų, sergančių sunkiomis dislipidemijomis, kardiovaskulinės rizikos profilius.
5. Sudaryti sunkia dislipidemija sergančių pacientų ištyrimo ir stebėjimo rekomendacijas. Įvertinti įvairių klinikinių, anketinių, instrumentinių ir genetinių tyrimo metodų naudingumą ir praktinį pritaikomumą sergantiems sunkia dislipidemija.
6. Atlikti sunkia dislipidemija sergančių ir kontrolinės grupės asmenų didelio tankio lipoproteinų cholesterolio kokybinį įvertinimą.

Ginamieji teiginiai

1. Lietuvos populiacijai būdingas specifinis kardiovaskulinės rizikos profilis, kuriame vienas svarbiausių rizikos veiksnių yra dislipidemija.
2. Lietuvos populiacijai būdingas specifinis dislipidemijos profilis. Dislipidemija yra dažnai nustatoma kartu su kitais širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksniais.
3. Nepakankama įvairių dislipidemijos tipų diagnostika ir korekcija yra viena iš svarbiausių vidutinio amžiaus asmenų sveikatos problemų, kuriai spręsti turėtų būti skiriamas ypatingas dėmesys.
4. Sunkiūs, galimai šeiminių, dislipidemijos diagnostika, gydymas ir sekimas Lietuvoje vykdomi nelaiku ir yra nepakankami.
5. Didelio tankio lipoproteinų funkcija yra nepakankama vidutinio amžiaus Lietuvos žmonių populiacijoje, todėl apsauginė aukštos DTL-C koncentracijos reikšmė gali būti abejotina.

Autorės indėlis

Šio darbo autorė parengė visus reikalingus dokumentus Biomedicininį tyrimų etikos komiteto ir asmens duomenų apsaugos leidimams gauti. Autorė numatė statistinės analizės kryptis ir atliko dalį statistinės tyrimo duomenų analizės. Darbo autorė aktyviai dalyvavo analizuojant programos duomenis, interpretuojant gautus rezultatus. Suformuota perspektyviojo tyrimo grupė, aktyviai konsultuoti pacientai, dalyvauta atliekant daugelį tyrimų ir teiktos praktinės rekomendacijos pacientams. Tiriamosios problemos tema disertantė kartu su bendraautoriais ruošė mokslines publikacijas, vykdė duomenų sklaidą stendiniais ir žodiniais pranešimais tarptautinėse konferencijose.

1. LITERATŪROS APŽVALGA

1.1 Trumpa dislipidemijų istorija

Daug aukštos kokybės mokslinių tyrimų patvirtina padidėjusios cholesterolio koncentracijos kraujyje ir ŠKL išsivystymo ryšį ir tvirtai pagrindžia lipidų teoriją [20]. Nors ilgą laiką buvo manoma, kad aterosklerozė ir ŠKL yra antrojo tūkstantmečio pabaigos–trečiojo tūkstantmečio pradžios epidemija, tačiau 2013 m., atlikus mumijų iš Egipto, Peru, pietvakarių Amerikos ir Aleutų salų, t. y. keturių civilizacijų, kurias skiria daugiau negu keturi tūkstančiai metų, kompiuterinės tomografijos tyrimus, mumijose buvo rasta aterosklerotinių pakitimų [21]. Reikšmingiausių atradimų, patvirtinančių „cholesterolio hipotezę“, pradžia sietina su prieš kelis šimtus metų laboratorijose atliktais eksperimentais, o atradimų pikas pasiektas dvidešimtame amžiuje, susidarius didelei imčiai kohortiniams tyrimams atlikti.

Lipidų ir lipoproteinų tyrinėjimų pradžia galima laikyti 1771 m., kai britų mokslininkas Vilijamas Hiusonas (*William Hewson*) aptiko lipidų limfinėje sistemoje. XIX a. viduryje vokiečių mokslininkas Rudolfas Virchovas (*Rudolf Virchow*) pirmąsyk nurodė ryšį tarp aterosklerozės ir lipidų, nustatęs cholesterolį aterosklerotiniuose kraujagyslių pažeidimuose [21]. 1913 m. jaunas rusų mokslininkas Nikolajus Aničkovas (*Nikolaj Anitschkow*) atliko eksperimentų su triušiais – maitindamas juos išgrynintu cholesteroliu, jis atskleidė, kad didelis cholesterolio suvartojimas su maistu gali lemti kraujagyslių pažeidimus ir aterosklerozės vystymąsi. Būtent šio mokslininko atradimai yra laikomi „cholesterolio hipotezės“ pradžia [22]. Vis dėlto praėjo dar ne vienas dešimtmetis, kol mokslas pripažino, kad aterosklerozė žmogaus organizme yra ne tik natūralus, senstant progresuojantis procesas, bet dislipidemijos ir kitų ŠKL rizikos veiksnių lemiamas reiškinys. Dvidešimto amžiaus antroje pusėje, išaugus susidomėjimui gyvenamosios ir sergamumo ŠKL sąsajomis, pradėtos vykdyti klinikinės studijos. Pirmiausia minėtina Septynių šalių studija (angl. *Seven countries study, SCS*), pradėta 1958 m., kurią atliekant analizuota vyrų, gyvenančių įvairiose pasaulio dalyse, gyvenimo būdo ir ŠKL atsiradimo sąsaja [23]. 1948 m. pradėta jau septynis dešimtmečius besitęsianti Framinghamo širdies studija (angl. *Framingham Heart study*), įtraukusi 30–62 m. amžiaus Framinghamo (JAV) gyventojus. Tai viena plačiausiai žinomų ir dažniausiai cituojamų studijų, kuri įrodė ne vieno svarbaus ir dabar plačiai žinomo ŠKL rizikos veiksnio (rūkymo, arterinės

hipertenzijos), taip pat ir padidėjusios bendrojo cholesterolio koncentracijos ryšį su ŠKL išsivystymu [24]. „Cholesterolio hipotezei“ įsitvirtinti padėjo lipidų reikšmingumo ŠKL patogenezėje tyrinėjimai – Gofmano (*Gofman*) ir Fredriksono (*Fredrickson*) darbai išskėlė lipoproteinų, kaip cholesterolio pernešėjų, teoriją [25]. Vėliau modernūs tyrinėjimai siekė išsiaiškinti genetikos įtaką cholesterolio apykaitai – 1985 m. Nobelio premija medicinos ir fiziologijos srityje įvertinti Goldšteino (*Goldstein*) ir Brauno (*Brown*) MTL-C metabolizmo tyrimai, atskleidę MTL receptoriaus geno mutaciją, kuri nulemia ilgalaikį MTL-C koncentracijos padidėjimą. MTL-C, identifikuotas kaip „blogasis“, tapo hipercholesterolemijos gydymo taikiniu, o 1973 m. pasirodęs klinikinis atsitiktinių imčių tyrimas CPPT (angl. *Coronary Primary Prevention Trial*) buvo pirmasis, parodęs, kad, sumažinus cholesterolio koncentraciją kraujyje, sumažėja ŠKL įvykių rizika [26]. Šis ir kiti tyrimai, patvirtinę cholesterolio kiekį mažinančių vaistų efektyvumą, prisidėjo prie „cholesterolio hipotezės“ įtvirtinimo, nors ji vis dar kelia prieštaravimų mokslo pasaulyje [22].

Daugelio genetinių, pataloginių, apžvalginių ir intervencinių tyrimų patvirtinta „cholesterolio hipotezė“ tapo neatsiejama šiuolaikinio supratimo apie ŠKL išsivystymą dalis, o cholesterolio kiekio nustatymas kraujyje (tradicinė lipidograma) yra kasdien klinikinėje praktikoje taikomas tyrimas, norint nustatyti asmens kardiovaskulinę riziką ir įvertinti gydymo efektyvumą cholesterolio kiekį mažinančiais vaistais [27].

1.2 Dislipidemijų patofiziologiniai mechanizmai

Cholesterolis yra gyvybiškai svarbus žinduolių ląstelių ir jų organelių membranų komponentas, nuo kurio priklauso daugybė ląstelės funkcijų. Jis yra būtinas steroidinių hormonų ir tulžies rūgščių sintezei [28]. Nors visuomenėje dislipidemijos įtaka ŠKL išsivystymui dažnai suprantama kaip vien cholesterolio problema (žinomas „gerasis“ ir „blogasis“ cholesterolis), svarbu suvokti, jog ŠKL patofiziologijoje svarbiausi yra plazmoje esantys lipoproteinai [29]. Šios dalelės, savo šerdyje pernešančios hidrofobiškus elementus, tokius kaip cholesterolio esteriai ir trigliceridai, yra atsakingos už cholesterolio transportą: plazmoje didžioji dalis cholesterolio cirkuliuoja lipoproteinų viduje [30]. Išorinį lipoproteinų sluoksnį sudaro hidrofiliški fosfolipidai, laisvas cholesterolis ir apolipoproteinai – lipoproteinų paviršiaus baltymai yra svarbūs plazmos lipidų reguliacijai ir lipoproteinų transportinei funkcijai palaikyti [31]. Plazmos lipoproteinai skiriasi savo dydžiu, tankiu, lipidų ir apolipoproteinų sudėtimi. Pagal

santykinių tankių skiriamos penkios pagrindinės lipoproteinų klasės: chilomikronai, labai mažo tankio lipoproteinai (LMTL), vidutinio tankio lipoproteinai (VTL), mažo tankio lipoproteinai (MTL) ir didelio tankio lipoproteinai (DTL) (žr. 1 lentelę). Lipoproteinai svarbūs mitybiniam lipidams absorbuotis, trigliceridams transportuoti iš kepenų į periferinius audinius, cholesteroliui pernešti iš periferijos į kepenis, taigi yra labai svarbūs aterosklerozės patogenezėje [32].

1 lentelė. *Plazmos lipoproteinų klasės ir jų savybės [31–35]*

Rodiklis		Chilomikronai	LMTL	VTL	MTL	DTL
Kilmė		Žarnynas	Kepenys	LMTL	VTL	Kepenys, žarnynas
Diametras (nm)		75–1 200	30–80	25–35	18–25	5–12
Tankis (g/ml)		<0,95	0,950–1,006	1,006–1,019	1,019–1,063	1,063–1,210
Elektroforezė		α -2	Pre- β	Lėtas pre- β	β	α -1
Lipidai šerdyje (proc.)	TG	86	55	23	6	4
	Ch. esteriai	3	12	29	42	15
Baltymai (proc.)		1–2	10	18	25	40–55
Apolipoproteinai		B48, AI, C, E	B100, CI, CII, CIII, E	B100, E	B100	AI, AII, AIV, C, D, E
Funkcija		Egzogeninių TG transportas	Endogeninių TG transportas	MTL šaltinis, cholesterolio transportas į kepenis	Cholesterolio transportas į periferinius audinius	Cholesterolio transportas iš periferijos į kepenis

Santrumpos: LMTL – labai mažo tankio lipoproteinai, VTL – vidutinio tankio lipoproteinai, MTL – mažo tankio lipoproteinai, DTL – didelio tankio lipoproteinai, TG – trigliceridai, Ch. esteriai – cholesterolio esteriai.

Žinoma, kad aterosklerozė – tai lėtinė vidutinių ir didžiųjų arterijų liga, sukianti arterijų spindžio susiaurėjimą ar visišką užakimą, pasireiškianti dėl endotelio funkcijos sutrikimo, uždegiminio proceso ir pakitusių lipidų, imuninių ląstelių, jų liekanų sancaupų kraujagyslių sienelėse. Arterijų spindžio siaurėjimas susijęs su besiformuojančiomis aterosklerozinėmis plokštelėmis, o visišką užakimą dažniausiai sukeliamas trombo, susidarancio ant įplyšusios plokštelės paviršiaus [35, 36]. Aterosklerozinės plokštelės įprastai aptinkamos kraujagyslių linkuose ar išsišakojimo vietose – ten, kur sūkurinė kraujo tėkmė pažeidžia endotelį ir sukelia sparčią ląstelių kaitą, padidina endotelio pralaidumą, todėl lipidai

pradeda kauptis subendoteliniame tarpe [36]. Širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksniai – rūkymas, arterinė hipertenzija, cukrinis diabetas, hipercholesterolemija – padidina endotelio pažeidimą, kuris kliniškai pasireiškia nuo endotelio priklausomos vazodilatacijos sutrikimu [36, 37]. Pažeistas endotelis sekretuoja citokinus, kurie skatina kraujyje esančių makrofagų migraciją į arterijų sienelę, stimuliuoja jų proliferaciją ir virsmą į audinių makrofagus. Endotelis taip pat tampa pralaidus MTL ir kitiems aterogeniniams lipoproteinams (LMTL, VTL, chilomikronų liekanoms) [35]. Atsidūrę intimoje, MTL laisvųjų radikalų yra oksiduojami, o oksiduoti MTL endocitozės būdu absorbuojami audinių makrofagų. Prisipildę lipidų, makrofagai tampa putotomis ląstelėmis, kurių sankaupos formuoja riebalines dėmes [36]. Procesui tęsiantis, vyksta putotų ląstelių apoptozė, kurios metu išsilaisvina absorbuoti lipidai ir iš jų formuojasi aterosklerozinės plokštelės šerdis [34, 38]. Iš medijos į intimą migruoja lygiųjų raumenų ląstelės, kurios dalijasi ir sintetina ekstraceliulinį matriksą, papildantį aterosklerotinę plokštelę ir kartu su lygiųjų raumenų ląstelėmis formuoja fibrininę kepurę [36, 37]. Dėl nuolat vykstančių mineralizacijos procesų lipidinėje šerdyje vėlyvoje stadijoje galima aterosklerotinės plokštelės kalcifikacija [38].

Dažniausiai susiformavusi plokštelė nesukelia jokių simptomų, nes įtraukiami kompensaciniai mechanizmai – plečiasi kraujagyslės diametras, taip išlaikomas nepakitęs kraujagyslės spindis. Tokia kompensacija vadinama teigiama remodeliacija [38]. Tačiau galimas ir neigiamas remodeliacijos variantas, kai kraujagyslės diametras nekinta, o plokštelė, susiaurindama kraujagyslės spindį, sukelia audinių išemiją. Nepriklausomai nuo to, ar vyksta teigiama, ar neigiama remodeliacija, aterosklerotinė plokštelė yra stabili tol, kol endotelis ir fibrozinė kepurė išlaiko savo vientisumą ir lipidinė šerdis nesusisiekia su cirkuliuojančiu krauju [36]. Plona fibrininė kepurė, sukianti plokštelės plyšimą, yra siejama su sutrikusiu kolageno sintezės ir degradacijos procesu [37]. Veiksniai, nulemiantys sumažėjusią lygiųjų raumenų ląstelių gebą sintetinti kolageną, negali užtikrinti patvarios fibrininės kepurės, o putotos ląstelės sintetina įvairius fermentus (metaloproteazes, serino proteazes, elastazes, cisteino proteazes), kurie dalyvauja elastino ir kolageno degradacijos procesuose, taip sukeldami fibrininės kepurės plonėjimą, o galiausiai ir plokštelės plyšimą [39, 40]. Susidarius erozijai ar plyšimo metu didelį trombogeninį potencialą turinti lipidinė šerdis susisiekia su krauju, sukeldama trombocitų agregaciją ir trombo formavimąsi [39]. Didėjantis trombas siaurina ar visiškai užkemša arterijos spindį, sukeldamas aplinkinių audinių išemiją,

kuri gali lemti tokių ligų ir būklių, kaip miokardo infarktas, insultas, trumpalaikis aklumas, protarpinis šlubavimas, išsivystymą [36].

1.3 Dislipidemijų epidemiologiniai duomenys

Skaičiuojama, kad apie 15 proc. mirčių nuo ŠKL įvyksta dėl dislipidemijos [33]. Išanalizavus daugybinių rizikos veiksnių intervencinio tyrimo (angl. *Multiple Risk Factor Intervention Trial, MRFIT*) duomenis, išsiaiškinta, kad koronarinės širdies ligos rizika didėja bendrojo cholesterolio koncentracijai viršijus 5,2 mmol/l [41]. PSO duomenimis, apie 39 proc. pasaulio populiacijos bendrojo cholesterolio koncentracija yra lygi arba viršija 6,2 mmol/l [42]. NHANES (angl. *National Health and Nutrition Survey*) apklausos duomenimis, apie 74 milijonus (32 proc.) JAV gyventojų turi padidėjusią MTL-C koncentraciją ir apie 31 milijono (13 proc.) suaugusių amerikiečių bendrojo cholesterolio koncentracija kraujyje viršija 6,2 mmol/l, o tai koronarinės širdies ligos riziką padidina du kartus, palyginti su žmonėmis, kurių cholesterolio koncentracija kraujyje yra normali [43].

Dislipidemija stipriai siejasi su socialiniais ir ekonominiais veiksniais – padidėjusi cholesterolio koncentracija ekonomiškai išsivysčiusiose šalyse stebima dvigubai dažniau negu neturtingose. Dislipidemijos atvejų dažnis tarp Europos šalių gyventojų – 54 proc., tarp Afrikos šalių gyventojų – 23 proc. [44]. Greitai besivystančiuose regionuose – Pietryčių Azijoje ir Ramiojo vandenyno šalyse – vidutinė bendrojo cholesterolio koncentracija 1980–2008 m. kas dešimtmetį vidutiniškai didėjo apie 0,08 mmol/l [45]. Tarp skirtingų etninių grupių atstovų didžiausia dislipidemijos rizika stebima Pietų Azijos, Lotynų Amerikos ir Filipinų gyventojams [46]. Lyginant afroamerikiečių ir baltųjų populiacijas, reikšmingų MTL-C ir bendrojo cholesterolio koncentracijų skirtumų nėra pastebėta [47].

Senėjimas yra siejamas su kraujo lipidų profilio pokyčiais (2 lentelė). Įrodyta, kad MTL-C koncentracija nuo 20 iki 60 metų laipsniškai didėja tiek vyrams, tiek moterims [48]. Iš pradžių MTL-C kiekio didėjimas akivaizdžiau stebimas vyrams, tačiau nuo 50 m. moterų B-Ch koncentracija dėl hormoninių pokyčių, susijusių su menopauze, dažnai būna didesnė negu to paties amžiaus vyrų. Šeštąjį gyvenimo dešimtmetį vyrams ir septintąjį – moterims MTL-C koncentracija kraujyje stabilizuojasi [48].

2 lentelė. Kraujo lipidų pokyčiai priklausomai nuo amžiaus [154–161]

Kraujo lipidų pokyčiai priklausomai nuo amžiaus					
Lytis	Lipidai	Amžius (metais)			Autoriai
		20–50	50–60	>60	
Vyrai	MTL-C	↑↑ ¹	→ ²	–	1. Abbott et al. (1983) [154] 2. Gobal and Mehta (2010) [155] 3. Walter (2009) [156] 4. Ericsson et al. (1991) [157] 5. Ferrara et al. (1997) [158] 6. Kreisberg and Kasim (1987) [159] 7. Gillum et al. (1982) [160] 8. Hershcopf et al. (1982) [161]
	DTL-C	↓ ³	→↑ ³	–	
	TG	↑ ²	↓ ²	–	
	B-Ch	↑↑ ^{4,5}	↑ ⁶	↓ ^{7,8}	
Moterys	MTL-C	↑ ¹	↑↑ ⁶	→ ²	
	DTL-C	→ ⁶	↓ ⁶	–	
	TG	↑ ²	↑ ²	↑ ²	
	B-Ch	↑ ^{4,5}	↑↑ ⁶	↓ ^{7,8}	

Santrumpos: ↑ – padidėjimas, ↓ – sumažėjimas, → – plato fazė, – – nėra aišku, MTL-C – mažo tankio lipoproteinų cholesterolis, DTL-C – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis, TG – trigliceridai, B-Ch – bendrasis cholesterolis.

Įvairiuose epidemiologiniuose tyrimuose nurodytas dislipidemijos paplitimas skiriasi priklausomai nuo tiriamosios populiacijos ir dislipidemijos apibrėžimo. Plačiausias ir dažniausiai vartojamas dislipidemijos apibrėžimas apima visas į tradicinę lipidogramą įtrauktas lipoproteinų frakcijas (3 lentelė). Dislipidemijos dažnis pasaulyje varijuoja priklausomai nuo socialinių ir ekonominių, etninių ir kultūrinių ypatumų skirtingose pasaulio dalyse: nuo 34,0 proc. iki 41,9 proc. Kinijoje [49, 50], apie 53 proc. suaugusiųjų JAV [51], 76,4 proc. Vokietijoje [52] ir 79 proc. Indijoje [53]. Atliekant studiją EURIKA, kuria analizuotas ŠKL rizikos veiksnių paplitimas tarp vyresnių negu 50 m. amžiaus europiečių, nesergančių ŠKL, dislipidemija rasta net 89,4 proc. pacientų [54].

3 lentelė. *Dislipidemijos nustatymo kriterijai, remiantis pirminės prevencijos programos protokolu [261]*

Dislipidemija diagnozuojama, kai:
B-Ch koncentracija >5 mmol/l arba MTL cholesterolio koncentracija >3 mmol/l, arba DTL cholesterolis <1 mmol/l vyrams, <1,2 mmol/l moterims, arba trigliceridų >1,7 mmol/l.

Santrumpos: B-Ch – bendrasis cholesterolis, MTL – mažo tankio lipoproteinai, DTL – didelio tankio lipoproteinai.

Dislipidemijos paplitimas Lietuvoje tyrinėtas nedidelės imties projektuose CINDI (1987–2007 m. atlikta studija, tirti 25–64 m. amžiaus penkių Lietuvos miestų gyventojai, dalyvavę sveikatos patikrinime) [55] ir MONICA (1983–2002 m., tirti 35–64 m. amžiaus Kauno miesto gyventojai) [56]. Hipercholesterolemija (B-Ch $\geq 5,0$ mmol/l) nustatyta 51,3 proc. moterų ir 52,2 proc. vyrų (CINDI) bei 81 proc. vyrų ir 87 proc. moterų (MONICA) [55, 56]. Be CINDI ir MONICA projektų, skirtų ŠKL rizikos veiksnių paplitimui Lietuvoje nustatyti, mūsų šalyje atlikta nedaug tyrimų aterosklerozės žymenims ir jų dinamikai Lietuvos populiacijoje ištirti [57]. 1993–1995 m. atlikta LiVicordia studija – tirti 50–54 m. Vilniuje gyvenančių vyrų klasikiniai biocheminiai aterosklerozės žymenys [58]. 2011 m. pradėtas LITGEN projektas – plataus masto Lietuvos populiacijos tyrimas, kurio metu skirtinguose etnolingvistiniuose regionuose tirti skirtingų amžiaus grupių tradiciniai aterosklerozės žymenys ir atlikti rečiau taikomi lipidų tyrimai (ApoA1, ApoB, lipoproteinas (a), apoB/apoA1 santykis) [59]. Minėtus aterosklerozės žymenų lietuvių šeimose tyrimus skiria du dešimtmečiai. Palyginus LiVicordia (1993 m.) ir LITGEN (2013 m.) projektų metu atliktų kraujo tyrimų rezultatus analogiškose tiriamųjų grupėse (49–50 m. vyrai), stebima aiški bendrojo cholesterolio ir MTL-C koncentracijų didėjimo tendencija: bendrojo cholesterolio mediana LiVicordia vs. LITGEN: $5,20 \pm 0,08$ mmol/l vs. $6,10 \pm 1,17$ mmol/l, MTL-C: $3,40 \pm 0,07$ mmol/l vs. $4,01 \pm 1,10$ mmol/l [57].

ŠKL rizikos veiksnių paplitimą ir aterosklerozės žymenų dinamiką Lietuvos vidutinio amžiaus žmonių populiacijoje galima vertinti pagal pirminės prevencinės programos duomenis – dislipidemijos paplitimas tarp 40–55 m. vyrų ir 50–65 m. moterų, nesergančių ŠKL, siekia 89,7 proc. [19]. Šios programos duomenimis, dislipidemijos paplitimas Lietuvoje praktiškai nekinta ir siekia 89,1 proc. 2009 metais ir 89,5 proc. 2016 metais.

1.4 Dislipidemijų etiologija

Dislipidemija – daugiaveiksni ligą, kurią nulemia genetiniai ir aplinkos veiksniai bei jų sąveika [60]. Pagal etiologiją dislipoproteinemijos skirstomos į pirmines ir antrines. Pirminės dislipoproteinemijos – tai genetinio ir aplinkos veiksnio sukelti lipoproteinų apykaitos sutrikimai [61]. Antrinės dislipoproteinemijos – aplinkos ir metabolinio veiksnio sukelti lipoproteinų apykaitos sutrikimai, dažnai pasitaikantys bendrojoje populiacijoje [33, 62]. Labai svarbu nustatyti visas galimas antrines priežastis, kurios daro įtaką lipidogramos rodikliams (4 lentelė). Antriniai veiksniai gali veikti savarankiškai arba paskatinti dilipoproteinemijos išsivystymą genetinį polinkį turinčiam asmeniui. Būtina įvertinti mitybą, gretutines lėtines ligas ar vaistų vartojimą. Siekiant nustatyti antrines dislipidemijas, būtina pacientą nuosekliai ištirti, surinkti anamenezę, objektyviai įvertinti būklę. Nustačius antrinės dislipidemijos diagnozę, svarbu pirmiausia pašalinti priežastį, sukėlusią lipidogramos parametru nukrypimus, ir tik vėliau apsvastyti specifinio antilipidinio gydymo skyrimo indikacijas. Svarbu žinoti, kad antrinės dislipidemijos pagal laboratorinių tyrimų vaizdą ir baigtis gali imituoti pirmines.

4 lentelė. Antrinės dislipidemijos priežastys [31, 33, 63–66]

Priežastys	Sutrikimas
Metabolinės	Cukrinis diabetas Lipodistrofija Glikogeno kaupimo sutrikimai Metabolinis sindromas
Inkstinės	Lėtinis inkstų nepakankamumas Glomerulonefritas su nefroziniu sindromu
Hepatinės	Cirozė Obstrukcinės kepenų ligos Porfirija Pirminė biliarinė cirozė (esant antriniam LCAT nepakankamumui) Pirminis sklerozuojantis cholangitis
Hormoninės	Estrogenai Progesteronai Augimo hormonas Skydliaukės disfunkcija (hipotireozė) Kortikosteroidai

	Nėštumas Policistinių kiaušidžių sindromas
Gyvenimo būdo	Pasyvus gyvenimo būdas Nutukimas Dieta, turtinga riebalų, angliavandenių, sočiųjų riebalų rūgščių Alkoholio vartojimas (etanolis) Rūkymas Nėštumas
Medikamentai	Retinoidai Gliukokortikoidai Egzogeniniai estrogenai Tiazidiniai diuretikai Betaadrenoblokatoriai Testosteronas, kiti anaboliniai steroidai Imunosupresantai Priešvirusiniai (ŽIV proteazės inhibitoriai) Antipsichotiniai (antišizofreniniai)
Imuninės	Vilkligė Reumatoidinis artritas Psoriazė
Kaupimo ligos	Glikogeno kaupimo liga Goše liga Cistino kaupimo liga Juvenilinė Tay-Sachs liga Niemann-Pick liga
Kitos	Nervinė anoreksija ŽIV Kavasaki liga Klainfelterio sindromas Vernerio sindromas Pacientai po organų transplantacijos

Santrumpos: LCAT – lecitino cholesterolaciltransferazė, ŽIV – žmogaus imunodeficitu virusas.

1.5 Dislipidemijų klasifikacija

1972 m. PSO kaip tarptautinį standartą patvirtino D. S. Fredriksono (*D. S. Fredrickson*) dislipoproteinemijų klasifikaciją. Ši klasifikacija remiasi klinikiniais požymiais ir kraujo plazmos lipoproteinų frakcijų išsidėstymu

elektroforegramoje [67]. Keturi iš penkių tipų pasižymi hipertrigliceridemija. Svarbu pažymėti, kad klasifikacija nenurodo konkrečios diagnozės, neskirsto dislipoproteinemijų į pirmines ar antrines bei neatsižvelgia į plazmos DTL-C koncentraciją [68].

1.5.1 Pirminės dislipoproteinemijos

1.5.1.1 I tipas

I tipo dislipoproteinemija yra sunkiausia hipertrigliceridemija, kuriai būdingas chilomikronų nustatymas kraujyje nevalgius 12–14 val. I tipui priskiriamos retos (dažnis 1:1 000 000) autosominiu recesyviniu būdu paveldimos ligos: šeiminė lipoproteinlipazės (LPL) stokos liga, šeiminė apolipoproteino CII (apoCII) stoka ir ypač reta lipoproteinlipazės stoka dėl šeiminio LPL inhibitoriaus [61, 69–70]. Klinikiniai požymiai ir simptomai paprastai atsiranda vaikystėje. Būdingi simptomai: pankreatito sukelti pilvo skausmai, hepatosplenomegalija, eruptinės ksantomos odoje, tinklainės lipemija, oro trūkumas, neurologiniai simptomai (demencija, depresija, atminties ir dėmesingumo sutrikimai), tačiau hipertrigliceridemija gali būti ir besimptomė [61, 67, 70–71]. Hipertrigliceridemija nulemia apie 10 proc. visų pankreatitų atvejų. Trigliceridų koncentracijai kraujyje viršijus 10 mmol/l, ūminio pankreatito rizika tampa labai didelė, todėl taikomos prevencinės priemonės [8]. Šeiminė LPL stoka taip pat gali lemti ankstyvos ŠKL išsivystymą [72]. Sergančiojo kraujo plazma paprastai būna drumsta, jai nusistovėjus paviršiuje išryškėja baltas chilomikronų sluoksnis, po kuriuo stebima skaidri plazma [61]. Kraujyje nustatomas didelis trigliceridų koncentracijos padidėjimas (11,3 mmol/l, net iki 113 mmol/l) nevalgius 12–14 val. [73].

1.5.1.2 II a tipas

II a tipo dislipoproteinemijai būdinga padidėjusi B-Ch ir MTL-C koncentracija kraujyje. II a tipo dislipoproteinemijoms priskiriama šeiminė hipercholesterolemija (ŠH) ir poligeninė hipercholesterolemija. ŠH yra nevienalytė ligų, kurias sukelia įvairios autosominiu dominantiniu būdu paveldimos mutacijos, grupė [61]. Dažniausiai šeiminės hipercholesterolemijos priežastis yra MTL receptoriaus geno mutacija [61, 74–75]. Šio geno mutacijos sukelia 95 proc. identifikuojamų ŠH atvejų [76]. ApoB geno defektas nustatomas iki 5 proc. atvejų [75, 77]. Subtilizino

keksino 9 tipo proproteinkonvertazės (PCSK9) geno defektas aptinkamas vos iki 1 proc. atvejų [78]. Ypač reta yra autosominiu recesyviniu būdu paveldima hipercholesterolemija, kurią sukelia MTL receptoriaus 1 tipo adaptacinio baltymo (LDLRAP1) geno mutacija. 5–30 proc. atvejų ligą sukeliančios mutacijos lieka neidentifikuotos [74]. Pagal genotipą skiriama heterozigotinė ir homozigotinė šeiminės hipercholesterolemijos formos [74]. Heterogeninė šeiminė hipercholesterolemija yra labiau paplitusi (1:200–250) negu homozigotinė šeiminė hipercholesterolemija (1:100 000–160 000) [79]. Sergančiojo kraujo plazma yra skaidri. Sergantiesiems nuo gimimo būdinga padidėjusi MTL-C koncentracija kraujyje. Heterozigotinės šeiminės hipercholesterolemijos atveju MTL-C koncentracija svyruoja nuo 8 iki 15 mmol/l, o homozigotinei šeiminei hipercholesterolemijai būdingas MTL-C padidėjimas iki 12–30 mmol/l. Dažnai nustatoma ir sumažėjusi DTL-C koncentracija, padidėjusios trigliceridų ir Lp(a) koncentracijos [80]. Sergančiųjų delnų, tarpupirščių, pėdų, alkūnių, kelių odoje pastebima ksantomų, randama Achilo sausgyslių sustorėjimų, būdingi akių pakitimai – tinklainės lipemija, lankas aplink rainelę [75, 81]. Plačiau šeiminė hipercholesterolemija aptariama 2.9 skyriuje.

Poligeninė hipercholesterolemija – tai poligeninė daugiaveiksnė liga, kurios paveldimumas neatitinka Mendelio dėsnų. Ligos išsivystymą lemia įvairių genetinių variantų derinys, gali būti sutrikdyta tulžies rūgščių, cholesterolio sintezė, MTL apykaita. Ligos metu kraujyje padidėja MTL-C ir B-Ch koncentracija, odoje ksantomų nestebima [61].

1.5.1.3 II b tipas

II b tipo dislipoproteinemijai būdinga padidėjusi MTL-C ir trigliceridų koncentracija. Šiam tipui priskiriama šeiminė kombinuota hiperlipidemija. Ji yra viena labiausiai paplitusių dislipoproteinemijų, nustatoma apie 0,5–2 proc. populiacijos ir yra dažniausia (11,3–32 proc.) dislipoproteinemija žmonėms, persirgusiems miokardo infarktu [82–84]. Ši liga yra poligeninis, su aplinkos poveikiu susijęs sutrikimas, kurio paveldimumas neatitinka Mendelio dėsnų [85–86]. Pakitimai laboratoriniuose tyrimuose stebimi nuo jaunystės. Sergančiojo kraujo plazma yra skaidri arba opalescuojanti. Kraujyje nustatoma hipertrigliceridemija ($>2,26$ mmol/l), hipercholesterolemija, padidėjusi LMTL ir MTL-C koncentracija ($>4,14$ mmol/l), padidėjusi apoB koncentracija, tačiau lipidų ir lipoproteinų koncentracijos paprastai būna mažesnės negu II a ir IV tipų [87]. Tiriant MTL frakcijas randama daug mažų didelio tankio MTL dalelių [82]. Ligos pasireiškimas šeimos nariams ir tam pačiam asmeniui

bėgant laikui gali skirtis: priklausomai nuo aplinkos veiksnių, liga gali pasireikšti II a, III ar IV tipams būdingais požymiais [86]. Sergantieji turi padidėjusią ankstyvos ŠKL riziką, jiems būdingas nutukimas ir rezistentiškumas insulinui [84].

2.5.1.4 III tipas

III tipo dislipoproteinemijai būdinga hipertrigliceridemija, remnantinių lipoproteinų kaupimasis kraujyje. Šiam tipui priskiriama šeiminė disbetalipoproteinemija – reta liga, paveldima autosominiu recesyviniu būdu. Mokslinėje literatūroje nurodoma, kad ligos paplitimas svyruoja nuo 1:1 000 iki 1:10 000 [73, 82]. Dauguma ligos atvejų pasireiškia homozigotams, paveldėjusiems apoE E2 izoformą, kuri prie receptorių kepenyse prisijungia sunkiau negu E3 ir E4 izoformos, todėl sutrinka chilomikronų liekanų ir VTL patekimas į kepenis ir klirenso procesas [82, 88]. Liga išsivysto tik 10 proc. žmonių, turinčių šį genotipą [82]. Tai reiškia, kad ligai išsivystyti reikalingi kiti – genetiniai, aplinkos ir hormoniniai – veiksniai [88]. Liga paprastai išryškėja suaugusiems vyrams ir moterims po menopauzės. Moterys atsparesnės ligos išsivystymui iki menopauzės dėl teigiamo estrogenų poveikio MTL receptorių ekspresijai. Negydomiems pacientams liga pasireiškia išoriniais požymiais: tuberozinėmis, tuboeruptinėmis ksantomomis alkūnių, kelių, sėdmenų ir kitose mechaniškai dirginamose srityse. Patognominis disbetalipoproteinemijos požymis laikomos hiperpigmentuotos oranžinės lipidų sankaupos delnų ir padų lenkiamosiose raukšlėse, bet šis požymis pastebimas ne visiems sergantiesiems. Liga pasižymi labai didele KŠL rizika ir sparčiai besivystančia kojų didžiųjų arterijų ateroskleroze, padidėjusia renovaskulinės hipertenzijos rizika [82, 88]. Sergančio asmens kraujo plazma yra drumsta su plonu baltu chilomikronų remnantų sluoksniu. B-Ch koncentracija paprastai siekia 5,7–11,6 mmol/l, trigliceridai – 2,5–10 mmol/l [88]. Liga efektyviai gydoma statiniais, o dominuojant hipertrigliceridemijai – fibratais, tačiau daugeliu atvejų reikalingas šių vaistų derinys [8].

2.5.1.5 IV tipas

IV tipo dislipoproteinemijai būdinga hipertrigliceridemija, LMTL koncentracijos padidėjimas. Šiam tipui priskiriama pirminė hipertrigliceridemija (s. šeiminė hipertrigliceridemija) yra gana dažna patologija (1:50–1:100) [89, 90]. Pirminė hipertrigliceridemija laikoma

poligenine daugiaveiksne liga, t. y. žmogus turi įvairių genetinių variantų, lemiančių polinkį hipertrigliceridemijai išsivystyti [90]. Didžiausią įtaką daro APOA5, LPL, GCKR ir APOB genų variantai, kiekvienas veiksny atskirai lemia trigliceridų koncentracijos padidėjimą 0,045–0,18 mmol/l bendrojoje populiacijoje [91]. Veikiant genetiniams ir aplinkos veiksniams, padidėja LMTL sintezė ir sutrinka LMTL šalinimas iš kraujotakos. Sergančiojo kraujo plazma drumsta. Trigliceridų koncentracija paprastai siekia 3,4–9,9 mmol/l 12 val. nevalgius [92]. Vidutinis trigliceridų kiekio padidėjimas (2–10 mmol/l) dažniausiai yra poligeninės kilmės, nulemtas įvairių genų, atsakingų už LMTL produkciją ir pašalinimą. Pirminė hipertrigliceridemija laikoma ŠKL rizikos veiksniu [71, 90, 92], nes jos metu sumažėja DTL-C koncentracija, kraujyje randama mažų didesnio tankio MTL dalelių, aterogeninio lipoproteino (a) [71].

1.5.1.6 V tipas

V tipo dislipoproteinemijai būdinga hipertrigliceridemija, padidėjusi LMTL ir chilomikronų koncentracija kraujyje. Šiam tipui priskiriama hiperprebetalipoproteinemija (s. sunki šeiminė hipertrigliceridemija, šeiminė mišrioji hiperlipidemija). Hiperprebetalipoproteinemijos išsivystymą, kaip ir IV tipą, lemia įvairių genetinių, aplinkos ir metabolinių veiksnių sąveika, tačiau šios dislipoproteinemijos pasireiškimas ryškesnis. Hiperprebetalipoproteinemijai būdingi I ir IV tipo bruožai [92]. Literatūroje ligos paplitimas nurodomas skirtingai: vieni autoriai nurodo gana didelį paplitimą (1:1 000) [90], kiti paplitimą apibūdina kaip nežinomą ar labai retą [73]. Palikta nusistovėti sergančiojo plazma yra drumsta, paviršiuje stebimas baltas chilomikronų sluoksnis. Laboratoriniuose tyrimuose randama hipertrigliceridemija (>11,2 mmol/l), hipercholesterolemija, LMTL koncentracijos padidėjimas [67, 90, 92]. Pagrindiniai skirtumai, leidžiantys atskirti V tipą (mišriąją hiperlipidemiją) nuo I tipo (hiperchilomikronemijos), tai – vėlyvesnis ligos išsivystymo laikas (I tipas paprastai išsivysto vaikystėje, o V tipas paauglystėje), skirtingas lipoproteinlipazės aktyvumas (I tipui būdingas mažesnis LPL aktyvumas), genetiniai skirtumai (I tipo atveju randamos mutacijos LPL, APOC2 genuose, V tipo atveju mutacijų paprastai nerandama), cholesterolio koncentracija (paprastai V tipo metu cholesterolio koncentracija didesnė) [90]. V tipo ligos požymiai ir simptomai panašūs į I tipo: pilvo skausmas dėl pankreatito, hepatosplenomegalija, sutrikusi gliukozės tolerancija, tuboeruptinės ksantomos odoje, tinklainės lipemija, neurologiniai simptomai, dėmesingumo stoka [92].

1.5.2 Didelio tankio lipoproteinų dislipoproteinemijos

Fredriksono klasifikacijoje neatsižvelgiama į svarbų lipoproteiną – DTL, kurio kiekio ir struktūros pokyčiai taip pat svarbūs širdies ir kraujagyslių ligoms išsivystyti. DTL-C koncentracijos sumažėjimas yra dažniausias lipoproteinų parametrų nukrypimas, sergantiesiems ŠKL [14].

Pirmosios studijos, įrodančios apsauginį DTL-C poveikį, mažinant širdies ir kraujagyslių ligų riziką, pasirodė prieš daugiau negu penkiasdešimt metų [93]. Populiacinės daugiaveiksniės analizės įrodė atvirkštinį DTL-C ryšį su ŠKL išsivystymo rizika, tačiau vaistų, didinančių DTL-C koncentraciją, studijos neparodė, kad DTL-C padidėjimas sumažintų ŠKL įvykių skaičių [14]. Vis dėlto ne visada mažesnis DTL-C kiekis yra susijęs su padidėjusia ŠKL rizika. Žinoma apoA1 geno mutacija (s. Milano ir Paryžiaus mutacija), kurios nešiotųjų kraujyje išmatuojama maža DTL-C koncentracija, tačiau jų sergamumas ŠKL yra mažesnis negu bendrosios populiacijos [14]. Ir atvirkščiai – didesnis DTL-C kiekis ne visada susijęs su mažesne ŠKL rizika. Asmenų, turinčių cholesterolio esterius pernešančio baltymo (angl. *Cholesteryl ester transfer protein – CETP*) geno mutaciją [94], B klasės I tipo receptoriaus-surinkėjo geno (angl. *scavenger receptor class B member 1 – SCARB1*) mutaciją, sutrikdančią DTL-C patekimą į kepenis [95], ar kepenų lipazės geno mutaciją [96], DTL-C koncentracija kraujyje yra didelė, tačiau šie asmenys nėra apsaugoti nuo ŠKL išsivystymo, jiems nustatyta padidėjusi ŠKL rizika [14].

1.5.3 Aterogeninė dislipidemija

Sumažėjusi DTL-C koncentracija kartu su padidėjusiu mažų, cholesterolio prisotintų MTL dalelių kiekiu ir didele TG koncentracija sudaro aterogeninės dislipidemijos fenotipą ir yra vienas iš metabolinio sindromo komponentų (kartu su pilviniu nutukimu, hipertrigliceridemija, arterine hipertenzija ir padidėjusia gliukozės koncentracija kraujyje) [33, 97]. Dabartinė nutukimo, metabolinio sindromo ir II tipo cukrinio diabeto epidemija glaudžiai siejasi su aterogenine dislipidemija [98]. Nustatyta, jog MTL dalelės dažniau yra mažos ir tankios (aterogeniškos) būtent esant mažai DTL-C ir didelei TG koncentracijai plazmoje [35]. Taip pat šio fenotipo aterogeninį veikimą sustiprina būdinga didelė apoB koncentracija, padidėjęs didelių, TG prisotintų LMTL kiekis ir oksiduoti MTL kraujyje [99].

Nors pastaruosius kelis dešimtmečius Vakarų šalyse stebima mirštamumo nuo ŠKL mažėjimo tendencija, liekamoji kardiovaskulinė rizika išlieka aukšta (apie 69 proc.), nepaisant plačiai taikomo gydymo MTL-C koncentraciją mažinančiais ir antihipertenziniais vaistais ir sveikos gyvensenos rekomendacijų [100]. Didelė ŠKL rizika, išliekanti sumažinus MTL-C koncentraciją, yra siejama su didelėmis TG ir mažomis DTL-C koncentracijomis – manoma, kad aterogeninė dislipidemija galėtų būti viena iš pagrindinių didelės liekamosios ŠKL rizikos priežasčių [14, 100]. Aterogeninė dislipidemija dažniausiai nustatoma pacientams, turintiems nutukimą, metabolinį sindromą, rezistentiškumą insulinui, II tipo cukrinį diabetą (CD) ir KŠL [101–103]. Mokslinės studijos įrodė, kad aterogeninė dislipidemija siejasi su padidėjusia ŠKL įvykių rizika tiek kontrolinės grupės tiriamiesiems, tiek pacientams, sergantiems KŠL [104–105].

1.6 Dislipidemijų diagnostika

Analizuojant lipidogramos rezultatus, lipidų koncentracijos padidėjimą, klinikinėje praktikoje preliminariai diferencinei diagnostikai galima išskirti bendrojo cholesterolio ar MTL-C padidėjimą (hipercholesterolemija), TG padidėjimą (hipertrigliceridemija) ir DTL-C sumažėjimą. Šių lipidų apykaitos sutrikimų pagrindinės priežastys nurodytos 5 lentelėje.

5 lentelė. *Hipercholesterolemijos, hipertrigliceridemijos ir sumažėjusios didelio tankio lipoproteinų koncentracijos pirminės ir antrinės priežastys [8, 31–33]*

Hipercholesterolemija	Hipertrigliceridemija	Sumažėjusi DTL-C koncentracija
PIRMINĖS PRIEŽASTYS		
Šeiminė hipercholesterolemija Šeiminis apoB100 defektas Poligeninė hipercholesterolemija Sitosterolemija	Šeiminė lipoproteinlipazės stoka Šeiminė apoC2 stoka Šeiminė hipertrigliceridemija Šeiminė disbetalipoproteinemija	Šeiminė hipoalfalipoproteinemija ApoA1 mutacijos LCAT trūkumas ABCA1 trūkumas

ANTRINĖS PRIEŽASTYS		
Hipotiroidizmas	Cukrinis diabetas	Anaboliniai steroidai
Obstrukcinė kepenų liga	Hipotiroidizmas	Dieta su mažu riebalų kiekiu
Nefrozinis sindromas	Dieta, gausi angliavandenių	Rūkymas
Tiazidai	Lėtinė inkstų liga	Infekcija
Cukrinis diabetas	Nutukimas / rezistencija insulinui	Onkologiniai susirgimai
Nutukimas	Rūkymas	Metabolinis sindromas
Dieta, gausi sočiųjų riebalų	Metabolinis sindromas	Retinoidai
Rūkymas	Policistinių kiaušidžių sindromas	ŽIV
Lipodistrofijos	Estrogenai	Hepatitis C
Policistinių kiaušidžių sindromas	Nėštumas	Nutukimas
Nėštumas	Paraproteinemijos ir autoimuninės ligos	
Nervinė anoreksija	Etanolio vartojimas	
ŽIV	Proteazių inhibitoriai	
Kušingo sindromas	Gliukokortikoidai	
Porfirija	Retinoidai	
	Antipsichotikai	
	Tulžies rūgštis surišantys preparatai	
	Lipodistrofijos	
	Tiazidiniai diuretikai	
	Betaadrenoblokatoriai	
	ŽIV	
	Kušingo sindromas	
	Stiprus stresas	
	Alkoholis	

Santrumpos: DTL-C – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis, Apo – apolipoproteinas, LCAT – lecitino cholesteroliltransferazė, ABCA1 – adenozintrifosfatų sujungiantis transporteris, ŽIV – žmogaus imunodeficito virusas.

1.6.1 Standartinės lipidogramos rodiklių interpretacija ir naudingumas klinikinėje praktikoje

Diagnozuojant dislipidemijas svarbiausią vietą užima lipidologinių parametrų nustatymas kraujyje – dažniausiai atliekama standartinė lipidograma. Orientacinės rekomenduojamos lipidų reikšmės pateiktos 6 lentelėje. Svarbu atkreipti dėmesį, kad lipidų koncentracija kinta priklausomai nuo amžiaus (2 lentelė).

6 lentelė. Rekomenduojamos lipidų normos pagal Nacionalinės cholesterolio mokymo programos suaugusiųjų gydymo nuorodos III (NCEP ATPIII, angl. National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel) rekomendacijas [106]

B-Ch	
Rekomenduojamas	<5 mmol/l
Saikingai padidėjęs	5–6,5 mmol/l
Smarkiai padidėjęs	6,5–8 mmol/l
Kritiškai padidėjęs	>8 mmol/l
MTL-C	
Rekomenduojamas	<3 mmol/l
Saikingai padidėjęs	3–4,1 mmol/l
Smarkiai padidėjęs	4,1–6 mmol/l
Kritiškai padidėjęs	>6 mmol/l
DTL-C	
Rekomenduojamas	>1 mmol/l vyrams ir >1,2 mmol/l moterims
TG	
Rekomenduojamas	<1,7 mmol/l
Saikingai padidėjęs	1,7–4,5 mmol/l
Smarkiai padidėjęs	4,5–11 mmol/l
Kritiškai padidėjęs	>11 mmol/l

Santrumpos: B-Ch – bendrasis cholesterolis, MTL-C – mažo tankio lipoproteinų cholesterolis, DTL-C – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis, TG – trigliceridai.

1.6.1.1 Bendrasis cholesterolis

Bendrojo cholesterolio koncentracijos matavimas yra svarbus lipidų profilio komponentas klinikinėje praktikoje – jis reikalingas siekiant įvertinti bendrąją paciento ŠKL riziką vadovaujantis SCORE (bendrasis širdies ir kraujagyslių ligų rizikos vertinimas, angl. *Systematic Coronary Risk Evaluation*) sistema. Cholesterolis yra tik vienas iš lipidų, kurį perneša lipoproteinai, tad laboratorijoje išmatuota koncentracija atspindi cholesterolį, transportuojamą MTL, DTL ir kitų lipoproteinų. Manoma, kad, norint įvertinti ŠKL įvykių tikimybę, tiksliau yra atsižvelgti į pusiausvyrą tarp aterogeniškų ir ateroprotekinių lipoproteinų frakcijų [107]. 2012 m. didelės apimties *MRC/BHF Heart Protection* studija parodė, jog MTL-C ar ne-DTL-C koncentracija geriau už bendrojo cholesterolio matavimą koreliavo su

ŠKL sukeltų įvykių tikimybe, tad klinikinėje praktikoje svarbu atsižvelgti į minėtus lipidogramos komponentus [108]. Kartais B-Ch koncentracija gali būti klaidinanti, ypač moterims, kurioms dažnai nustatoma padidėjusi DTL-C koncentracija, ir asmenims, sergantiems CD, kuriems būdinga sumažėjusi DTL-C koncentracija. Siekiant tapataus rizikos vertinimo, turėtų būti nustatomos MTL-C ir DTL-C reikšmės. Reikėtų atkreipti dėmesį, kad rizikos įvertinimas nėra būtinas sergantiejiems šeimine hiperlipidemija (įskaitant ŠH) ar tiems, kurių B-Ch koncentracija yra $>7,5$ mmol/l, – šie asmenys visada priskiriami didelės rizikos grupei [43].

1.6.1.2 Mažo tankio lipoproteinų cholesterolis

Padidėjusi MTL-C koncentracija vertinama kaip vienas svarbiausių aterogenezę inicijuojančių mechanizmų [109]. Pagrindinė MTL funkcija yra pernešti cholesterolį iš kepenų į periferinius audinius – šie lipoproteinai transportuoja apie 60–70 proc. viso kraujo serumo cholesterolio kiekio, tad hipercholesterolemijos ir ŠKL ryšys didele dalimi priklauso būtent nuo plazmoje cirkuliuojančių MTL [110]. Lipoproteinų atsidėjimas sienelėje gali priklausyti nuo dalelių kiekio, dydžio ir sudėties. Tačiau įprasta lipidograma kokybinių lipoproteinų savybių neatspindi, o su mažo tankio lipoproteinais siejama ŠKL išsivystymo rizika yra tradiciškai vertinama pagal cholesterolio, kurį perneša MTL dalelės, kiekį [110]. Nustatyta, kad, esant vienodai MTL-C koncentracijai kraujyje, dalelių skaičius ir dydis gali būti skirtingas, nes MTL pernešamas cholesterolio kiekis nėra pastovus ir varijuoja tarp individų. Jis gali priklausyti nuo TG koncentracijos plazmoje, žmogaus organizmo metabolinių savybių ir lipidų kiekį mažinančių medikamentų vartojimo [28, 29]. Manoma, kad didesni MTL gali turėti savyje daugiau TG, nes, esant padidėjusiai trigliceridų koncentracijai plazmoje, jie geba iš dalelės šerdies išstumti cholesterolio esterius [28, 33]. Mažos ir tankios MTL dalelės perneša daugiau cholesterolio ir yra laikomos ypač aterogeniškomis [111]. Kai kurių tyrėjų duomenimis, nepriklausomai nuo dydžio, MTL dalelės gali turėti daugiau ar mažiau cholesterolio esterių savo viduje, todėl MTL dalelių skaičius geriau atspindi kardiovaskulinę riziką [28]. Įrodyta, jog didesnė MTL dalelių koncentracija kraujyje siejasi su didesne ŠKL rizika, taigi, prognozuojant ŠKL riziką, MTL dalelių skaičius galėtų būti jautresnis žymuo negu MTL-C ar ne-DTL-C koncentracija, ypač tais atvejais, kai išmatuota asmens MTL-C koncentracija nekoreliuoja su MTL dalelių kiekiu [110–114]. Vienas iš būdų įvertinti MTL

dalelių koncentraciją galėtų būti apoB koncentracijos nustatymas. Nors visi aterogeniniai lipoproteinai, tokie kaip MTL, LMTL, VTL ir kt., turi po vieną apoB molekulę, bet >90 proc. apoB yra MTL paviršiuje, tad apoB koncentracija gana tiksliai atspindi MTL dalelių kiekį kraujyje [108, 114]. Kai kurių tyrėjų teigimu, apoB yra tikslesnis ŠKL rizikos žymuo negu MTL-C, nes jis nurodo visų aterogeniškų lipoproteinų dalelių skaičių ir stipriai siejasi su kardiovaskuline rizika [110].

Daugumos klinikinių tyrimų metu MTL-C koncentracija apskaičiuojama remiantis Friedeivaldo (*Friedewald*) formule: $MTL-C = \text{bendrojo cholesterolio koncentracija} - DTL-C - (TG/5)$ [115]. Nors dažnai naudojamas, šis metodas turi tam tikrų trūkumų – metodologinės klaidos gali sumuotis dėl trijų skirtingų analizių (B-Ch, TG, DTL-C). Esant didelei TG koncentracijai (>4,5 mmol/l), formulė nenaudojama. Jei kraujas paimamas tiriamajam pavalgis, formulė gali būti nepatikima, nes gali būti nustatomas ne-DTL-C. Šiuo metu tiesioginiai MTL-C nustatymo metodai yra plačiai paplitę ir gali padėti išspręsti kai kuriuos Friedeivaldo formulės trūkumus. Tačiau tiesioginiai metodai nėra patikimi sergant hipertrigliceridemija, be to, jie nepakankamai gerai įvertina ypač mažas MTL-C koncentracijas. Tokiais atvejais ne-DTL-C ar apoB nustatymas turėtų būti svarstomas kaip alternatyva [43].

Klinikinėje praktikoje svarbu, kad MTL cholesterolis išlieka pagrindinis standartinės lipidogramos komponentas, kuris stebimas, siekiant įvertinti gydymo, mažinančio lipidų koncentraciją kraujyje, efektyvumą [8]. MTL-C koncentracijos mažėjimas tiesiogiai siejasi su mažėjančia koronarinės širdies ligos rizika – didesnis lipidų koncentracijos sumažėjimas yra susijęs su didesniu ŠKL rizikos sumažėjimu [116]. 2010 m. pristatyta *The Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration* metaanalizė parodė, jog, MTL cholesterolio koncentracijai plazmoje sumažėjus 1 mmol/l, didžiųjų ŠKL įvykių tikimybė sumažėja penktadaliu, todėl MTL-C sumažėjimas 2–3 mmol/l galėtų sumažinti ŠKL riziką apie 40–50 proc. [117].

1.6.1.3 Nedidelio tankio lipoproteinų cholesterolis

Ne-DTL-C naudojamas bendram aterogeninių lipoproteinų (LMTL, LMTL liekanų, VTL, MTL, Lp(a)) kiekiui plazmoje įvertinti ir gerai atspindi apoB kiekį. Ne-DTL-C lengvai apskaičiuojamas iš B-Ch atėmus DTL-C. Pastaruoju metu kai kuriose gairėse ne-DTL-C vertinamas kaip geresnis rizikos žymuo negu MTL-C, nors publikuotų tyrimų duomenys yra

prieštarinti [43]. Tiek Friedevaldo formulė, tiek tiesioginiai MTL-C vertinimo metodai turi trūkumų, esant hipertrigliceridemijai ar ypač mažai MTL-C koncentracijai, todėl ne-DTL-C nustatymas turi praktinį pranašumą prieš MTL-C [43]. MTL-C išlieka pirminis gydymo taikinys, o, pasiekus tikslinę MTL-C koncentraciją, antrinis taikinys turėtų būti ne-DTL-C. Tikslinė ne-DTL-C koncentracija apskaičiuojama prie siekiamos MTL-C koncentracijos pridedant 0,8 mmol/l [43].

1.6.1.4 Didelio tankio lipoproteinų cholesterolis

Jau daugiau negu 40 metų žinoma, kad DTL-C koncentracija yra atvirkščiai proporcinga KŠL išsivystymo tikimybei [118–119]. Epidemiologinių tyrimų duomenys rodo atvirkštinę priklausomybę tarp DTL cholesterolio ir ŠKL rizikos – DTL-C padidėjus 0,026 mmol/l, ŠKL rizika sumažėja 2–3 proc. [119–120]. Apsauginė DTL funkcija siejama su atvirkštiniu cholesterolio transportavimu (angl. *reverse cholesterol transport*) – DTL padeda pašalinti cholesterolio perteklių, kuris negali būti katabolizuojamas: jis pernešamas iš periferijos į kepenis ir pašalinama su tulžimi [32, 121]. Be to, DTL gali pernešti antioksidacinius fermentus, kurie sumažina oksiduotų fosfolipidų, galinčių sustiprinti aterosklerozinį procesą ateromatoziniėje plokštelėje, kiekį [122]. Tikėtina, kad DTL pasižymi uždegimą slopinančiu poveikiu ir skatina cholesterolio išskyrimą iš makrofagų [123]. Būklės, siejamos su sparčiu aterosklerozės vystymusi, kaip metabolinis sindromas (MetS) ar II tipo CD, gali paveikti dalelių metabolizmą ir struktūrą ir taip sumažinti DTL ateroprotekcinę savybę [124].

DTL-C koncentracija <1,0 mmol/l vyrams ir <1,2 mmol/l moterims gali būti laikoma padidėjusios kardiovaskulinės rizikos žymeniu, tačiau naujaisi Mendelio atsitiktinės imties tyrimai skatina dvejones dėl DTL-C reikšmingumo ŠKL išsivystyti [28, 43, 125]. Manoma, kad DTL reikšmingumas aterogenezėje yra kompleksinis, o disfunkciniai DTL turi daugiau reikšmės aterosklerozei vystytis negu DTL-C kiekis [43]. Studijos su gyvūnais įrodė, kad DTL dalelės gali prarasti savo funkciją ir kardioprotekcinę savybę, taip pat buvo atrastas disfunkcis DTL, turintis uždegiminių ir aterogeninių savybių [14]. Tai išryškino funkcinių DTL parametrų svarbą – tiriama tokie parametrai, kaip DTL uždegiminis indeksas [126], antioksidacinis DTL aktyvumas [127], o DTL gebėjimas iš makrofagų paimti cholesterolį (DTL išnešimo geba / išnaša, angl. *HDL cholesterol*

efflux capacity) vertinamas kaip atvirkštinio cholesterolio transporto rodiklis [128].

Taip pat pastebėta, kad genetiniai variantai, sietini su mažesne DTL-C koncentracija, nėra susiję su ŠKL išsivystymu [118, 119, 129–131]. Pastebėjus, kad žmonės, turintys mažai DTL-C, nesuserga ŠKL, o tie, kuriems šių dalelių cholesterolis labai padidėjęs, dažniau miršta nuo ŠKL, svarstoma, jog širdies ir kraujagyslių sistemos sveikatai yra svarbus ne tiek didelis šių dalelių kiekis, kiek jį didinantys mechanizmai [71]. Todėl DTL-C labiau galėtų būti vertinamas kaip kardiovaskulinės rizikos žymuo, o ne kaip ŠKL vystymosi priežastis [132]. Tai, kad atvirkštinė priklausomybė tarp DTL-C ir sergamumo ŠKL bei mirtingumo gali neturėti priežastinio ryšio, rodo ir medikamentų, didinančių DTL-C kiekį, nesėkmės klinikiniuose tyrimuose. Medikamentai, smarkiai padidinantys DTL kiekį plazmoje – nikotino rūgštis, fibratai, CETP inhibitoriai, – nesumažino kardiovaskulinių įvykių dažnio ir pacientų, kurie vartojo statinus ir kurių DTL-C koncentracija buvo padidėjusi, mirtingumo [133–135].

DTL-C koncentracija yra atvirkščiai priklausoma nuo asmens svorio, liemens apimties, TG ir mažų MTL dalelių koncentracijos, atsparumo insulinui, sisteminio uždegiminio atsako aktyvumo ir rūkymo – visi šie veiksniai glaudžiai siejasi su ŠKL rizika ir apsunkina DTL įtakos kardiovaskulinei rizikai vertinimą [132]. Reikėtų atkreipti dėmesį, kad hipertrigliceridemija gali iškreipti DTL-C tyrimo duomenis [43]. Fizinis aktyvumas ir kiti gyvenamosios veiksniai, o ne gydymas vaistais, išlieka esminės priemonės, siekiant padidinti DTL-C koncentraciją [28].

Pacientams, kuriems nustatyta šeiminė hipercholesterolemija, buvo aptikta kokybinių DTL dalelių pakitimų, tokių kaip trigliceridų ir sfingomielino gausa, sumažėjusi cholesterolio atgalinio transporto geba, nustatytos susilpnėjusios antiuždegiminės ir antioksidantinės DTL dalelių savybės [136]. Manoma, kad funkciniai ir kokybiniai DTL žymenys ateityje padės tiksliau ir nepriklausomai nuo kitų rizikos veiksnių prognozuoti ŠKL riziką ir atrasti terapines priemones, veikiančias ne tik DTL-C koncentraciją, bet ir DTL funkcinis parametrus [119, 122, 137]. DTL kokybiniai parametrai galėtų tapti svarbiu terapiniu taikiniu statiniais gydomiems ir didelę liekamąją ŠKL riziką turintiems pacientams [138]. Šiuo metu vykdomi tyrimai su sintetiniais DTL, DTL/apoA1 mimetikais, apoA1 transkripcijos aktyvatoriais ateityje padės nustatyti terapinę DTL funkcijos svarbą pacientams, turintiems didelę aterosklerozės riziką [136]. Įvairios

mokslininkų nuomonės apie DTL-C reikšmę nurodo tolesnių mokslinių studijų ir detalių žinių apie DTL struktūrą ir funkcijas poreikį.

1.6.1.4.1 Didelio tankio lipoproteinų išnešimo gebos vertinimas

Vienas iš labiausiai tyrinėjamų ir plačiausiai taikomų DTL kokybinių tyrimų – DTL išnešimo gebos įvertinimas. Jis apibūdina pagrindinę ateroprotekcinę DTL funkciją – atvirkštinį cholesterolio transportą [396]. Pirmasis ir svarbiausias šio mechanizmo žingsnis – cholesterolio išnešimas iš ląstelės per transportinius baltymus [397]. Norint išmatuoti cholesterolio išnašą iš ląstelės, taikomi įvairūs metodai – jie varijuoja priklausomai nuo dalyvaujančių ląstelių tipo, transporterių specifiškumo, inkubacijos laiko ir kitų parametru [398]. Vienas dažniausiai taikomų DTL išnešimo gebos įvertinimo būdų – apskaičiuojama procentinė pažymėto ląstelinio cholesterolio dalis, kuri per laiko vienetą iš ląstelės patenka ant akceptorius [398]. Nors DTL išnašos rodiklis atspindi ląstelių procesus, jis apibūdina tik vieną iš kelių DTL ateroprotekcinų funkcijų [396].

1.6.1.5 Trigliceridai

Hipertrigliceridemija yra nepriklausomas ŠKL rizikos veiksnys, tačiau mažiau reikšmingas negu hipercholesterolemija. Didesnė kardiovaskulinė rizika siejama labiau su vidutine negu sunkia hipertrigliceridemija (>10 mmol/l), kuri yra pankreatito rizikos veiksnys. Priežastinis ryšys tarp TG koncentracijos ir širdies ir kraujagyslių ligų išsivystymo vertinamas nevienareikšmiškai, ypač dėl to, kaip TG apykaitą veikia DTL cholesterolis ir kiti veiksniai [33]. Nors 29 perspektyviųjų studijų duomenys atskleidė reikšmingas sąsajas tarp trigliceridų koncentracijos ir KŠL rizikos, tačiau TG reikšmė mažėjo koreguojant kitus rizikos veiksnius [139].

2009 m. *Emerging risk factors collaboration* metaanalizė, įtraukusi daugiau negu 300 tūkst. pacientų iš 68 studijų, parodė, kad trigliceridų koncentracija nebuvo nepriklausomai susijusi su ŠKL rizika, nes, koregavus DTL-C ir ne-DTL-C koncentracijas, asociacija tarp TG koncentracijos ir sergamumo ŠKL buvo nereikšminga [140]. J. E. Hokanson'o ir bendraautorių studijoje teigiama, kad nors didelė TG koncentracija dažnai yra siejama su mažu DTL-C kiekiu, trigliceridai yra nuo DTL-C koncentracijos nepriklausomas rizikos veiksnys [141].

Studijose, kurios atskleidė trigliceridų koncentracijos ir ŠKL įvykių ryšį, trigliceridų reikšmingumas buvo mažesnis, palyginti su kitais lipidų ir lipoproteinų parametrais [29]. Trigliceridai siejami su liekamosiomis dalelėmis, kurių aterogeninis poveikis pasireiškia per makrofagų vertimą putotomis ląstelėmis. Trigliceridų prisotinti lipoproteinai ir jų likučiai skatina uždegimą ir didina krešėjimo faktorių bei leukocitų adhezijos molekulių ekspresiją [29]. Tad augantis nutukimo, metabolinio sindromo ir cukrinio diabeto paplitimas skatina tyrinėti trigliceridus kaip galimus šių specifinių grupių ŠKL rizikos prognostinius žymenis ir terapinius taikinius [142, 143].

Nėra atlikta reikšmingų atsitiktinės imties tyrimų, kuriais remiantis būtų galima nustatyti tikslią TG koncentraciją. Iki šiol aterogeninių MTL dalelių žymeniu laikoma TG koncentracija $>1,7$ mmol/l nevalgius. Naujausi tyrimai rodo, kad bendrajai atrankai ir rizikai vertinti TG koncentracija gali būti nustatoma nebūtinai po nevalgymo laikotarpio [28]. Daugėja duomenų, kad TG tyrimas pavalgis (angl. *nonfasting*) glaudžiau siejasi su MI, KŠL ir kitų ŠKL įvykių išsivystymu ir turi didesnę prognostinę reikšmę negu TG koncentracija, išmatuota po badavimo laikotarpio (angl. *fasting*) [144–146]. Kopenhagos miesto širdies studija (angl. *Copenhagen City Heart Study of Danish subjects*) nustatė, kad TG koncentracija, išmatuota tiriamiesiems pavalgis, buvo susijusi su didesne išeminio insulto rizika ir vyrų, ir moterų grupėje, o B-Ch koncentracija su šia rizika nekoreliavo [147]. Nurodoma, kad lipidogramos matavimas pavalgis ir nevalgius neturi reikšmingo skirtumo B-Ch, MTL-C ir DTL-C koncentracijai, bet TG kiekis gali kisti priklausomai nuo maisto rūšies ir kiekio [148]. Todėl, norint įtraukti TG matavimą po valgio į klinikinę praktiką, svarbu tyrimą standartizuoti, nes dieta gali turėti įtakos išmatuotiems rodikliams [145]. Padidėjusi TG koncentracija, išmatuota pavalgis, rodo esant chilomikronų likučių ir LMTL [146]. Būtent šie cholesterolio turintys ir trigliceridų prisotinti lipoproteinai gali pažeisti arterijų endotelio sluoksnį ir patekti į subendotelinį tarpą, taip skatindami aterosklerozės išsivystymą [145]. Tai galėtų būti viena iš priežasčių, kodėl asmenims, kurių lipidų įverčiai tinkamiausi, nevalgius vystosi aterosklerozė – tyrimas po badavimo laikotarpio neparodo likutinių lipoproteinų, kurie turi aterogeninių savybių. Likutiniai lipoproteinai (angl. *remnant lipoproteins*) yra dalinio chilomikronų ir LMTL katabolizmo produktai, jie yra mažesni ir tankesni, turi mažiau trigliceridų, bet daugiau cholesterolio ir apoE bei yra aterogeniškesni už daug trigliceridų turinčius lipoproteinus [149]. Šiuo metu išryškinama būtent postprandinės (išmatuotos

pavalgius) lipemijos reikšmė – juk didelę dienos dalį asmens lipidų profilis yra tokios būsenos. Gali būti, jog aterosklerozė yra su postprandine lipemija susijęs fenomenas, kur likutiniai lipoproteinai ypač svarbūs [150]. 2016 m. EKD dislipidemijos gairės nurodo, kad lipidų koncentracijos matavimas pavalgius gali būti naudojamas patikrai ir bendrai rizikai įvertinti. Vis dėlto, siekiant tiksliau įvertinti pacientus, sergančius sunkia dislipidemija ir turinčius hipertrigliceridemiją, rekomenduojama tyrimus atlikti nevalgius [43].

1.6.1.6 Bendrojo cholesterolio ir didelio tankio lipoproteinų cholesterolio santykis

Papildomas žymuo, kurį galima apskaičiuoti iš standartinės lipidogramos, yra bendrojo cholesterolio ir DTL-C koncentracijų santykis. Asmenys, kuriems buvo nustatyta padidėjusi ne-DTL-C koncentracija ar didelis bendrojo cholesterolio / DTL-C santykis, turėjo didesnę ŠKL riziką [140, 151]. Atliekant studiją, tyrusią įvairius rizikos įvertinimo žymenis, susijusius su DTL-C, pastebėta, kad santykis tarp bendrojo cholesterolio ir DTL-C turėjo didžiausią prognostinę vertę, nustatant mirtingumą nuo ŠKL, ir buvo 40 proc. informatyvesnis už bendrojo cholesterolio koncentraciją [152]. Nustatyta, kad bendrojo cholesterolio / DTL-C santykis yra geras prognostinis ŠKL rizikos žymuo ir vyresnio amžiaus asmenims [153]. Palyginus 26 skirtingų rodiklių, vertinančių lipidų profilį, reikšmingumą kardiovaskulinei rizikai nustatyti, pastebėta, kad būtent bendrojo cholesterolio – DTL-C – santykis buvo pats stipriausias prognostinis žymuo [113]. Tiriami nauji biocheminiai lipidų žymenis nebuvo pranašesni už bendrojo cholesterolio / DTL cholesterolio santykį, kuris yra pigus, paprastas ir iš standartinio lipidų profilio prieinamas ŠKL rizikos žymuo.

1.6.2 Kitų lipidogramos rodiklių interpretacijos ir naudingumas klinikinėje praktikoje

1.6.2.1 Apolipoproteinas B

Apolipoproteinai, savo šerdyje pernešantys hidrofobiškus elementus, tokius kaip cholesterolio esteriai ir trigliceridai, yra atsakingi už cholesterolio transportą – plazmoje didžioji dalis cholesterolio cirkuliuoja lipoproteinų viduje [35]. Aterogeniniams lipoproteiniams priskiriami visi lipoproteinai, į kurių sudėtį įeina apolipoproteinas B (apoB): chilomikronų

liekanos, LMTL, VTL, MTL ir lipoproteinas (a). Šie lipoproteinai, nusėdę arterijų subendoteliniame tarpe, skatina aterosklerozę, inicijuodami uždegimines reakcijas, kurioje dalyvauja subendotelio makrofagai [162]. Apolipoproteinai funkcionuoja kaip biocheminiai raktai, padedantys lipoproteinų dalelėms patekti į tam tikras vietas. Manoma, kad apolipoproteinų tyrimas turi klinikinę reikšmę, nes padidėjęs apoB ir sumažėjęs apoA1 kiekis yra siejamas su širdies ir kraujagyslių ligomis [119]. Žvelgiant techniniu aspektu, apoB ir apoA1 nustatymas turi privalumų – prieinami geri imunocheminiai metodai, kurie lengvai suderinami su įprastais analizatoriais, taip pat tyrimai neprivalo būti atlikti tiriamajam nevalgius ir nėra jautrūs padidėjusiai TG koncentracijai [43]. Tarpusavyje lyginant apoB ir MTL-C tyrimus, galima teigti, kad apoB yra tikslesnis ir preciziškesnis – nustatant apoB koncentraciją, rečiau pastebima klaidingų rezultatų, ypač smarkiai padidėjus TG koncentracijai [28, 108].

Apolipoproteinas B yra vienas didžiausių proteinų žmogaus genome ir pagrindinis aterogeniškiausių dalelių apoproteinas. Ši molekulė aptinkama chilomikronuose, LMTL, MTL ir VTL. ApoB gerai atspindi šių aterogeninių dalelių kiekį plazmoje. Kiekvienas lipoproteinas turi tik vieną apoB molekulę – tai yra naudinga, siekiant nustatyti apoB turinčių dalelių skaičių, ypač esant didelei mažų tankių MTL koncentracijai [8, 27, 32]. ApoB jau seniai tyrinėjamas kaip galimas KŠL ir miokardo infarkto (MI) rizikos veiksnys. INTERHEART studijos duomenys parodė, kad apoB yra stiprus prognostinis ŠKL rizikos rodiklis [2]. INTERHEART studijoje taip pat pastebėta, kad tarp tiriamųjų, kuriems nustatyta ankstyva KŠL, apoB yra neproporcingai didesnis, palyginti su MTL-C koncentracija [2, 163–164]. Kopenhagos miesto širdies studijoje (angl. *Copenhagen City Heart Study of Danish subjects*) apoB taip pat pasirodė pranašesnis už MTL-C, prognozuojant KŠL ar MI [165]. Kai kurie autoriai siūlo apoB vertinti ne tik kaip rizikos žymenį, bet ir kaip gydymo taikinį, tačiau kol kas ši molekulė nėra įtraukta į ŠKL rizikos vertinimo algoritmus ar pasirinkta kaip gydymo taikinis klinikiniuose tyrimuose, o tai yra didžiulis trūkumas. Duomenys dėl apoB prieštaringi: kol vienos studijose teigiama, kad apoB nėra pranašesnis už ne-DTL-C ar tradicinius lipidų tyrimus, kitose šiai nuomonei prieštaraujama ir nurodoma, kad, vertinant kardiovaskulinę riziką, apoB yra geresnis negu MTL-C ir ne-DTL-C. Šiuo metu Europos kardiologų draugijos ir Europos aterosklerozės asociacijos paruoštos gairės rekomenduoja apoB kaip alternatyvų terapinį taikinį kartu su ne-DTL-C [43].

1.6.2.2 Apolipoproteinas A1 ir apolipoproteinas A2

Apolipoproteinas A1 (apoA1) ir apolipoproteinas A2 (apoA2) yra pagrindiniai DTL sudarantys lipoproteinai. Jie sudaro atitinkamai apie 70 proc. ir 20 proc. DTL baltyminės dalies. Vienoje DTL dalelėje gali būti nuo 1 iki 4 apoA1 molekulių [32, 43]. Du trečdaliai DTL dalelių savo sudėtyje turi abi molekules, kitas trečdalis turi tik apoA1. ApoA1 ir apoA2 dalelės skiriasi tiek savo metabolizmu, tiek tam tikromis savybėmis, ir nors jų fiziologija lieka neaiški, yra žinoma, kad abi dalelės yra reikalingos normaliai DTL biosintezei bei metabolizmui [32, 166]. ApoA1 yra pagrindinis DTL apolipoproteinas, kuriam priskiriamos antioksidacinės, uždegimą slopinančios, antitrombotinės ir azoto oksidą išsiskirti skatinančios savybės [167–168]. Manoma, kad ryšys tarp apoA1 ir KŠL rizikos yra panašus į KŠL rizikos ir DTL-C sąsają, tačiau studijų rezultatai yra prieštaringi – kai kurie mokslininkai teigia, kad, vertinant KŠL riziką, apoA1 koncentracija nėra pranašesnė už DTL-C [168]. Naujausios klinikinės studijos parodė, kad, nepaisant labai didelės DTL-C koncentracijos ir didelių DTL dalelių ryšio su padidėjusia ŠKL rizika, apoA1 išlieka nepriklausomas neigiamas ŠKL rizikos veiksnys [169].

Apolipoproteinas A2 yra antrasis pagal kiekį baltymas DTL dalelėse, tačiau, kiek ši molekulė svarbi aterosklerozės patogenezėje, kol kas nėra aišku. Manoma, kad apoA2 dalyvauja DTL formavimosi procese ir stabilizuoja DTL dalelę [170]. ApoA2 turi antioksidacinių savybių, kurios yra atsparios chimazėms (serino proteazėms, randamoms aterosklerozės pažeidimo vietose), todėl pasižymi ateroprotekcinio poveikiu [170]. Manoma, kad apoA1 skatina gausybės DTL baltymų, atliekančių daug įvairių funkcijų, prisijungimą. ApoA2 gali padidinti ar sumažinti šių baltymų afinitetą, tokiu būdu darydamas įtaką lipidų transportui [171]. Tyrimų metu, pasitelkiant gyvūnų modelius, apoA2 pasirodė toks pat veiksmingas skatinant atvirkštinį cholesterolio transportą, kaip ir apoA1, bei pasižymėjo stipriomis uždegimą slopinančiomis savybėmis. Kol kas nėra labai tikėtina, kad bendrosios apoA2 koncentracijos tyrimas būtų naudingesnis negu dabartiniai ŠKL ligų žymenys, tačiau apoA2 galėtų būti pritaikomas gydymui [166].

1.6.2.3 Apolipoproteino B ir apolipoproteino A1 santykis

Apolipoproteinas B ir apolipoproteinas A1 – tai lipoproteinų metabolizmo žymenys. Jų santykis atspindi proporciją tarp aterogeniškų ir

antiaterogeniškų lipoproteinų dalelių kiekio kraujyje. ApoB/apoA1 santykis yra kardiovaskulinės rizikos žymuo, kuris galėtų būti pranašesnis negu tradiciniai lipidų tyrimai [28, 43, 172–175]. Kuo santykis didesnis, tuo didesnė ŠKL rizika. ApoB/apoA1 santykio pranašumas prieš tradicinius lipidų tyrimus ir kitus lipidų santykius atskleistas ne vienoje didelės apimties studijoje. AMORIS (Mirtingumo rizikos, susijusios su apolipoproteinais) studijoje nurodoma, kad, vertinant mirties dėl ūminio miokardo infarkto riziką, apoB/apoA1 santykis buvo pranašesnis už bendrojo cholesterolio / DTL-C santykį [176]. Tyrimo metu pastebėta, kad apoB/apoA1 santykio ir kardiovaskulinės rizikos ryšys buvo stipresnis <65 metų populiacijoje, tačiau rizikos ir minėto santykio priklausomybė išlieka reikšminga ir tarp vyresnių tiriamųjų. INTERHEART studijoje apoB/apoA1 santykis buvo įvardytas kaip stipriausias ir labiausiai paplitęs rizikos veiksnys, taip pat buvo pastebėta, kad šio santykio ir miokardo infarkto išsivystymo rizikos ryšys yra stipriausias [175].

ApoB/apoA1 santykis yra vienas iš parametru, padedančių įvertinti likutinę ŠKL riziką. Kai kurių autorių teigimu, apoB/apoA1 santykis yra geriausiai susietas su ŠKL rizikos mažinimu [175]. Pastarojo meto studijose teigiama, kad pacientams, gydomiems statiniais ir turintiems mažą DTL-C koncentraciją, apoB/apoA1 santykis galėtų būti tinkamesnis parametras negu DTL-C, siekiant įvertinti pirmo svarbaus koronarinio įvykio riziką [177]. Kita vertus, JUPITER pirminės prevencijos tyrimo autoriai taip pat teigė, kad MTL-C, ne-DTL-C, apoB, lipidų ir apolipoproteinų santykiai turėjo maždaug vienodą prognostinę likutinę ŠKL rizikos vertę [178]. Vis dėlto gydymo metu, pasiekus MTL-C <2,59 mmol/L ar <1,81 mmol/L arba ne-DTL-C <3,37 mmol/L ar <2,59 mmol/L, apoB/apoA-I santykis buvo vienintelis kintamasis, kuris vis dar buvo susijęs su reikšminga likutine ŠKL rizika [175, 178].

Europos kardiologų draugija ir Europos aterosklerozės draugija 2016 m. dislipidemijos valdymo gairėse apoB/apoA1 santykį rekomenduoja vertinti kaip papildomą kraujo plazmos lipidų analizės parametru [8]. Gairėse nurodoma, kad nors apoB/apoA1 santykis yra naudingas vertinant riziką, jis nėra tinkamas diagnostikai ar kaip gydymo objektas [8].

1.6.2.4 Apolipoproteinas E

Apolipoproteinas E (apoE) randamas VTL, DTL ir chilomikronų likučių sudėtyje. Jis veikia kaip MTL receptorių ligandas [32]. Periferiniuose audiniuose apoE gamina kepenys ir makrofagai, o centrinėje nervų sistemoje

– astrocitai. ApoE yra pagrindinis cholesterolio pernešėjas smegenyse, užtikrinantis cholesterolio transportą neuronams per apoE receptorius [33]. ApoE žinomas dėl savo reikšmės lipoproteinų metabolizmui ir ŠKL patogenezėi: jo koncentracijos padidėjimas siejamas su III tipo hiperlipoproteinemijos išsivystymu. Pastaruoju metu vis daugiau kalbama apie apoE įtaką Alzheimerio ligos išsivystymui – įrodyta, jog apoE E4 izoforma (apoE4 genotipas) susijęs su šios ligos atsiradimu [179].

1.6.2.5 Lipoproteinas (a)

Lipoproteinas (a) (Lp(a)) yra mažo tankio lipoproteinas, prie kurio prijungtas papildomas baltymas – apolipoproteinas (a). Lp(a), kaip papildomo nepriklausomo rizikos žymens, reikšmė yra įrodyta keleto tyrimų metu. Didelė Lp(a) koncentracija siejama su padidėjusia KŠL ir išeminio insulto rizika. Genetinių tyrimų duomenimis, Lp(a) yra aterosklerozės ir aortos stenozės patofiziologinis veiksnys. Plazmos Lp(a) koncentracija yra nulemta genetinių veiksnių ir išlieka stabili, nepaisant žmogaus amžiaus [43]. Plazmos Lp(a) nustatymas bendrajai populiacijai nėra rekomenduojamas, tačiau turėtų būti svarstomas asmenims, turintiems didelę kardiovaskulinę riziką, ar esant ankstyvos aterotrombozinės ligos atvejų šeimoje.

Mendelio atsitiktinės imties tyrimų duomenys patvirtina Lp(a) reikšmę ŠKL vystymuisi, tačiau nėra atlikta atsitiktinės imties intervencinių tyrimų, kurie patvirtintų, kad Lp(a) koncentracijos mažinimas padėtų sumažinti ŠKL riziką. Rizika reikšmingai didėja, kai Lp(a) koncentracija viršija 80-tą procentilę (1,785 $\mu\text{mol/l}$) [28, 43].

1.6.2.6 Lipoproteinų elektroforezė

Lipoproteinai elektroforezės būdu yra skirstomi pagal savo judrumą į α , β , pre- β frakcijas. Migraciją lemia baltyminė lipoproteino dalis – turintieji daugiau baltymo judės greičiausiai [34]. Elektroforezė nėra rutininis tyrimas, bet naudingas, norint nustatyti dislipidemijos fenotipą, ir ypač tinkamas retoms šeiminiams dislipidemijos formoms, pavyzdžiui, šeiminei disbetalipoproteinemijai, diagnozuoti [180]. Plazmos lipoproteinų frakcijų išsidėstymu elektroforezėje remiasi Fredriksono dislipidemijų klasifikacija, išskirianti penkis dislipoproteinemijų tipus, tačiau, atsiradus genetiniams tyrimams, ši klasifikacija naudojama vis rečiau [35, 68].

1.7 Dislipidemija ir kiti širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksniai

1.7.1 Arterinė hipertenzija

Dislipidemija ir arterinė hipertenzija yra du dažniausiai nustatomi ŠKL rizikos veiksniai [5]. Pastebėtas tiesioginis ryšys tarp lipidų parametru ir arterinio kraujo spaudimo – pakitę lipidų rodikliai yra vienas pirmųjų metabolinių sutrikimų pacientams, sergantiems arterine hipertenzija [181]. Šių dviejų rizikos veiksnių koegzistavimas turi didelę reikšmę pacientų ŠKL rizikai vertinti, tad buvo sugalvotas naujas terminas – lipitenzija (angl. *lipitension*), norint plačiau tyrinėti ir atkreipti dėmesį į šį fenomeną [5]. Dislipidemija ir arterinė hipertenzija dažnai aptinkamos kartu ir bendrąją ŠKL riziką didina sinergiškai, tad būtinas tapatus sisteminis ŠKL rizikos įvertinimas ir koregavimas [5, 182]. Apie 80 proc. arterine hipertenzija sergančių pacientų nustatomos lydinčios patologijos: sumažėjęs DTL-C kiekis, padidėjusi MTL-C ir trigliceridų koncentracija, nutukimas ir gliukozės tolerancijos sutrikimas [183].

Mokslininkų nuomonė dėl DTL-C koncentracijos sąsajos su arterine hipertenzija yra prieštaringa: vienu autorių duomenimis, hipertoniškų DTL-C yra reikšmingai mažesnis negu normotoniškų, kitų autorių teigimu, – reikšmingai nesiskiria [26]. Mokslinėje literatūroje nurodoma, kad izoliuotas hipercholesterolemijos kaip rizikos veiksnio koregavimas KŠL riziką sumažina reikšmingai labiau, palyginti su arterinės hipertenzijos kontrole [147]. Žinoma, kad kai kurios antihipertenzinių vaistų klasės teigiamai ar neigiamai veikia lipidų parametrus, o cholesterolio kiekį mažinantys medikamentai pagerina kraujospūdžio kontrolę pacientams, turintiems dislipidemiją ir arterinę hipertenziją [184].

1.7.2 Rūkymas

Vertinant mokslinėje literatūroje pateikiamus duomenis, daug diskusijų kelia lipidogramos parametru svyravimų ryšys su rūkymu [185–188]. Remiantis atliktais tyrimais, ilgalaikis rūkymas, priklausomai nuo rūkymo trukmės (stažo) ir surūkomų cigarečių skaičiaus, yra susijęs su padidėjusia TG ir sumažėjusia DTL-C koncentracija kraujyje [187, 189]. Rūkymo įtaka bendrojo cholesterolio, MTL-C, ApoB ir Lp(a) koncentracijoms nėra iki galo aiški [186]. Vieni mokslininkai teigia, kad rūkymas yra susijęs su bendrojo cholesterolio, MTL-C ir TG koncentracijų padidėjimu ir DTL-C mažėjimu, palyginti su nerūkančiais asmenimis, kitų

studijų duomenimis, rūkymas gali sumažinti bendrojo cholesterolio, MTL-C ir DTL-C ir didinti TG koncentraciją kraujyje [185–188, 190–191].

Skiriamos kelios tokių neatitikimų priežastys: 1) etniniai skirtumai, 2) amžiaus ir lyties skirtumai, 3) dietos, gyvenimo būdo, visuomenės sąmoningumo skirtumai, 4) kūno masės indekso ir alkoholio vartojimo įtaka [186–188]. Įdomu tai, kad intensyviai rūkančių asmenų ApoB koncentracija kraujyje gali būti padidėjusi, o MTL-C koncentracija išlieka norminės vertės. Atliktų studijų duomenimis, kartu esant hipertrigliceridemijai ir padidėjusiai ApoB koncentracijai kraujyje, KŠL rizika išauga net tris kartus. Hipertrigliceridemija, esant norminei ApoB koncentracijai, nėra siejama su padidėjusia KŠL rizika [186].

Neigiamas rūkymo poveikis lipidogramos parametrams yra susijęs ir su lytimi. Rūkančioms moterims nustatomos reikšmingai padidėjusios MTL-C ir sumažėjusios DTL-C koncentracijos kraujyje, tačiau tokių tendencijų nepastebima vyrų grupėse [187]. Rūkančioms moterims taip pat pastebima didesnė ne-DTL-C koncentracija kraujyje, palyginti su nerūkančiomis, o vyrų grupėje statistiškai reikšmingų skirtumų nenustatyta [187]. Pasaulyje rūkančių vyrų yra daugiau negu moterų, tačiau augantis rūkančių moterų skaičius kelia didelį susirūpinimą, nes būtent šioje grupėje nustatytas stiprus ryšys tarp rūkymo ir dislipidemijos išsivystymo – moterims rūkymas lemia 25 proc. didesnę ŠKL riziką, palyginti su vyrais [187, 188].

1.7.3 Nutukimas

Mokslinėje literatūroje nėra vienos nuomonės dėl nutukimo ir dislipidemijos ryšio. Nors pastaraisiais metais atlikta nemažai tyrimų, visceralinio nutukimo ir KMI (kūno masės indekso) ryšio su dislipidemija duomenys išlieka prieštaringi. Vienų šaltinių duomenimis, dislipidemija vyrų populiacijoje glaudžiai susijusi su kūno masės indeksu, moterų grupėje – su liemens apimtimi [192]. Kiti autoriai nurodo liemens apimties ir dislipidemijos sąsajas tiek vyrams, tiek moterims, o KMI reikšmingai siejama su dislipidemija tik moterų grupėje [193].

Remiantis literatūroje pateikiamais duomenimis, matyti, kad, vertinant nutukimo ir dislipidemijos ryšį, liemens apimties matavimas yra informatyvesnis rodiklis negu KMI ar juosmens / klubų santykis [192–194]. Atliktuose tyrimuose pabrėžiama, kad visceralinio nutukimo nustatymas padeda identifikuoti asmenis, turinčius didelį bendrojo cholesterolio ir DTL-C santykį, nepriklausomai nuo lyties, amžiaus, KMI ir rūkymo [193].

Didėjantis KMI yra siejamas su sumažėjusia DTL-C koncentracija ir padidėjusiomis MTL-C ir TG koncentracijomis [192–195]. Dislipidemijos paplitimas esant normaliam kūno svoriui (KMI 18,5–24,9 kg/m²) siekia 8,9 proc., o esant II laipsnio nutukimui (KMI 35–39,9 kg/m²) – 20,6 proc. [195]. Dislipidemijos paplitimas pasiekia piką esant II laipsnio nutukimui, tačiau išlieka nepakitęs ir esant III laipsnio nutukimui (KMI >40 kg/m²) [195].

1.7.4 Cukrinis diabetas ir metabolinis sindromas

Cukrinis diabetas yra viena dažniausių antrinės dislipidemijos – hipertrigliceridemijos – priežasčių [33]. Sergantiems CD kardiovaskulinė rizika, palyginti su tokio paties amžiaus ir rasės CD nesergančiais žmonėmis, padidėja nuo 2 iki 8 kartų [196]. Manoma, kad apie 75 proc. CD sergančių asmenų mirčių atvejų yra KŠL pasekmė [197].

II tipo cukriniu diabetu sergantiems asmenims dažniausiai nustatoma hipertrigliceridemija, sumažėjusi DTL-C koncentracija ir MTL-C padidėjimas, vyraujant LMTL [198–199]. CD siejamas su aterogeninės dislipidemijos profiliu – šiems pacientams būdingas padidėjęs mažų tankių MTL ir mažų tankių DTL dalelių kiekis, trigliceridų prisotintos lipoproteinų liekanos ir padidėjusi apoB koncentracija [199]. Rutiniškai klinikinėje praktikoje naudojami tyrimai ne visada atspindi diabetinės dislipidemijos aterogeniškumą, nes šių pacientų MTL-C koncentracija gali būti normali. Šiuo atveju labiau rekomenduotinas ne-DTL-C koncentracijos vertinimas. Maždaug pusei sergančiųjų II tipo CD nustatomas TG koncentracijos padidėjimas ar DTL-C koncentracijos sumažėjimas [43]. Insulinas stimuliuoja DTL-C sintezę, todėl, esant gerai CD kontrolei, kartais nustatoma didesnė negu įprastai DTL-C koncentracija kraujyje. Manoma, kad insulino veikiamas DTL-C koncentracijos augimas neturi teigiamos įtakos ŠKL rizikai mažinti [33]. Palyginti su kitais lipidogramos parametrais, TG/DTL-C santykis geriausiai koreliuoja su rezistentiškumu insulinui, nepriklausomai nuo amžiaus, lyties, rūkymo, fizinio aktyvumo, KMI, liemens apimties. Šis santykis yra pigus ir greitai apskaičiuojamas rodiklis, siekiant anksti nustatyti insulinui rezistentiškus pacientus. Rezistencija insulinui yra nepriklausomas aterotrombozės rizikos veiksnys, skatinantis aterosklerozės vystymąsi dar prieš pasireiškiant CD [198]. Koregavus šių asmenų gyvenimo būdą ir mitybos įpročius, būtų galima reikšmingai sumažinti II tipo cukrinio diabeto atvejų skaičių [64, 193]. Atliktos perspektyviosios studijos parodė, kad maža DTL-C ir didelė TG

koncentracija yra nepriklausomi CD išsivystymo rizikos veiksniai [198–203].

Metabolinis sindromas, apibūdinamas kaip kardiometabolinių (pilvinis nutukimas, padidėjęs TG ir sumažėjęs DTL-C kiekis kraujyje, sutrikusi gliukozės tolerancija, padidėjęs kraujospūdis) rizikos veiksnių derinys, du kartus padidina ŠKL skaičių ir pusantrą karto padidina bendrąjį mirštamumą [43]. Šiam sindromui taip pat būdinga hiperinsulinemija, MTL vyravimas, hipofibrinolizė ir mikroalbuminurija [204]. Žmonėms, turintiems metabolinį sindromą, ŠKL rizika yra padidėjusi – Kuopio išeminės širdies ligos rizikos veiksnių tyrimo (angl. *Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study*) metu stebėtas tiek jo mirtingumo, tiek mirtingumo dėl ŠKL padidėjimas žmonėms, sergantiems metaboliniu sindromu [205].

1.7.5 Mityba ir alkoholio vartojimas

Nors subalansuotos mitybos svarba yra neabejojama, tinkama dieta širdies ir kraujagyslių sistemos sveikatai tebėra diskusijų klausimas [393]. Įrodyta, kad mityba siejasi su kitais ŠKL rizikos veiksniais, tokiais kaip dislipidemija, nutukimas, metabolinis sindromas ir hipertenzija [394]. EKD gairėse rekomenduojama vartoti mažiau sočiųjų riebalų rūgščių, keičiant jas polinesočiosiomis, daugiau daržovių, vaisių, riešutų, žuvies, kruopų, produktų, turinčių daug skaidulų, mažai cukraus [8]. Taip pat patariama riboti cholesterolio suvartojimą su maistu – asmenims, turintiems didelę ŠKL riziką, mokslinės studijos pataria riboti kiaušinių trynių vartojimą, nes vienas kiaušinio trynys, priklausomai nuo dydžio, turi apie 215–275 mg cholesterolio [395].

Ilgalaikis ir nesaikingas alkoholio vartojimas yra siejamas su kepenų steatoze, koronarine širdies liga ir kitomis lėtinėmis ligomis. Studijoje, kurioje analizuotas alkoholio suvartojimo, nutukimo ir dislipidemijos ryšys, buvo nustatyti šie dislipidemijos rizikos veiksniai: lytis, amžius, išsilavinimas, rūkymas, arterinė hipertenzija, per dieną suvartojamo alkoholio kiekis ir alkoholio vartojimo trukmė, taip pat KMI [206]. Remiantis atlikto tyrimo duomenimis, įrodyta, kad kasdienis alkoholio vartojimas yra hipertrigliceridemijos rizikos veiksnys [206].

1.8 Dislipidemija sergančiųjų patikra

2016 m. atnaujintose Europos kardiologų draugijos (EKD) ŠKL prevencijos rekomendacijose pabrėžiama, jog svarbiausia yra įvertinti bendrąją asmens ŠKL riziką, nes aterosklerozės vystymąsi lemia sudėtinis visų veiksnių poveikis [27]. Kada rekomenduojama atlikti lipidogramą ir įvertinti asmens ŠKL riziką pagal 2016 m. EKD dislipidemijų gydymo rekomendacijas, nurodyta 7 lentelėje. Europos rekomendacijose bendrajai ŠKL rizikai įvertinti siūloma lipidų profilio patikra >40 m. vyrams ir >50 m. moterims, 2008 m. JAV gairės nurodo rutininę vyrų, sulaukusių 35 m. ir vyresnių, bei moterų, sulaukusių 45 metų ir vyresnių, patikrą dėl lipidų apykaitos sutrikimų bei 20–35 m. vyrų ir 20–45 m. moterų lipidų profilio patikrinimą, jei asmenims nustatyta padidėjusi KŠL rizika [20]. EKD gairėse teigiama, kad lipidų profiliui įvertinti dar galėtų būti naudojama ne-DTL-C ar apoB koncentracija. Alternatyvūs tyrimai galėtų būti lipoproteino (a) koncentracija, apoB/apoA1 santykis ir ne-DTL-C/DTL-C santykis [8].

7 lentelė. 2016 m. Europos kardiologų draugijos rekomendacijos dislipidemijos patikrai ir širdies bei kraujagyslių ligų rizikai įvertinti [8, 27]

Kada reikia atlikti lipidogramą?
<ul style="list-style-type: none">• Diagnozuota širdies ir kraujagyslių liga ar stebimi klinikiniai jos požymiai.• Teigiama šeiminė ankstyvos širdies ir kraujagyslių ligos ar šeiminės dislipidemijos anamnezė, klinikiniai požymiai.• Smarkiai išreikšti individualūs rizikos veiksniai.• Esant būklėms, susijusioms su padidėjusia kardiovaskuline rizika (sergantiems I ar II tipo CD, lėtine inkstų liga, lėtinėmis autoimuninėmis uždegiminėmis ligomis (pvz., reumatoidiniu artritu, psoriaze), periferine arterijų liga, vyrams, kuriems pasireiškė erektilinė disfunkcija, moterims, kurioms nėštumo metu išsivystė diabetas ar arterinė hipertenzija, esant miego arterijų susiaurėjimui ar asmenims, gydomiems antiretrovirusine terapija).• Norint įvertinti bendrąją širdies ir kraujagyslių ligų riziką sveikiems asmenims: >40 m. vyrams ir >50 m. moterims, nesant žinomų kardiovaskulinių rizikos veiksnių. <p>Pacientų, sergančių širdies ir kraujagyslių ligomis ir dislipidemija stebėseną, lipidus mažinančio gydymo efektyvumo vertinimas.</p>

Kada reikėtų įvertinti bendrąją asmens kardiovaskulinę riziką?

- Išsamus kardiovaskulinės rizikos vertinimas rekomenduojamas asmenims, turintiems padidėjusią širdies ir kraujagyslių ligų riziką: esant šeiminei ankstyvos ŠKL anamnezei, šeiminei dislipidemijai, didiesiems ŠKL rizikos veiksniams (pvz., rūkymui, arterinei hipertenzijai, dislipidemijai, CD) ar sergant gretutinėmis ligomis, susijusiomis su didesne ŠKL rizika. (I rekomendacijų klasė)
- Rekomenduojama kartoti širdies ir kraujagyslių ligų rizikos įvertinimą kas penkerius metus ar dažniau (tiems, kuriems ateityje galėtų būti indikuotinas gydymas). (I rekomendacijų klasė)
- Bendras kardiovaskulinės rizikos įvertinimas gali būti svarstomas sveikiems vyrams >40 m. ir moterims >50 m. ar po menopauzės, nesant žinomų ŠKL rizikos veiksnių. (IIb rekomendacijų klasė)
- Bendrasis kardiovaskulinės rizikos įvertinimas nerekomenduojamas sveikiems vyrams <40 m. ir moterims <50 m., nesant ŠKL rizikos veiksnių. (III rekomendacijų klasė)

Santrumpos: ŠKL – širdies ir kraujagyslių ligos, CD – cukrinis diabetas.

Patikra turėtų būti atliekama tiek vyrams, tiek moterims. Veninio kraujo mėginys, norint užtikrinti neiškreiptą trigliceridų koncentracijos rezultatą, turėtų būti paimtas nevalgius bent 8 valandas. Patikra turėtų būti vykdoma pirminėje sveikatos priežiūros grandyje [20].

1.8.1 Pirminė prevencija ir rizikos įvertinimas sergant dislipidemija

Dauguma sveikatos priežiūros institucijų ir organizacijų kaip pirmą žingsnį, galintį sumažinti KŠL atvejų skaičių bendrojoje populiacijoje, rekomenduoja mitybos pokyčius. Visiems asmenims turėtų būti diegiami sveikos gyvensenos principai, siekiant užkirsti kelią cholesteroliui ir trigliceridų kiekiui kraujyje didėti [20]. Gydymo statiniais efektyvumas siejamas su kardiovaskuline rizika, ŠKL įvykių dažniu ir gydymu pasiekta cholesterolio koncentracija, bet ne su pradine cholesterolio koncentracija [20]. Trūksta įrodymų, pagrindžiančių statinų skyrimą kaip pirminės profilaktikos priemonę žmonėms, turintiems mažą kardiovaskulinę riziką (<0,6 proc. per metus), tačiau dauguma gairių rekomenduoja skirti statinus pirminės profilaktikos tikslu pacientams, sergantiems CD, ir kitiems padidėjusios ŠKL rizikos grupės asmenims [20].

Profilaktinės priemonės [8, 20, 27]:

- Gyvensenos pokyčiai gali padėti normalizuoti lipidų ir lipoproteinų koncentraciją kraujyje ir sumažinti kardiovaskulinę riziką.

- Paskatinti rūkančius pacientus mesti rūkyti.
- Kvalifikuoti dietologai gali padėti sudaryti lipidų kiekį mažinančią dietą.
- Pacientai turėtų atidžiai skaityti maisto prekių etiketes ir atkreipti dėmesį į sočiųjų riebalų bei transriebalų šaltinius.
- Skatinti pacientus vengti stipriai perdirbto maisto ir pusfabrikačių vartojimo.
- Mažinti suvartojamą saldinto maisto kiekį, nesvarbu, ar maistas saldinamas natūraliais, dirbtiniais, kaloringais, ar nekaloringais saldikliais.
- Norint sumažinti ŠKL riziką, rekomenduojamas fizinis aktyvumas. Nors fizinis aktyvumas neturi įtakos MTL-C kiekiui, tačiau gali sumažinti trigliceridų ir padidinti DTL-C koncentracijas.

1.8.2 Bendrasis širdies ir kraujagyslių ligų rizikos vertinimas

Dislipidemijų gydymo strategija priklauso nuo ŠKL rizikos. EKD patvirtintos dislipidemijų gydymo klinikinės praktikos gairės rekomenduoja sergančiųjų riziką įvertinti remiantis SCORE sistema, kuri asmenims nuo 40 m. amžiaus nurodo mirties nuo ŠKL suminę tikimybę per artimiausius 10 metų [8]. Sistema atskirai pritaikyta mažos ir didelės rizikos Europos regionams. Rizika įvertinama pagal standartizuotas lenteles, atsižvelgiant į lytį, amžių, rūkymą, bendrojo cholesterolio koncentraciją ir sistolinį kraujo spaudimą [20].

1.9 Sunkios šeiminės hipercholesterolemijos

1.9.1 Šeiminė mišrioji hiperlipidemija

Šeiminė mišrioji hiperlipidemija (ŠMH) yra dažna dislipidemijos forma (1:100). ŠMH pasireiškia padidėjusia MTL-C ir TG koncentracija. II tipo CD ir metabolinis sindromas sukelia panašių kraujo lipidų kiekio pokyčių. ŠMH yra kompleksinė liga – jos išraiška nulemta sąveikos tarp keleto specifinių genų ir aplinkos veiksnių. Ligos fenotipas gali būti įvairus net tos pačios šeimos asmenų. Įtarti ŠMH galima esant ankstyvos širdies ir kraujagyslių ligos atvejų šeimoje bei kraujyje nustačius apoB koncentraciją >1,2 mg/ml ir TG koncentraciją >1,5 mmol/l, tačiau klinikinėje praktikoje liga diagnozuojama labai retai. Šiuo metu vykdomi tyrimai, siekiantys nustatyti ligos genetinius žymenis, o tai palengvintų šios dažnos paveldimos dislipidemijos diagnostiką. ŠMH sąvoka yra svarbi vertinant kardiovaskulinę riziką, nes nurodo su šeimine anamneze susijusią padidėjusią ŠKL riziką,

ypač kartu esant padidėjusiai MTL-C ir TG koncentracijai. Asmenys, kurių tiek MTL-C, tiek TG koncentracija yra padidėjusi, turi didesnę absoliučiąją kardiovaskulinę riziką, palyginti su asmenimis, kuriems pasireiškia izoliuotas MTL-C padidėjimas. Gydytas statiniais abiejų grupių pacientams turi tokį patį ŠKL riziką mažinantį efektą [43].

1.9.2 Heterozigotinė šeiminės hipercholesterolemijos forma

ŠH yra dažna monogeninė dislipidemija, sukelta MTL receptorių, apoB genų funkcijos praradimo (*loss-of-function*) mutacijų ar proproteinio konvertazės subtilizino / 9 tipo keksino (PCSK9) geno funkcijos įgijimo (*gain-of-function*) mutacijų. Jai būdinga ankstyva ŠKL dėl ilgalaikio, visą gyvenimą trunkančio MTL-C kiekio padidėjimo kraujyje [8]. Atrasta daugiau kaip 1 000 skirtingų MTL receptorių geno mutacijų, kurios sukelia 95 proc. visų ŠH atvejų [207]. Dėl šių mutacijų MTL receptorių funkcija gali sutrikti tiek iš dalies, tiek visiškai. Visiškas receptorių funkcijos praradimas yra siejamas su sunkesne ligos forma. 4–5 proc. ŠH atvejų yra susiję su apoB geno mutacijomis, sukeliančiomis prisijungimo prie MTL receptorių sutrikimą. Apie 1 proc. ligos atvejų yra sukelti PCSK9 geno mutacijų, aktyvinančių MTL receptorių katabolizmą [8]. Anksčiau buvo manoma, kad HeŠH dažnis bendrojoje populiacijoje yra 1:500, tačiau pastaruoju metu atliktų tyrimų duomenimis, matyti, kad ligos dažnis kai kuriose populiacijose yra 1:137, o bendrojoje populiacijoje tikėtinas dažnis svyruoja nuo 1:200 iki 1:250. Tik maža dalis sergančiųjų yra identifikuoti ir tinkamai gydomi. Asmenims, kuriems nustatyta neabejotina ar tikėtina HeŠH diagnozė, KŠL rizika yra padidėjusi mažiausiai 10 kartų [43]. Nustačius MTL-C koncentraciją >5 mmol/l, reikalingas detalesnis ištyrimas dėl galimos ŠH, o, esant ankstyvos ŠKL atvejų šeimoje, ŠH reiktų įtarti net ir esant mažesnei MTL-C koncentracijai [27].

ŠH diagnozei nustatyti yra sukurta keletas skirtingų diagnostinių sistemų. Dažniausiai naudojami Olandų lipidų klinikos kriterijai (angl. *Dutch Lipid Clinic Network Criteria*) (8 lentelė), rečiau – Saimono Brūmo (angl. *Simon Broom*) registro ir PSO kriterijai. HeŠH diagnozė nustatoma remiantis hipercholesterolemijos ar ankstyvos KŠL atvejais šeimoje bei paciento klinikinio ištyrimo duomenimis. Diagnozė gali būti patvirtinama genetiniu tyrimu, tačiau genų mutacijos nustatomos tik 60–70 proc. asmenų, kuriems pagal klinikinius kriterijus diagnozuota neabejotina ar tikėtina HeŠH. Tai reiškia, kad dalis ŠH atvejų yra poligeninės kilmės arba sukelti dar neidentifikuotų genų mutacijų [33].

8 lentelė. Olandų lipidų klinikos kriterijai [208]

Kriterijai	Balai
Pirmos eilės giminaitis, kuriam ŠKL pasireiškė ankstyvame amžiuje*	1
Pirmos eilės giminaitis, kurio MTL-C koncentracija >95-os procentilės	1
Pirmos eilės giminaitis, kuriam stebima sausgyslių ksantoma ar ragenos žiedas (<i>arcus cornealis</i>)	2
Biologinis vaikas (<18 metų), kurio MTL-C koncentracija >95-os procentilės	2
Pacientas susirgo koronarine širdies liga ankstyvame amžiuje*	2
Pacientas susirgo smegenų ar periferinių kraujagyslių liga ankstyvame amžiuje*	1
Pacientui stebima sausgyslių ksantoma	6
Pacientui nustatytas ragenos žiedas (<i>arcus cornealis</i>) iki 45 m. amžiaus	4
MTL-C >8,5 mmol/l	8
MTL-C 6,5–8,4 mmol/l	5
MTL-C 5,0–6,4 mmol/l	3
MTL-C 4,0–4,9 mmol/l	1
Nustatyta genetinė mutacija	8
Neabejotina ŠH, kai balų suma	>8
Tikėtina ŠH, kai balų suma	6–8
Neatmetama ŠH, kai balų suma	3–5

*Vyrams iki 55 m., moterims iki 60 m. amžiaus

Santrumpos: ŠKL – širdies ir kraujagyslių ligos, MTL-C – mažo tankio lipoproteinų cholesterolis, ŠH – šeiminė hipercholesterolemija.

1.9.3 Homozigotinė šeiminės hipercholesterolemijos forma

Homozigotinė ŠH forma (HoŠH) yra reta gyvybei grėsminga liga. Kliniškai HoŠH pasireiškia ankstyva ir greit progresuojančia širdies ir kraujagyslių liga, B-Ch koncentracija >13 mmol/l, aiškiai kūne stebimomis ksantomomis. Daugumai pacientų KŠL ir aortos stenozė išsivysto dar paauglystėje ir jie retai sulaukia 30 m. amžiaus. Manoma, kad HoŠH dažnis yra nuo 1:160 000 iki 1:300 000. Būtinai vaikų, sergančių šia liga, ankstyvas identifikavimas ir siuntimas į specializuotas klinikas bei šeimų pakopinis tikrinimas (cascade screening). Sergantieji HoŠH turi būti gydomi cholesterolio kiekį mažinančiais vaistais ir, jei įmanoma, lipoproteinų aferezėmis [43]. Pacientams, sergantiems homozigotine ŠH forma, aterosklerozinės ŠKL išsivystymo ankstyvame amžiuje tikimybė ypač didelė, todėl agresyvus šių asmenų gydymas turėtų būti pradėtas kiek įmanoma anksčiau [8]. Heterozigotinės ir homozigotinės ŠH formų lyginamoji analizė pateikta 9 lentelėje.

9 lentelė. Heterozigotinės ir homozigotinės šeiminės hipercholesterolemijos formų klinikinių požymių palyginimas [209]

Heterozigotinės ir homozigotinės ŠH formų klinikinių požymių palyginimas			
	Heterozigotinė ŠH	Homozigotinė ŠH	Komentaras
Šeiminė anamnezė	Hipercholesterolemijos ir ankstyvos vainikinių arterijų ligos anamnezė vienoje šeimos pusėje	Hipercholesterolemijos ir ankstyvos vainikinių arterijų ligos anamnezė abiejose šeimos pusėse	Homozigotinei ŠH būdinga kraujomaiša
MTL cholesterolis	4,9–11,7 mmol/l	9,0–25,9 mmol/l	Gali būti įvairus abiejų formų metu
Vainikinių arterijų liga (negydant)	Ankstyva: pasireiškia 40–50 m. vyrams, iki 60 m. moterims	Ankstyva: pasireiškia pirmu ar antru gyvenimo dešimtmečiu	Amžius, kada liga pasireiškia, priklauso ir nuo rizikos veiksnių
Aortos stenozė	Retai	Dažnai	Gali būti stebima gydomiems homozigotams, nors vainikinių arterijų liga ir nėra išreikšta
Artritas	~10 proc.	>50 proc.	Priežastis nėra aiški
Sausgyslių ksantomos	50 proc.	100 proc.	Heterozigotams dažniausiai pažeidžiama Achilo sausgyslė; homozigotams gali būti pažeistos ir kitos sausgyslės
Mazginės ksantomos	Retai	Dažnai	
Linijinės ksantomos	Retai	Dažniau	
<i>Arcus cornealis</i>	>50 proc.	100 proc.	
Ksanteliazmos	Retai	Retai	Pasireiškia dažniau negu bendrojoje populiacijoje

Santrumpos: ŠH – šeiminė hipercholesterolemija, MTL cholesterolis – mažo tankio lipoproteinų cholesterolis.

1.9.4 Šeiminių hipercholesterolemijų patikra

Efektyviausias būdas nustatyti naujus ligos atvejus – pakopinė identifikuoto probando šeimos narių patikra. ŠH patikros strategijos nurodytos 10 lentelėje. Pakopinė patikra geriausiai atliekama lipidų klinikose. Tiriant daugumą šeimų, ligos atvejai nustatomi remiantis B-Ch ir MTL-C nustatymu, tačiau, jei yra identifikuota mutacija, rekomenduojamas genetinis tyrimas, nes kartais B-Ch koncentracija gali nesiekti diagnostinių kriterijų ribos [33].

10 lentelė. Šeiminės hipercholesterolemijos patikros strategijos [209]

Šeiminės hipercholesterolemijos patikros strategijos	
Metodas	Komentaras
Bendrosios populiacijos patikra	Rekomenduojama 9–11 m. amžiaus vaikams JAV. Galimai ekonomiškai neefektyvi.
Antrinė patikra	Patikra, rekomenduojama žmonėms pagal šeiminės širdies ir kraujagyslių ligų ar dislipidemijos anamnezę bei žmonėms, turintiems rizikos veiksnių (arterinę hipertenziją, cukrinį diabetą).
Pakopinė šeimos patikra	Probando artimų šeimos narių patikra. Ekonomiškai naudingiausias metodas, tačiau reikalinga probando identifikacija.
Pakopinė patikra, remiantis lipidograma	Sergančių šeimine hipercholesterolemija ir nesergančių šeimine hipercholesterolemija vaikų lipidogramų palyginimas. Derinama su pakopine šeimos patikra.
Pakopinė patikra, remiantis genetiniais tyrimais	Molekuliniai DNR tyrimai efektyvūs tuo atveju, kai žinoma mutacija šeimoje. Reikalinga specializuota laboratorija. Būtinai tam tikras probandų skaičius.
Atvirkštinė pakopinė patikra	Nustačius šeiminės hipercholesterolemijos diagnozę vaikams, tiriami jų tėvai.

Nustačius diagnozę, cholesterolio kiekį mažinantis gydymas turėtų būti skirtas kiek įmanoma anksčiau, pradėdamas nuo intensyvaus gydymo statiniais, dažnai kartu su ezetimibu. Tikslinė MTL-C koncentracija – $<2,6$ mmol/l arba $<1,8$ mmol/l, jei yra nustatyta širdies ir kraujagyslių liga [8]. Netaikant gydymo, HeŠH sergantiems vyrams ir moterims KŠL išsivysto atitinkamai iki 55 m. ir 60 m. amžiaus. Laiku diagnozavus ligą ir pradėjus tinkamą gydymą, KŠL rizika gali drastiškai sumažėti, o, kelių atliktų tyrimų duomenimis, tikėtina ir normali gyvenimo trukmė [33].

Probandai identifikuojami remiantis šiais kriterijais:

- B-Ch koncentracija kraujyje ≥ 8 mmol/l suaugusiems asmenims;
- ankstyva KŠL tiriamam asmeniui ar jo šeimos nariui;
- sausgyslių ksantomos tiriamam asmeniui ar jo šeimos nariui;
- ankstyvame amžiuje šeimos narį ištikusi staigi mirtis.

Probando identifikavimo galimybės nurodytos 11 lentelėje. Aterosklerozės vertinimo metodai ŠH sergantiems pacientams apibendrinti 12 lentelėje.

11 lentelė. *Probando identifikavimo galimybės [209]*

Probando identifikavimo galimybės	
1.	Šeimos medicina (pacientai, neturintys nusiskundimų).
2.	Pediatrija (sunki dislipidemija, šeiminė anamnezė).
3.	Kardiologija (po ūmaus koronarinio sindromo, diagnozavus miokardo infarkto komplikacijas).
4.	Širdies chirurgija (pacientai, kuriems atliekama aortokoronarinių jungčių suformavimo operacija).
5.	Kraujagyslių chirurgija (diagnozavus protarpinį šlubavimą).
6.	Neurologija (po smegenų infarkto, po praeinančio smegenų išemijos priepuolio).
7.	Ortopedija-traumatologija (diagnozavus sausgyslių ksantomas).
8.	Oftalmologija (diagnozavus vokų ksanteliazmas).

12 lentelė. *Aterosklerozės vertinimo metodai šeimine hipercholesterolemija sergantiems pacientams [209]*

Aterosklerozės vertinimo metodai, naudojami pacientams, sergantiems šeimine hipercholesterolemija	
Metodas	Komentaras
Kulkšnies ir žasto indeksas	Dėl periferinių arterijų ligos
Miego arterijų echoskopija	Apskaičiuojamas intimos ir medijos storis; ieškoma plokštelių, kurios yra reikšmingesnės negu tik padidėjęs intimos ir medijos storis
Kompiuterinė tomografija (kalcio indeksas)	Labai didelė neigiama prognostinė reikšmė; esant teigiamam tyrimui, reikalingas tolesnis ištyrimas

Branduoliniai tyrimai (miokardo perfuzija)	Vertinama nebylioji išemija
Širdies echoskopija (su krūviu)	Aortos vožtuvo ir aortos šaknies (nebyliosios išemijos įvertinimas)
Elektrokardiograma (su krūviu)	Mažiau jautrus ir specifiškas tyrimas, palyginti su branduoliniais tyrimais ir širdies echoskopija
Magnetinio rezonanso angiografija	Reikšmė nenustatyta; bloga vainikinių arterijų raiška
Vainikinių arterijų angiografija	Auksinis standartas diagnozuojant vainikinių arterijų ligą

1.10 Sunkia hipercholesterolemija sergančiųjų ištyrimas

1.10.1 Klinikinis objektyvus ištyrimas

Įprastai pacientai ilgą laiką nejaučia jokių simptomų, o diagnozė nustatoma atsitiktinių ar rutininių tyrimų metu. Esant ypač didelei cholesterolio koncentracijai, būdingos cholesterolio sankaupos įvairiose organizmo vietose, todėl per apžiūrą reikėtų atkreipti dėmesį į paciento sausgysles, odą, akis. Gali būti pastebima sausgyslių ksantomų – dažniausiai Achilo, taip pat kelio, alkūnės, plaštakų srityje [210]. Ksantomos gali būti čiuopiamos palpacijos metu kaip sausgyslės sustandėjimas ar mazgas – svarbu diferencijuoti su sausgyslės randėjimu dėl buvusios traumos [31]. Nors sausgyslių ksantomos yra patognominis ŠH simptomas, jos aptinkamos mažiau negu pusei pacientų, sergančių ŠH [211]. Kiti objektyvūs radiniai šiai ligai nėra specifiški [212].

Ksanteliazmos (lipidų sankaupos aplink akis) gali būti randamos tiek pacientams, kuriems cholesterolio koncentracija yra padidėjusi, tiek asmenims, kurių cholesterolio koncentracija yra normali. Papulinės ksantomos, kurių dažniausiai atsiranda ant sėdmenų ir nugaros bei tinklainės, lipemija yra sunkios hipertrigliceridemijos simptomai. Oranžinės delnų raukšlės gali būti stebimos III tipo hiperlipoproteinemija sergantiems žmonėms. *Arcus cornealis* (lipidų sankaupos ragenoje) dažnai pasireiškia sergant šeimine hipercholesterolemija [210]. Ragenos drumstumas, su tonzilių hipertrofija bei splenomegalija ir be jų, taip pat stebimas Tanžero ir žuvies akies (angl. *Fish-eye disease*) ligų metu [20]. Odoje stebima gelta gali

reikšti cholestazę, kurios viena iš priežasčių – padidėjusi cholesterolio koncentracija kraujyje [20].

Tiriant sunkia hipercholesterolemija sergantį pacientą, reikia išmatuoti ūgį ir svorį (apskaičiuoti KMI), liemens apimtį, liemens ir klubų santykį bei arterinį kraujo spaudimą. Riebalų pasiskirstymo įvertinimas būtinas, nes dalinė lipodistrofija įprastai susijusi su ryškia dislipidemija [210].

1.10.2 Genetinis ištyrimas

Būtina apsvarstyti dislipidemijos paveldimumo tikimybę ir, jai esant, konsultuoti tiek pacientus, tiek jų šeimos narius [20]. Pacientai, kuriems nustatyta sunki hipercholesterolemija, gali sirgti genetinėmis ligomis, tokiomis kaip ŠH, poligeninė hipercholesterolemija (PH) ar šeiminei kombinuota hiperlipidemija (ŠKH) [10]. ŠH atvejais genetinis ištyrimas svarbus šeimos patikrai, diagnozei patvirtinti, esant ribinei MTL-C koncentracijai, ir tinkamiausiam gydymui parinkti. Apie 20–40 proc. pacientų, kuriems kliniškai nustatoma neabejotinos ar galimos ŠH diagnozė, mutacijos nėra identifikuojamos ir tai nepaneigia ŠH diagnozės [213].

Keletas genų yra siejami su ŠKL išsivystymu, tačiau šiuo metu genotipavimas nėra rekomenduojamas rizikai vertinti, nes išaiškinti su ŠKL rizika siejami lokusai yra tik maža visos ŠKL rizikos dalis. ApoE genotipavimas naudojamas disbetalipoproteinemijos diagnostikoje ir indikuotinas įtariant sunkią kombinuotą hiperlipidemiją [33].

1.10.3 Vainikinių arterijų kalcio indekso įvertinimas

Vainikinių arterijų kalcio indeksas (VAKI) nustatomas daugiasluoksnės kompiuterinės tomografijos (KT) tyrimo būdu. Kalcifikacija parodo vėlyvos stadijos subklinikinę aterosklerozę vainikinėse arterijose. VAKI nenurodo aterosklerotinės plokštelės stabilumo. VAKI ≥ 300 Agatstono vienetų arba ≥ 75 procentilės pagal amžių, lytį ir rasę yra siejamas su padidėjusia ŠKL rizika [214]. VAKI, kurio dydis yra 0 Agatstono vienetų, beveik 100 proc. paneigia kliniškai reikšmingos stenozės egzistavimą [215]. Perspektyvieji tyrimai parodė, kad VAKI glaudžiai koreliuoja su vainikinių arterijų ateroskleroze, o Agatstono dydis yra nepriklausomas KŠL rizikos veiksnys [216]. VAKI turėtų būti vertinamas asmenims, kuriems nustatyta ŠKL rizika pagal SCORE yra apie 5–10 proc. [217].

1.10.4 Ultragarsiniai tyrimai

Dislipidemija yra sisteminė liga, pažeidžianti įvairias organizmo sistemas, tad ekstravaskulinių organų – sausgyslių, fascijų, odos, kepenų – tyrimai gali būti naudingi tiriant pacientus, kuriems nustatyta ŠH [32, 218–221].

1.10.4.1 Achilo ir riešo sausgyslių ultragarsinis tyrimas

Sausgyslės yra dažniausias hipercholesterolemijos taikynys po širdies ir kraujagyslių sistemai priklausančių organų [32, 220, 222]. Dažniausiai pažeidžiama Achilo sausgyslė [223, 224]. Cholesterolis atsideda ant sausgyslių, sudarydamas baltos spalvos mazgelius – ksantomas [32, 223, 225]. Šie mazgeliai taip pat lemia lokalų sausgyslių sustorėjimą [226–227]. Susiformavusios ksantomos nurodo ilgalaikį hipercholesterolemijos poveikį sausgyslėms [228–230]. Manoma, kad sausgyslių ksantomos ir aterosklerozė vystosi dėl tų pačių patofiziologinių mechanizmų.

Tyrimų duomenimis, ksantomos yra susijusios su ankstyvosios ŠKL rizika [32, 231]. Pacientams, kuriems genetiškai patvirtinta ŠH diagnozė ir sausgyslių ksantomos, ŠKL yra nustatoma tris kartus dažniau negu ŠH pacientams, neturintiems ksantomų [229–230]. Sausgyslių ksantomos nurodo galimą genetinį lipidų metabolizmo defektą ir didesnę kardiovaskulinę riziką [32, 229–230].

1.10.4.2 Vidaus organų ultragarsinis tyrimas

Vidaus organų ultragarsinio tyrimo metu pacientams, sergantiems ŠH, gali būti aptinkama pilvinės aortos aterosklerotinių pažeidimų, kepenų ar kasos suriebėjimas, akmenų tulžies pūslėje [232–233]. Pilvinės aortos kalcifikacija laikoma aterosklerozės žymeniu ir yra siejama su padidėjusia kardiovaskuline rizika [233]. Šis rodiklis susijęs su kitais ŠKL rizikos veiksniais: amžiumi, fiziniu aktyvumu ir dislipidemija [233–234].

Hipercholesterolemija, kaip ir perteklinis trigliceridų kaupimasis, gali sukelti kepenų suriebėjimą [235]. Gerai ištyrinėta kepenų suriebėjimo patogenezė, kai dėl trigliceridų kaupimosi hepatocitų viduje vystosi kepenų steatozė, dažniausiai siejama su nutukimu ir atsparumu insulinui [236]. Kepenys tampa jautresnės tolesniam pažeidimui – dėl padidėjusios lipidų peroksidacijos organizmą veikia oksidacinis stresas, progresuoja uždegiminiai, fibroziniai procesai ir mitochondrijų disfunkcija [237].

Cholesterolis gali kauptis tiek kraujagyslėse, tiek kepenyse, tad dėl cholesterolio pertekliaus išsivysčiusią kepenų steatozę greičiausiai lydės aterosklerotiniai arterijų pakitimai [238]. Kepenų ir kasos suriebėjimas yra dažnas pacientams, turintiems metabolinį sindromą [239]. Mokslinių tyrimų duomenimis, pacientai, esant kepenų steatozei, turi padidėjusią ŠKL riziką, nes minėtos ligos turi tuos pačius rizikos veiksnius [240]. Kepenų suriebėjimo atveju dažniau randama aterosklerotinių plokštelių miego arterijose ir padidėjęs VAKI [240–241].

Mokslinėje literatūroje nurodoma, kad izoliuota hipercholesterolemija dažniau sukelia kepenų steatozę, o kasos suriebėjimo patogenezėje svarbu tiek padidėjęs cholesterolio, tiek trigliceridų kiekis, tad kasos pakitimai dažniau siejami su mišriąja hiperlipidemija [242]. Nors pacientai su tulžies pūslės akmenlige nėra rutiniškai tiriami dėl lipidų metabolizmo sutrikimų, apie pusę šių pacientų serga dislipidemija [243]. Įrodyta, kad pacientai, turintys akmenų tulžies pūslėje, turi padidėjusią ŠKL išsivystymo riziką [243].

1.10.4.3 Miego arterijų ultragarsinis tyrimas

Populiacinių tyrimų duomenimis, aterosklerozinio pažeidimo dydis vienoje arterijų grupėje koreliuoja su kitų arterijų pažeidimu. Miego arterijų echoskopijos metu rizika vertinama nustatant intimos ir medijos storį (IMS) bei aterosklerozinių plokštelių egzistavimą. IMS parodo ne tik ankstyvą aterosklerozę, bet ir lygiųjų raumenų hipertrofiją ir hiperplaziją. IMS >0,9 mm yra vertinamas kaip patologinis, o, jam didėjant, laipsniškai didėja ir ŠKL rizika [97]. Miego arterijų IMS yra nepriklausomas ŠKL prognostinis žymuo, tačiau prognostinė šio rodiklio reikšmė moterims nustatyta didesnė negu vyrams. Rutininis IMS įvertinimas, siekiant detaliau įvertinti riziką, nėra rekomenduojamas. Atliekant miego arterijų echoskopiją, aterosklerozinė plokštelė yra apibrėžiama kaip židininis arterijos sienelės sustorėjimas, iškilęs bent 50 proc. virš nepažeistos sienelės, arba židiny, išsikišantis į arterijos spindį, kurio IMS yra $\geq 1,5$ mm. Tyrimo metu įvertinamas plokštelių skaičius, dydis, paviršiaus netolygumas ir echotankis. Kai kuriais atvejais miego arterijose esančių plokštelių vertinimas gali būti naudojamas ŠKL rizikai modifikuoti [97].

1.10.5 Arterijų standumo įvertinimas

Pastaruoju metu funkciniai arterijų tyrimai vis plačiau akcentuojami dėl jų taikymo pacientų ŠKL rizikai vertinti. Arterijų standumui matuoti dažniausiai naudojami neinvaziniai metodai, paremti pulsinės bangos kreivės ir plitimo greičio analize [244]. Arterijų standėjimas yra kraujagyslių senėjimo procesas, jis susijęs su kraujagyslės sienelės pažeidimu ir arterinės hipertenzijos, KŠL, insulto, širdies nepakankamumo ir prieširdžių virpėjimo rizika [244]. Arterijų standėjimas laikomas nepriklausomu ŠKL rizikos veiksniu [245]. Ryškiausi kraujagyslių pokyčiai stebimi centrinėse arterijose (aortos krūtininėje dalyje, miego arterijoje), mažiau pažeidžiamos periferinės kraujagyslės (*a. femoralis*, *a. radialis*). Arterijų standumas nustatomas vertinant aortos pulsinės bangos greitį (PBG, angl. *Pulse Wave Velocity*, *PWV*) ir augmentacijos indeksą (Aix). Aortos pulsinės bangos greitis matuojamas tarp dviejų regionų, o „aukso standartu“ laikoma miego arterijų-femoralinių arterijų PBG. Naudojamas ir nuo kraujospūdžio nepriklausomas arterijų standumo žymuo – širdies ir kulkšnies indeksas (CAVI), kuris apskaičiuojamas matuojant PBG, jį adaptavus pagal standumo indeksą β . Lietuvoje atlikti metaboliniu sindromu sergančių pacientų arterijų standumo tyrimai parodė, kad padidėjęs CAVI buvo susijęs su didesne B-Ch ir MTL-C koncentracija, mažesne DTL-C koncentracija ir padidėjusiu gliukozės kiekiu kraujyje, taip pat siejosi su didesniu širdies ir kraujagyslių ligų pasireiškimo dažniu, tad CAVI galėtų būti vertinamas kaip ŠKL rizikos žymuo [392]. Europos aterosklerozės draugijos (EAD, angl. *EAS*) darbo grupė nerekomenduoja sistemingo arterijų standumo vertinimo visų asmenų rizikai patikslinti, tačiau siūlo atsižvelgti į šį rodiklį esant abejotinam rizikos laipsniui [97].

1.10.6 Echokardiografinis įvertinimas

Diagnozuojant kairiojo skilvelio hipertrofiją, echokardiografija yra jautresnis tyrimas negu elektrokardiografija – echokardiografijos metu tiksliai įvertinama kairiojo skilvelio masė ir geometrija. Sergantiesiems ŠH nustatyta didesnė aortos vožtuvo (AoV) kalcifikacijos rizika. Homozigotams AoV kalcifikacijos dažnis siekia 100 proc. ir dažniausiai yra kliniškai reikšmingas bei reikalauja chirurginio gydymo, o heterozigotams būdingesnė subklinikinė AoV kalcifikacijos forma [246]. Trūksta įrodymų, kad echokardiografija padėtų tiksliau įvertinti ŠKL riziką, todėl tyrimas šiuo tikslu nėra rekomenduojamas [97].

1.10.7 Kūno sudėties analizė

Pagal 2016 m. EKD širdies ir kraujagyslių ligų prevencijos rekomendacijas, vertinant bendrąją asmens ŠKL riziką, svarbu atsižvelgti į nutukimą (pagal KMI) ir centrinio tipo nutukimą (pagal liemens apimtį ar liemens ir klubų santykį), nes tai yra ŠKL rizikos laipsnį modifikuojantys veiksniai [27]. KMI – dažniausiai naudojamas antropometrinis parametras nutukimui įvertinti tiek klinikinėje praktikoje, tiek epidemiologiniuose tyrimuose [247]. Pilviniam nutukimui įvertinti dažniausiai naudojami antropometriniai rodikliai: liemens apimtis bei liemens ir klubų santykis (LKS). Įrodyta, jog pilvinio nutukimo rodikliai geriau koreliuoja su lipidogramos rodiklių pakitimais negu KMI, nes žmonės, kurių KMI didelis, nebūtinai turi centrinio tipo nutukimą [248].

Mokslinėje literatūroje nurodoma, kad nutukimą diagnozuoti objektyviau galima ištyrus kūno sudėtį – pasyviosios (riebalinis audinys) ir aktyviosios (kaulai, raumenys, vidaus organai) masės santykį [249]. Kūno masės padidėjimas gali būti susijęs tiek su riebalų, tiek su raumenų ar skysčių kaupimusi organizme, o tai turi visai kitas pasekmes negu riebalų perteklius [20]. Kūno riebalų masės nustatymas galėtų būti naudingas, norint tiksliau įvertinti asmens kardiovaskulinę riziką [250].

Nuo 10-ojo dešimtmečio kūno sudėčiai nustatyti plačiai naudojama bioelektrinio impedanso analizė (BIA) – neinvazinis tyrimo metodas, paremtas skirtinga audinių elektrine varža [251]. BIA dažniausiai naudojama norint nustatyti asmens procentinę kūno riebalų masę (PRI). Kitų kūno sudėties analizės komponentų nustatymo reikšmė išsamiau tirta ir taikoma klinikinėje praktikoje tik specifinėse pacientų grupėse – dializuojamų pacientų mitybos nepakankamumui vertinti, onkologiniams pacientams stebėti ir kepenų transplantacijos srityje [252, 253]. Kai kurių autorių duomenimis, per dešimt metų (pagal SCORE) PRI įvertinimas buvo labiau susijęs su mirties nuo ŠKL rizika negu kiti, tradiciškai naudojami antropometriniai parametrai: KMI, liemens apimtis, LKS [250].

1.11 Dislipidemijos gydymas

1.11.1 Nemedikamentinis dislipidemijų gydymas

Siekiant sumažinti B-Ch ir MTL-C kiekį, reikšminga gydymo dalis yra gyvenosenos korekcija [33]. Specifinė dieta, priklausanti nuo dislipidemijos tipo, yra pirmas žingsnis, sudarantis bet kurios gydymo

programos pamatą. Pradedant medikamentinį gydymą, turėtų būti įvertintas atsakas į mitybos pokyčius net ir tiems pacientams, kuriems stebima aiški genetinė ligos predispozicija [20]. Siekiant MTL-C kiekio korekcijos, EKD gairės rekomenduoja palaikyti normalią kūno masę, mažinti sočiųjų riebalų ir transriebalų suvartojimą ir savo dietoje padidinti maistinių skaidulų kiekį [33]. Siekiant normalios trigliceridų koncentracijos kraujyje, rekomenduojama palaikyti normalią kūno masę, mažinti suvartojamo alkoholio kiekį, didinti fizinį aktyvumą, mažinti suvartojamų angliavandenių kiekį ir skatinti omega-3 riebalų rūgščių vartojimą [33]. Gyvensenos korekcija yra sėkmingo ilgalaikio gydymo pagrindas. Antilipidiniai medikamentai turėtų būti skiriami tiems pacientams, kuriems vien tik gyvensenos korekcija yra nepakankamai efektyvus gydymo būdas [20].

A. M. Dattilo ir bendraautorių metaanalizė atskleidė, kad kūno masės sumažėjimas 1 kg lėmė bendrojo cholesterolio ir MTL cholesterolio sumažėjimą (atitinkamai 0,05 mmol/l ir 0,02 mmol/l) bei DTL cholesterolio koncentracijos padidėjimą 0,009 mmol/l [254].

Kūno masės mažinimas skatina jautrumą insulinui, todėl kartu mažėja ir TG koncentracija, o fizinis aktyvumas hipotriglicerideminį efektą sustiprina dar labiau. Fizinis aktyvumas ryškaus poveikio MTL-C koncentracijai neturi, tačiau veikia kitus rizikos veiksnius, todėl yra svarbus ŠKL rizikai mažinti. Nesaikingas alkoholio vartojimas sukelia TG kiekio padidėjimą, o žmonėms, sergantiems hipertrigliceridemija, net ir mažas alkoholio kiekis gali didinti TG koncentraciją. Siekiant ilgam užtikrinti normalią kūno masę, dislipidemija sergantiems pacientams siūloma ne tik sumažinti suvartojamų kalorijų kiekį, bet ir palaikyti reguliarių vidutinio intensyvumo fizinį aktyvumą (bent 30 min. kiekvieną dieną). Mažo alkoholio kiekio vartojimas (iki 20 g per dieną vyrams ir iki 10 g per dieną moterims) yra priimtinas, tačiau tik tuo atveju, jei TG koncentracija nėra padidėjusi. Rūkymo metimas turi neabejotiną teigiamą efektą bendrajai kardiovaskulinei rizikai, kartu ir DTL-C koncentracijai kraujyje, tačiau metančiuosius rūkyti reikėtų stebėti dėl galimo kūno masės didėjimo [33].

1.11.2 Medikamentinis dislipidemijų gydymas

Dislipidemijos gydymo tikslas – sumažinti aterosklerozės bei širdies ir kraujagyslių ligų išsivystymo riziką, o, esant smarkiai padidėjusiai trigliceridų koncentracijai, – sumažinti pankreatito riziką [20]. Prieš pradedant gydymą, svarbu atmesti antrines dislipidemijų priežastis [20, 202]. Pacientai, kuriems būtų naudingas antilipidinis gydymas, atrenkami įvertinus

lipidogramos parametrus ir surinkus nuoseklią anamnezę. Anamnezė būtina norint išsiaiškinti rizikos veiksnius, kuriems esant naudinga skirti gydymą net ir tada, kai kraujo lipidų koncentracija nėra padidėjusi [47]. MTL-C koncentracijos atsakas į gydymą vaistais ar gyvenosenos pokyčius skirtingiems asmenims yra nevienodas. ŠKL rizikos mažinimas turėtų būti individualizuotas – šiam uždaviniui įgyvendinti pasitelkiamas gydymo tikslų nustatymas, kuris taip pat pagerina paciento ir gydytojo komunikaciją. Efektyvus ir gerai toleruojamas antilipidinis gydymas priklauso nuo tikslinių kraujo lipidų koncentracijų, kurios nustatomos atsižvelgiant į individualią paciento kardiovaskulinę riziką [47].

EKD gairėse rekomenduojamos tikslinės MTL-C koncentracijos [8]:

- labai didelės rizikos pacientams rekomenduojama tikslinė MTL-C koncentracija $<1,8$ mmol/l arba rekomenduojama MTL-C koncentraciją sumažinti 50 proc., jei prieš gydymą ji yra 1,8–3,5 mmol/l;
- didelės rizikos pacientams rekomenduojama tikslinė MTL-C koncentracija $<2,6$ mmol/l arba rekomenduojama MTL-C koncentraciją sumažinti 50 proc., jei prieš gydymą ji yra 2,6–5,2 mmol/l;
- vidutinės rizikos pacientams siekiama MTL-C koncentracija yra $<3,0$ mmol/l;
- labai didelės rizikos grupės pacientams ne-DTL-C $<2,6$ mmol/l, didelės rizikos grupės pacientams ne-DTL-C $<3,4$ mmol/l. Tikslinė ne-DTL-C koncentracija turėtų būti 0,8 mmol/l didesnė negu MTL-C tikslinė koncentracija;
- labai didelės rizikos grupės pacientams apoB $<1,56$ μ mol/l, didelės rizikos grupės pacientams apoB $<1,95$ μ mol/l.;
- rekomendacijose nėra nustatytų tikslinių DTL-C ir TG koncentracijų.

Medikamentai, pasižymintys MTL-C koncentraciją mažinančiu poveikiu, yra statinai, cholesterolio absorbcijos inhibitoriai (pvz., ezitimibas), nikotino rūgštis, tulžies rūgščių sekvestrantai. Pirmojo pasirinkimo vaistai yra 3-hidroksi-3-metilglutaril kofermento A (HMG-KoA) reduktazės inhibitoriai statinai, kurie skiriami didžiausiomis rekomenduojamomis ar didžiausiomis toleruojamomis dozėmis [8]. Remiantis tyrimų duomenimis, statinų vartojimas siejamas su bendrojo mirtingumo sumažėjimu, su mažesniu mirtinų ir nemirtinų ŠKL atvejų skaičiumi, mažesniu, palyginti su placebo, revaskuliarizacijos poreikiu [20, 255].

Statinai, mažindami MTL-C kiekį kraujyje, mažina sergamumą širdies ir kraujagyslių ligomis bei mirštamumą nuo šių ligų, taip pat ir vainikinių arterijų intervencijų kiekį – jie naudingi pacientų, kuriems nustatyta didelė kardiovaskulinė rizika, tiek antrinei, tiek pirminei ŠKL prevencijai [255–256]. Statinų dozės, sumažinančios MTL-C koncentraciją bent 50 proc., lėtina vainikinių arterijų aterosklerozės vystymąsi ir kartais padeda jai regresuoti. Statinai taip pat mažina TG koncentraciją kraujyje ir, metaanalizių duomenimis, sumažina pankreatito riziką. Akcentuojamas ne tik lipidų koncentraciją mažinantis, bet ir pleotropinis statinų poveikis – antiuždegiminis, antioksidantinis, antiproliferacinis ir imunomoduliacinis efektas [257–258]. Per šį nuo cholesterolio nepriklausomą veikimą statinai gerina endotelio funkciją, mažina kraujagyslių remodeliaciją, stabdo kraujagyslinį uždegiminį atsaką, veikia krešumą ir prisideda prie aterosklerotinės plokštelės stabilizavimo [259].

Statinai turėtų būti pirmo pasirinkimo vaistai pacientams, sergantiems hipercholesterolemija ar mišriąja hiperlipidemija [8]. Epizodiškai stebimas statinų sukeltas kepenų fermentų koncentracijos padidėjimas kraujyje, tačiau daugeliu atveju tai yra grįžtamasis procesas. Apie 5–10 proc. pacientų, vartojančių statinus, skundžiasi raumenų skausmais, tačiau rbdomiolizė stebima ypač retai. Esant mialgijai be kreatinkinazės kiekio padidėjimo kraujyje, įprastai bandoma skirti kitą statiną arba labai mažą vaisto dozę, palaiapsniui ją didinant. Kartais stebimas nuo dozės priklausomas gliukozės ir gliukuoto hemoglobino kiekio padidėjimas yra iš dalies susijęs su nedideliu kūno masės didėjimu [260]. Reikėtų atkreipti pacientų dėmesį, kad gyvenmenos pokyčiai, pradėjus vartoti statinus, sumažina nedidelę CD riziką. Statinų saugumas yra priimtinas, o ankstesnių pastebėjimų, kad gydymas šiais vaistais didina mirštamumą nuo ŠKL, didelės metaanalizės nepatvirtino [202].

Statinų monoterapija nepasiekus gydymo tikslo, turėtų būti svarstomas kombinuotas antilipidinis gydymas. Pirmo pasirinkimo derinys – statinas ir cholesterolio absorbcijos inhibitorius. Selektyvūs cholesterolio absorbcijos inhibitoriai (pvz., ezetimibas) įprastai nėra naudojami monoterapijai, išskyrus atvejus, kai pacientai netoleruoja statinų. Pacientams, sergantiems dislipidemija, kuriems yra išsivysčiusi ŠKL, diagnozuotas CD, arba asmenims, priskirtiems didelės rizikos grupei, ne visuomet pavyksta pasiekti gydymo tikslus net ir skiriant didžiausias toleruojamas statinų dozes. Tokiu atveju reikalingas gydymas vaistų deriniu. Vienintelis derinys, kurio klinikinė nauda yra įrodyta (vieno didelio

atsitiktinės imties tyrimo metu) – tai statino ir ezetimibo derinys [202]. Statinų ir ezetimibo derinys yra geras pasirinkimo variantas dėl sinerginio efekto ir skirtingo veikimo mechanizmo mažinant MTL-C koncentraciją [146].

Antro pasirinkimo derinys – statinų grupės vaistas ir tulžies rūgščių sekvestrantas. Tulžies rūgščių sekvestrantai taip pat padeda sumažinti B-Ch ir MTL-C koncentraciją, tačiau yra prastai toleruojami ir didina TG koncentraciją. Todėl šie vaistai nėra rekomenduojami ŠKL prevencijai [202]. Jei gydymo tikslai nepasiekiami net ir vartojant didžiausias derinamų vaistų dozes, pacientams taikomas gydymas vis tiek yra naudingas dėl lipidų koncentraciją mažinančio poveikio. Tokiu atveju reikėtų atkreipti dėmesį į kitus ŠKL rizikos veiksnius, juos koreguoti ir taip mažinti riziką [202].

Esant labai didelei rizikai ir išliekant didelei MTL-C koncentracijai, nepaisant gydymo maksimaliomis statinų dozėmis arba esant statinų netoleravimui, turėtų būti svarstomas PCSK9 inhibitoriaus skyrimas [33]. Naujos kartos vaistai – PCSK9 inhibitoriai – skatina MTL receptorių ekspresiją. Dėl tokio šių vaistų veikimo mechanizmo mažėja MTL-C koncentracija kraujyje. Nepriklausomai nuo gydymo kitais vaistais, PCSK9 inhibitoriai sumažina MTL-C koncentraciją apie 50–70 proc. [132].

PCSK9 inhibitoriai – efektyvūs daugeliui pacientų, taip pat ir sergantiesiems heterozigotine ŠH forma [8, 27]. PCSK9 inhibitoriai sergantiesiems HeŠH turėtų būti skiriami: esant nustatytai ŠKL šeimoje, esant KŠL atvejų ankstyvame amžiuje arba kai nepasiekama tikslinė MTL-C koncentracija, net ir skiriant statinus didelėmis dozėmis. Taip pat PCSK9 inhibitorių skyrimas turėtų būti svarstomas, kai pacientai, sergantys HeŠH, netoleruoja statinų arba esant didelei Lp(a) koncentracijai [8]. Sergant homozigotine ŠH forma, PCSK9 inhibitoriai padeda sumažinti MTL-C koncentraciją tik tuo atveju, jei yra išlikusi MTL receptorių ekspresija. Preliminarūs mokslinių tyrimų rezultatai rodo, kad šie vaistai, kaip ir tikimasi, sumažina ŠKL įvykių skaičių [8, 27].

Suaugusiems asmenims, sergantiems HoŠH forma, gali būti taikomas gydymas lomitapidu ir mipomersenu [209]. Sergant HoŠH, gali būti atliekamos ankstyvos lipoproteinų aferezės [209]. Svarstylini ir kiti gydymo būdai: portokavalinio šunto suformavimas, kepenų transplantacija [8].

Hipertrigliceridemijos medikamentinis gydymas turėtų būti skiriamas didelės rizikos pacientams, kurių kraujo trigliceridų koncentracija viršija 2,3 mmol/l. Trigliceridų koncentracijai kraujyje viršijus 10 mmol/l,

ūminio pankreatito rizika tampa labai didelė, todėl taikomos prevencinės priemonės. Pirmo pasirinkimo vaistai gydant hipertrigliceridemiją yra statinai. Didelės rizikos pacientams, kurių kraujo TG koncentracija viršija 2,3 mmol/l, gali būti skiriamas kombinuotas gydymas statiniais ir fenofibratu. Jei hipertrigliceridemijos nepavyksta koreguoti vartojant statinus ar fibratus, papildomai gali būti skiriamos omega-3 riebalų rūgštys [33, 146]. Pankreatito prevencija, esant labai didelei TG koncentracijai kraujyje, neapsiriboja tik vaistų vartojimu – kartu būtina taikyti ir kitas priemones: riboti alkoholio vartojimą, gydyti CD, nutraukti estrogenų terapiją [202]. Urgentinių situacijų metu greitai sumažinti TG koncentraciją padeda plazmaferezės [8].

2. TIRIAMIEJI ASMENYS IR TYRIMO METODAI

Tyrimas atliktas Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikose (VUL SK), Kardiologijos ir angiologijos centre. Tyrimui atlikti gautas Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto leidimas Nr. 158200-15-816-329 (1 priedas) ir asmens duomenų apsaugos leidimas Nr. 2R-136 (2 priedas).

2.1 Retrospektyvinė pirminės prevencijos programos duomenų bazės skerspjūvio analizė

2.1.1 Tiriamųjų atranka

Retrospektyvinė duomenų analizė atlikta naudojantis nacionalinės pirminės širdies ir kraujagyslių ligų prevencijos programos duomenų baze. Tyrimui atlikti panaudoti atsitiktinai atrinktų 92 373 pacientų anketų duomenys. Pacientai 2009–2016 m. buvo tiriami pirminiuose sveikatos priežiūros centruose (PSPC) pagal programos protokolą.

Lietuvoje nuo 2006 m. pradėta vykdyti Sveikatos apsaugos ministerijos finansuojama asmenų, priskirtinų širdies ir kraujagyslių ligų didelės rizikos grupei, atrankos ir prevencijos priemonių programa, vykdoma 398 iš 420 (94,8 proc.) PSPC visoje Lietuvoje. Programoje dalyvauja 40–55 m. vyrai ir 50–65 m. moterys, nesergantys ŠKL. Į programą įtraukiami nurodyto amžiaus pacientai, apsilankę PSPC dėl įvairių priežasčių, taip pat į PSPC atvykti kviečiami tikslinės amžiaus grupės gyventojai, nesergantys ŠKL. Informacija apie vykdomą programą yra skelbiama visuomenės informavimo priemonėse [261].

Neįtraukimo į programą kriterijai:

- Kliniškai pasireiškianti koronarinė širdies liga (KŠL): miokardo infarktas ar nestabili krūtinės angina, stabili krūtinės angina, kai nustatomas teigiamas krūvio tyrimo rezultatas, koronarografijos ar daugiasluksnės kompiuterinės angiografijos metu rasta vainikinių arterijų patologija, pacientai yra po aortokoronarinių jungčių suformavimo operacijos, perkutaninės koronarinės intervencijos ar ūmaus koronarinio sindromo.
- Kliniškai pasireiškianti cerebrivaskulinė liga: persirgti ūminiai galvos smegenų kraujotakos sutrikimai ar diagnozuoti miego arterijų susiaurėjimai.
- Kliniškai pasireiškianti periferinių arterijų liga: ūminiai išeminiai sindromai, diagnozuota lėtinė galūnių išemija, aortos aneurizma.

- Terminalinės stadijos onkologinė liga.
- Bet kuri terminalinės stadijos somatinė liga.

2.1.2 Tyrimo eiga ir tyrimo metodai

Pacientų anketiniai duomenys surinkti PSPC: gydantis gydytojas apklausia pacientą, vykdo objektyvų ištyrimą, užsako tyrimus.

Pirmiausia surenkami anamnezės duomenys apie ŠKL rizikos veiksnius: rūkymą, fizinį aktyvumą, mitybos ypatumus, šeiminių ŠKL anamnezę, taip pat duomenys apie gretutines ligas ir vartojamus vaistus. Pacientams, dalyvaujantiems programoje, atliekami šie tyrimai: išmatuojamas ūgis, svoris, liemens apimtis, arterinis kraujo spaudimas (AKS), širdies susitraukimų dažnis (ŠSD) ir apskaičiuojamas KMI. Standartizuotose laboratorijose pagal gydytojo siuntimą atliekamas gliukozės, B-Ch, MTL-C, DTL-C ir TG koncentracijos nustatymas kraujo plazmoje (MTL-C koncentracija apskaičiuojama naudojant Friedevaldo formulę). Registruojama 12 derivacijų elektrokardiograma. Bendra širdies ir kraujagyslių ligų rizika įvertinama pagal EKD patvirtintą SCORE lentelę [8]. Pagal NCEP ATP III rekomendacijų kriterijus nustatoma metabolinio sindromo (MetS) diagnozė [106], arterinė hipertenzija (AH) diagnozuojama, kai sistolinis kraujo spaudimas (SKS) ≥ 140 mmHg arba diastolinis kraujo spaudimas (DKS) ≥ 90 mmHg, arba ligonis vartojo vaistus hipertenzijai gydyti. Pagal gliukozės koncentraciją ir anamnezę diagnozuojamas II tipo CD. Visi tyrimai atliekami ryte, tiriamiesiems rekomenduojama atvykti nevalgius bent 12 valandų. Antrinės dislipidemijos priežastys nėra atmetamos.

Užpildytos nuasmenintos specialios programos anketos (3 priedas) atsiųstos iš PSPC, anketų duomenys suvesti į elektroninę duomenų bazę.

2.1.3 Tyrimo grupių sudarymas

Remiantis anketiniais duomenimis, įvertintos bendrosios pacientų charakteristikos. Tiriamieji suskirstyti į grupes – duomenys analizuoti, vertinant skirtingus dislipidemijų profilius. Sudarytos šios tiriamųjų grupės:

1. Dislipidemijos grupė: dislipidemija diagnozuota, kai bendrojo cholesterolio koncentracija buvo >5 mmol/l ar MTL cholesterolio koncentracija >3 mmol/l, ar DTL cholesterolio $<1,0$ mmol/l vyrams, $<1,2$ mmol/l moterims, ar TG $>1,7$ mmol/l.

2. Sunkios dislipidemijos grupė: sunki dislipidemija diagnozuota, kai B-Ch $\geq 7,5$ mmol/l, ar MTL-C ≥ 6 mmol/l, ar TG $\geq 4,5$ mmol/l.
3. Sunkios hipercholesterolemijos grupė: sunki hipercholesterolemija diagnozuota, kai MTL-C ≥ 6 mmol/l.
4. Sunkios hipertrigliceridemijos grupė: sunki hipertrigliceridemija diagnozuota, kai TG $\geq 4,5$ mmol/l.
5. Aterogeninės dislipidemijos grupė: aterogeninė dislipidemija diagnozuota, kai TG $> 1,7$ mmol/l ir DTL-C $< 1,2$ mmol/l moterims bei $< 1,0$ mmol/l vyrams.
6. Sumažėjusios, normalios ir padidėjusios DTL-C koncentracijos grupės: sumažėjusi DTL-C koncentracija $< 1,2$ mmol/l vyrams ir $< 1,0$ mmol/l moterims; normali DTL-C koncentracija nuo 1,2 mmol/l vyrams ir 1,0 mmol/l moterims iki 1,55 mmol/l; padidėjusi DTL-C koncentracija $\geq 1,55$ mmol/l tiek vyrams, tiek moterims.
7. Kontrolinė grupė (asmenys be dislipidemijos): B-Ch < 5 mmol/l ir MTL-C < 3 mmol/l, ir DTL-C $> 1,0$ mmol/l vyrams, $> 1,2$ mmol/l moterims, ir TG $< 1,7$ mmol/l.

Atlikta išsami dislipidemijos profilių analizė ir palyginimas, taip pat dislipidemijų paplitimo tendencijų analizė pamečiui nuo 2009 m. iki 2016 m. Retrospektyviniai duomenys taip pat analizuoti išskiriant tiramuosius į grupes pagal amžių: vyrai: 40–44 m., 45–49 m., 50–54 m., moterys: 50–54 m., 55–59 m., 60–64 m.

2.2 Perspektyvioji pacientų, sergančių sunkia dislipidemija, duomenų bazės skerspjūvio analizė

2.2.1 Tiriamųjų atranka

Perspektyviajame tyrime buvo kviečiami dalyvauti 18–60 m. vyrai ir moterys, sergantys sunkia dislipidemija (SD), bei asmenys, neturintys lipidogramos nukrypimų, – kontrolinė grupė. Sunkia dislipidemija sergančiųjų grupė suformuota kviečiant pacientus, besilankančius VUL Santaros klinikose dėl SD, taip pat pacientus, atsiųstus iš PSPC į VUL Santaros klinikas gydytojo kardiologo konsultacijai dėl SD, ir asmenis, atitinkančius įtraukimo kriterijus pagal lipidogramos parametrus, iš programos duomenų bazės. Kontrolinė grupė suformuota kviečiant dalyvauti pacientus, besilankančius VUL Santaros klinikose, ir asmenis iš programos duomenų bazės, kurių lipidograma yra normali. VUL SK Ambulatorinės

kardiologijos skyriaus gydytojai buvo informuoti, kad pacientai, atitinkantys įtraukimo kriterijus, būtų supažindinti su galimybe dalyvauti šiame tyrime. Antilipidinių medikamentų vartojimas nebuvo atmetimo kriterijus, jei, vartojant vaistus, lipidai išliko nekoreguoti (atitiko įtraukimo kriterijus).

Iš viso ištirta 213 asmenų: sunkios dislipidemijos grupę sudarė 110 pacientų, kontrolinę grupę – 103 tiriamieji. Visi į tyrimą įtraukti asmenys pasirašė informuoto asmens sutikimo formą. Tyrime laikytasi iš anksto numatytų asmenų įtraukimo ir atmetimo kriterijų.

Pacientų, sergančių sunkia dislipidemija, grupės įtraukimo kriterijai:

- vyrai ir moterys nuo 18 iki 60 m. amžiaus (imtinai);
- asmenys, sergantys sunkia dislipidemija, kai MTL-C koncentracija kraujyje ≥ 6 mmol/l ir/arba B-Ch koncentracija kraujyje $\geq 7,5$ mmol/l nemedikamentinio gydymo fone (koreguota skydliaukės disfunkcija ar cukrinis diabetas, išsivystęs vėliau, negu buvo žinoma apie dislipidemiją, neprieštarauja paciento įtraukimui į tyrimą);
- pacientai, pasirašę informuoto asmens sutikimo formą dalyvauti tyrime.

Neįtraukimo į pacientų, sergančių sunkia dislipidemija, grupę kriterijai:

- asmenys, jaunesni negu 18 m. ir vyresni negu 60 m. amžiaus;
- antrinės priežastys, galinčios sukelti dislipidemiją (nekoreguotas hipotiroidizmas, cukrinis diabetas, nefrozinis sindromas, inkstų funkcijos nepakankamumas, cholestazė, virusiniai hepatitai, kepenų cirozė, lėtinis alkoholizmas, anoreksija);
- I tipo cukrinis diabetas;
- nėštumas;
- terminalinės stadijos onkologinė liga;
- bet kuri terminalinės stadijos somatinė liga.

Kontrolinės grupės įtraukimo kriterijai:

- vyrai ir moterys nuo 18 iki 60 m. amžiaus (imtinai);
- pacientai, neturintys lipidogramos nukrypimų;
- pacientai, nesergantys koronarine širdies liga;
- pacientai, pasirašę informuoto asmens sutikimo formą dalyvauti tyrime.

Pacientų neįtraukimo į kontrolinę grupę kriterijai:

- dislipidemija (dislipidemija diagnozuojama, kai bendrojo cholesterolio koncentracija >5 mmol/l ar MTL-C >3 mmol/l, ar DTL-C $< 1,0$ mmol/l vyrams, $<1,2$ mmol/l moterims, ar TG $>1,7$ mmol/l);
- asmenys, jaunesni negu 18 m. ir vyresni negu 60 m. amžiaus;
- kliniškai pasireiškianti KŠL: miokardo infarktas ar nestabili krūtinės angina, stabili krūtinės angina, kai nustatomas teigiamas krūvio tyrimo rezultatas, koronarografijos ar daugiasluoksnės kompiuterinės angiografijos metu rasta vainikinių arterijų patologija, pacientai po aortokoronarinių jungčių suformavimo operacijos, perkutaninės koronarinės intervencijos ar ūminio koronarinio sindromo;
- kliniškai pasireiškianti cerebrovaskulinė liga: persirgti ūminiai galvos smegenų kraujotakos sutrikimai ar diagnozuoti miego arterijų susiaurėjimai;
- kliniškai pasireiškianti periferinių arterijų liga: ūminiai išeminiai sindromai, diagnozuota lėtinė galūnių išemija, aortos aneurizma;
- ligos, darančios įtaką cholesterolio koncentracijai kraujyje (nekoreguota skydliaukės disfunkcija, cukrinis diabetas, nefrozinis sindromas, inkstų funkcijos nepakankamumas, cholestazė, virusiniai hepatitai, kepenų cirozė, lėtinis alkoholizmas, anoreksija);
- nėštumas;
- terminalinės stadijos onkologinė liga;
- bet kuri terminalinės stadijos somatinė liga.

2.2.2 Tyrimo eiga ir metodai

2.2.2.1 Anamnezės duomenys

Apklausus tiriamuosius, surinkti išsamūs anamnezės duomenys apie ŠKL rizikos veiksnius: rūkymą, alkoholio vartojimą, arterinę hipertenziją, fizinį aktyvumą, šeiminių KŠL anamnezę, šeiminių CD anamnezę, gretutines ligas, vartojamus vaistus, menopauzę moterims. Visus tiriamuosius apklausė vienas tyrėjas. Visi pacientai užpildė mitybos įpročių vertinimo anketą (4 priedas) [491]. Visiems pacientams, laikantis taisyklingo matavimo rekomendacijų, išmatuotas AKS. AH diagnozuota, kai SKS buvo ≥ 140 mmHg arba DKS ≥ 90 mmHg, arba pagal medicininius įrašus AH diagnozuota anksčiau. MetS nustatytas pagal NCEP ATP III rekomendacijų kriterijus [106].

2.2.2.2 Laboratoriniai tyrimai

Vertinant lipidų apykaitos sutrikimus, VUL SK Laboratorinės diagnostikos centre atlikti biocheminiai tyrimai – veniniame kraujyje nustatyta B-Ch, MTL-C, DTL-C, TG, Lp(a) ir apo A1, apo B, apo A2, apo E koncentracija. Visiems asmenims buvo apskaičiuotas apo B/apo A1 santykis. Tyrimai buvo atliekami ryte, tiriamiesiems rekomenduota atvykti nevalgius bent 12 valandų.

13 lentelėje nurodytos rekomenduojamos lipidų ir lipoproteinų reikšmės. Visiems tiriamiesiems buvo atliktas lipoproteinų elektroforezės tyrimas ir, remiantis padidėjusia frakcija, nustatytas atitinkamas dislipoproteinemijų tipas pagal Fredriksono klasifikaciją (β : IIA tipas, β ir pre- β : IIB tipas, tarpinė β ir pre- β : III tipas, pre- β : IV tipas, chilomikronai ir pre- β : V tipas). Be klasikinių I, IIA, IIB, III, IV, V tipų, taip pat buvo išskirta Lp(a) dislipoproteinemija (paryškėjusi Lp(a) frakcija) ir DTL dislipoproteinemija (paryškėjusi α frakcija).

13 lentelė. *Rekomenduojamos lipidų ir lipoproteinų laboratorinių parametru reikšmės*

Tyrimas	Rekomenduojama reikšmė
Bendrasis cholesterolis (mmol/l)	<5
Trigliceridai (mmol/l)	≤1,7
DTL cholesterolis (mmol/l)	>1 vyrams ir >1,2 moterims
MTL cholesterolis (mmol/l)	<3
Apo A1 (g/l)	1,1–2,05 vyrams ir 1,25–2,15 moterims
Apo B (g/l)	0,55–1,40 vyrams ir 0,55–1,25 moterims
Apo A2 (g/l)	0,26–0,51
Apo E (mg/l)	23–63
Apo B/Apo A1	0,35–1,0 vyrams ir 0,3–0,9 moterims
Lipoproteinas (a) (g/l)	<0,3

Santrumpos: DTL – didelio tankio lipoproteinai, MTL – mažo tankio lipoproteinai, Apo – apolipoproteinas.

2.2.2.3 Antropometriniai duomenys (ūgis, svoris, liemens apimtis, kūno sudėties analizė)

Antropometriniai parametrai buvo išmatuoti ta pačia įranga, laikantis standartizuoto matavimo taisyklių. Visus matavimus atliko vienas

tyrėjas. Pagal formules apskaičiuoti kūno sudėjimo rodikliai: kūno masės indeksas (KMI, angl. *body mass index, BMI*) = svoris (kg) / ūgis (m)², juosmens / klubų apimties santykis (JKS; angl. *waist-to-hip ratio, WHR*) = juosmens apimtis (cm) / klubų apimtis (cm). Vertinant KMI, buvo išskirtos šios kategorijos (kg/m²): idealus – 22, normalus – 20–25 vyrams ir 18,5–24 moterims, antsvoris – 25–29,9, nutukimas – 30–40, stiprus nutukimas – >40. Vertinant juosmens apimtį, pilvinis nutukimas buvo nustatytas >102 cm vyrams ir >88 cm moterims [106]. Vertinant JKS, normalus juosmens ir klubų santykis buvo 0,75–0,9 vyrams ir 0,70–0,85 moterims. Pilvinis nutukimas pagal šį santykį nustatytas >0,9 vyrams ir >0,85 moterims [2].

Kūno sudėties analizė atlikta portatyviu kūno sudėties analizatoriumi IOI353, bioelektrinio impedanso analizės tetrapoliarinių elektrodų metodu. Kūno varža matuota aštuoniais liečiamaisiais elektrodais (pėdose ir delnuose), naudojant tris skirtingus matavimo signalo dažnius: 5 kHz, 50 kHz ir 250 kHz. Analizei naudoti parametrai: amžius, lytis, kūno varža, ūgis ir svoris.

Nagrinėjant SD sergančių pacientų ir kontrolinės grupės kūno sudėties analizės rezultatus, buvo apskaičiuota procentinė kūno sudėties parametrų ir kūno svorio proporcija. Ji įvertinta remiantis aparato IOI353 gamintojų rekomenduojamomis normomis (pagal lytį): normali procentinė liesoji kūno masė – 80–85 proc. vyrams ir 70–80 proc. moterims, normali procentinė kūno raumenų masė – 74–80 proc. vyrams ir 64–80 proc. moterims, normali procentinė kūno mineralų masė – 5,8–6,0 proc. vyrams ir 5,5–6,0 proc. moterims, normali procentinė kūno riebalų masė – 15–20 proc. vyrams ir 20–30 proc. moterims, normali procentinė bendrųjų kūno skysčių masė – 55–65 proc. vyrams ir 45–60 proc. moterims, normali procentinė baltymų masė – 16–18 proc. vyrams ir 14–16 proc. moterims. Detali procentinės kūno riebalų masės klasifikacija nurodyta 14 lentelėje. Pilvo srities analizėje naudotas riebalų pasiskirstymas lygiais (poodiniai riebalai – <5, subalansuotas – 5–8, viršutinė riba – 9–10, 1 laipsnio visceralinių riebalų lygis – 11–15, 2 laipsnio visceralinių riebalų lygis – 16–20) ir visceralinių riebalų pasiskirstymas (cm²) (norminė vertė: 50–100 cm² vyrams ir 40–80 cm² moterims). Visceralinis nutukimas pagal visceralinių riebalų pasiskirstymą nustatytas >100 cm² vyrams ir >80 cm² moterims. Lyginant sunkios dislipidemijos ir kontrolinę grupę, antropometriniai parametrai ir kūno sudėties analizės rezultatai interpretuoti vertinant rodiklių sumažėjimą, normalų įvertį ir padidėjimą pagal išvardytas normos ribas skirtingoms lytims ar pasiskirstymą pagal nurodytą detalią rodiklių klasifikaciją.

14 lentelė. Procentinės kūno riebalų masės klasifikacija pagal kūno sudėties analizatoriaus IOI353 gamintojo rekomendacijas

Klasifikacija	Vyrai	Moterys
Per mažai (proc.)	<5	<15
Liesas (proc.)	5–9	15–19
Pakankamai (proc.)	10–14	20–24
Norma (proc.)	15–20	20–30
Riebalų perteklius (proc.)	21–24	31–34
Nutukimas (proc.)	25–30	35–39

2.2.2.4 Instrumentiniai tyrimai

Širdies ultragarsnis tyrimas

VUL SK Kardiologijos ir angiologijos centro Ambulatorinės kardiologijos skyriuje visiems tiriamiesiems ultragarso aparatu *General Electric Vivid 7* buvo atlikta echokardioskopija. Echokardiografiniai matavimai atlikti pagal standartinę metodiką, juos atliko vienas tyrėjas. Aortos vožtuvas vertintas priekrūtinkaulinės padėties ilgosios ir trumposios ašies vaizduose. Naudotas 2D echokardiografinis vaizdas ir užrašymas spalviniu dopleriu. Vertintas aortos vožtuvo burių skaičius, burių judrumas, storis ir kalcifikacija.

Vidaus organų echoskopija

Vidaus organų ultragarsinis tyrimas atliktas aparatu *Toshiba* 3,5 MHz dažnio jutikliu, skirtu tirti pilvo organams, pacientams gulint ant nugaros ir kairiojo šono. Echoskopijos metu tikslingai ieškota pakitimų, kurių išsivystymas, mokslinėje literatūroje pateikiamais duomenimis, siejamas su sunkia dislipidemija: aterosklerotinio pilvinės aortos pažeidimo, kepenų suriebėjimo, kasos steatozės ir tulžies pūslės akmenų.

Sausgyslių ultragarsinis tyrimas

Riešo ir achilo sausgyslių echoskopija atlikta aparatu *Toshiba*, tyrimui naudotas linijinis 9 MHz daviklis. Achilo sausgyslių ultragarsinis tyrimas atliktas pacientams gulint ant pilvo, abiemis pėdoms laisvai kabant už

gulto krašto. Achilo sausgyslė tirta nuo raumens ir sausgyslės jungties iki kulnakaulio, sagitalinėje ir skersinėje plokštumose. Sausgyslės storis (anteroposterinis skersmuo) matuotas vidinės kulkšnies lygyje. Achilo sausgyslė buvo laikoma normalia, jei jos storis ir echogeniškumas buvo vienodas abiejose plokštumose ir storis neviršijo 6,4 mm moterims ir 6,8 mm vyrams. Tendinozė buvo diagnozuota, jei buvo rastas verpstinis Achilo sausgyslės sustorėjimas nenutrūkus sausgyslės skaiduloms su hipoechogeniniais židiniiais ar be jų.

Vainikinių arterijų kalcio indekso nustatymas

Vainikinių arterijų kalcio indeksas (VAKI) nustatytas tiriant pacientus 64 pjūvių daugiasluoksniu KT aparatu (*GE LightSpeed VCT, Milwaukee, Wisconsin, USA*). Kalcio kiekis arterijose vertintas pagal standartinį protokolą su 2,5 mm kolimacija ir sinchronizacija su elektrokardiograma (EKG). Skenavimo metu gauti vaizdai buvo apdoroti konsole *Advantage Workstation (version 4.6, GE Healthcare, USA)*. VAKI apskaičiuotas Agatsono metodu ir paverstas į procentiles pagal amžių, lytį.

Arterijų standumo tyrimas

Visiems tyrimo dalyviams atlikti arterijų standumo parametrų (augmentacijos indekso (AIx) ir pulsinės bangos greičio (PBG) matavimai. AIx ir PBG nustatyta aplanaciniu tonometru *Sphygmocor v. 8,0*. PBG išmatuotas miego, šlaunies (FEM) ir stipininėse (RA) arterijose. PBG norma laikyta <10 m/s. AIx koreguotas pagal širdies susitraukimų dažnį – nustatytas AIx/HR. Širdies ir kulkšnies indeksas (CAVI) išmatuotas aparatu *VaSera VS 1000*. CAVI matuotas ant abiejų žastų ir abiejų kulkšnių uždėjus manžetes su pletizmografiniais jutikliais, EKG elektrodus – ant abiejų riešų, fonokardiogramos daviklį – dešinėje krūtinės pusėje. CAVI norminės vertės yra < 8,0, saikingai padidėjęs – 8,0–9,0, pakitęs – >9,0.

Ultragarinis miego arterijų tyrimas

Miego arterijų tyrimai visiems tiriamiesiems atlikti didelės skiriamosios galios ultragarsiniu aparatu su 12 MHz linijiniu kraujagyslių davikliu (*Logiq 700, General Electric*), *ART.Lab* sistema. Visus matavimus

atliko vienas tyrėjas. Ieškant aterosklerotinių plokštelių, pacientams tirtos kairės ir dešinės pusės miego arterijos. Tyrimo metu pacientai gulėjo ant nugaros, atlošta ir nedaug pasukta galva. Dvimačiu režimu (B režimu) skersiniame pjūvyje apžiūrėta bendroji miego arterija (BMA), jos bifurkacija, vidinė (VMA) ir išorinė miego arterija (IMA). Išilginiame BMA vaizde išmatuotas intimos ir medijos storis (IMS), registruotas kraujagyslės skersmuo milimetrais (mm) ir IMS mikrometrais (μm). Aterosklerotinė plokštelė diagnozuota, kai miego arterijos IMS buvo $>1,5$ mm. Visiems tiriamiesiems nustatyti šie parametrai: dešinėsios ir kairėsios BMA IMS (μm), dešinėsios ir kairėsios BMA išsitempimas (mm), dešinėsios ir kairėsios BMA standumas (mm), dešinėsios ir kairėsios BMA, VMA, IMA aterosklerotinės plokštelės.

Pacientų, sergančių sunkia dislipidemija, genetinis tyrimas

Genetinis tyrimas daliai SD sergančių pacientų atliktas VUL SK Hematologijos, onkologijos ir tranfuziologijos centre, tikslingai ieškant dažniausiai pasitaikančių patogeninių variantų (PCSK-9, ApoB, MTL receptoriaus), susijusių su šeimine hipercholesterolemija. Vykdyta genomines DNR, išskirtos iš paciento periferinio kraujo, naujos kartos sekoskaitos (angl. *Next-generation sequencing, NGS*) analizė, naudojant *TruSight Cardio Sequencing panel (Illumina Inc., San Diego, CA)* genų panelę. Dėl tyrimo tikslingumo buvo sprendžiama konsiliumo metu.

2.2.2.5 Didelio tankio lipoproteinų išnešimo gebos tyrimas

Detalus DTL-C kokybinis ir kiekybinis tyrimas atliktas 93 tiriamiesiems (48 moterims ir 45 vyrams), atsitiktinai atrinktiems iš perspektyviojo tyrimo pogrupio ($n = 213$). Tyrimas atliktas su reagentų rinkiniu *Cholesterol Efflux Fluorometric Assay Kit (BioVision, USA)*, naudojant ląstelių liniją J774a.1 (*ATCC, USA*). Ląstelės augintos tol, kol užaugo 90 proc., tuomet perkeltos į 96 šulinėlių lėkštelę su RPMI-1640 terpe (100 μL) ir inkubuotos 2 valandas, kol prikibo prie lėkštelės. Į šulinėlius buvo pilamas žymėto cholesterolio reagentas ir pusiausvyrinis buferis (su A ir B reagentais) po 100 μL mišinio į vieną lėkštelės šulinėlį, inkubuota 16 valandų. Pažymėjus mišinys pašalintas, ląstelės praplautos terpe RPMI-1640 be priedų, terpė pašalinta. Tiriamųjų serumas buvo maišomas su serumo apdoravimo reagentu (santykiu 5:2) ir po to centrifuguojamas 10 min. 4°C temperatūroje 9000 aps./min. greičiu. Tiriamųjų serumai perkelti į 96

šulinėlių lėkštelę su ląstelėmis ir žymėtu cholesteroliu, inkubuota 4 valandas. Po 4 val. terpė su serumu nusiurbta nuo ląstelių ir perkelta į kitą 96 šulinėlių juodą skaidraus dugno lėkštelę. Išmatuojamas šulinėlių fluorescencijos intensyvumas: FI(S+T). Sugertis vyksta 466 nm, o emisija – 535 nm bangos ilgio šviesoje. Ląstelės lizuojamos ir suspenduojamos. Išmatuojamas šulinėlių fluorescencijos intensyvumas: FI(L). Sugertis vyksta 466 nm, o emisija – 535 nm bangos ilgio šviesoje.

Cholesterolio išnaša (proc.) apskaičiuojama pagal formulę:

Išnaša (proc.) = $\frac{FI(S+T)}{FI(S+T) + FI(L)} \times 100$ proc.,
kur FI(S+T) yra nusiurbto serumo ir terpės mišinio fluorescencijos intensyvumas, o FI(L) – ląstelių lizato fluorescencijos intensyvumas.

DTL cholesterolio išnašos tyrimas kol kas nėra standartizuotas, todėl nėra ir visuotinai priimtų normos ribų. Disertacijoje DTL cholesterolio išnaša analizuota atlikto tyrimo rezultatus suskirsčius į tercilius: mažesnė DTL funkcija, vidutinė DTL funkcija, didesnė DTL funkcija.

2.3. Statistinė duomenų analizė

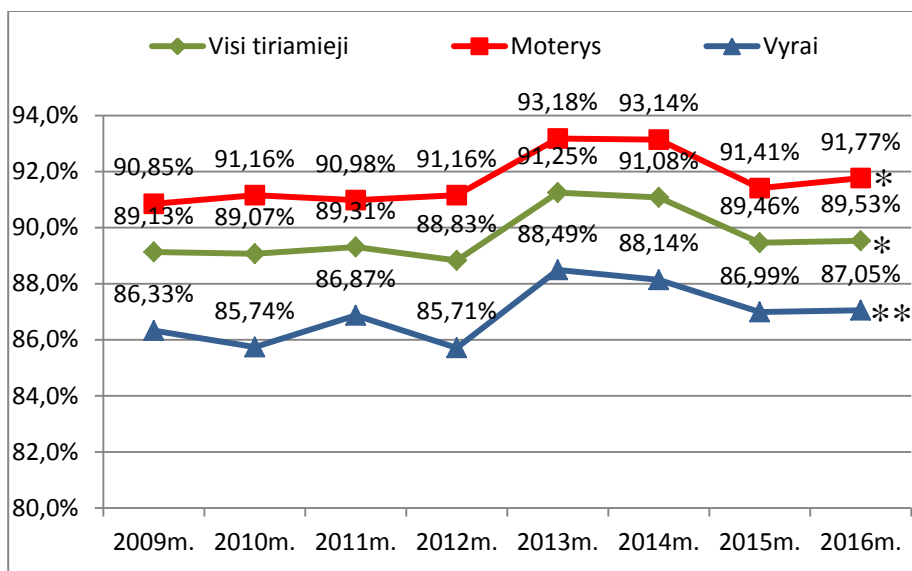
Duomenys apdoroti naudojant statistinių programų paketą *SPSS 23.0* (*SPSS, Chicago, IL, USA*). Naudoti aprašomosios ir analitinės statistikos metodai. Kiekybiniai kintamieji, turintys normalųjį skirstinį, pateikti kaip kintamųjų vidurkis \pm standartinis nuokrypis (SN), o kokybiniai kintamieji – per absoliutųjį dažnį (n) ir procentinę analizuotos imties dalį (proc.). Lyginant kokybinius kintamuosius, taikytas *Chi* kvadrato arba *Fisher* testas, lyginant kiekybinius kintamuosius tarp dviejų grupių, naudotas t-testas arba neparаметrinis *Man-Whitney* testas. Lyginant kiekybinius kintamuosius tarp daugiau negu dviejų grupių, naudota vienafaktorinė dispersinė analizė (ANOVA). Tiesinei priklausomybei tarp požymių įvertinti vykdyta koreliacinė analizė – skaičiuotas Spirmano koreliacijos koeficientas (*r*). Koreliacija vertinta kaip silpna ($r < 0,3$), vidutinė ($r = 0,3-0,7$) ar stipri ($r > 0,7$). Faktorių įtakos sergamumui vertinti skaičiuoti šansų santykiai su pasikliautiniais intervalais. Rezultatai vertinti kaip statistiškai reikšmingi, kai *p* reikšmė $< 0,05$. Visur pateikiamos dvipusės *p* reikšmės. Pateikiant vaizdinius ir grafinius duomenis, naudotos programos „Microsoft Office Excel 2016“ ir „Microsoft Office Word 2016“.

3. REZULTATAI

3.1. Retrospektyvinės tyrimo dalies rezultatai

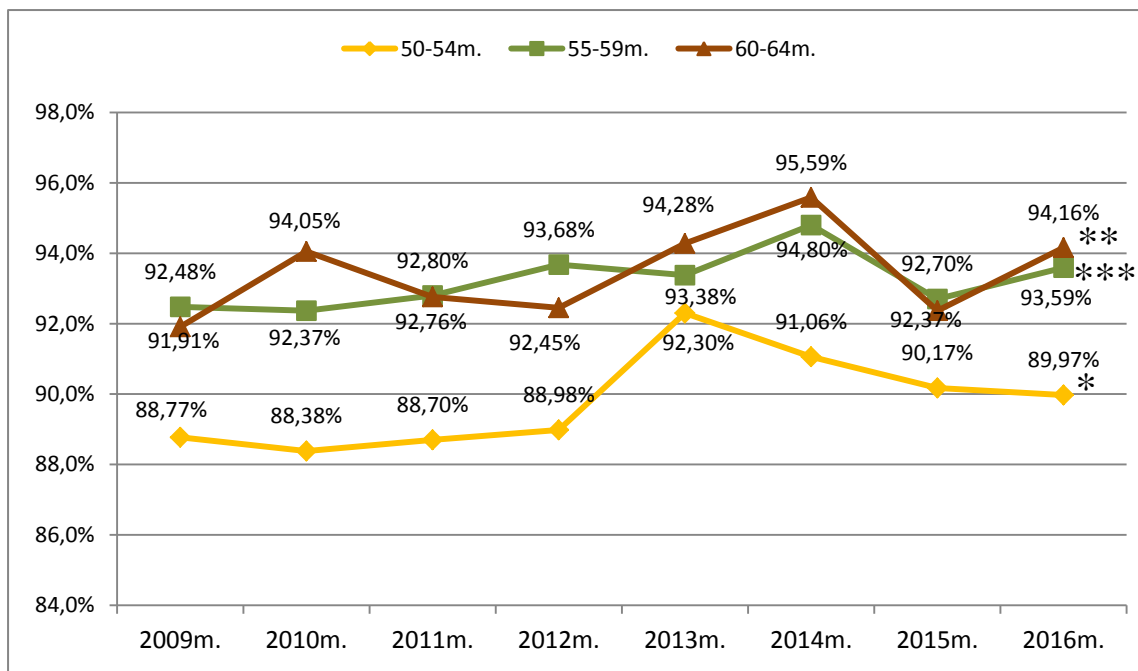
3.1.1. Dislipidemijos paplitimo, dinamikos, diagnostikos ir gydymo įvertinimas

Atlikus dislipidemijos dažnio programos populiacijoje analizę nuo 2009 m. iki 2016 m., nustatyta, jog šis rizikos veiksnys išlieka labai paplitęs tarp vidutinio amžiaus Lietuvos gyventojų: nuo 89 proc. 2009 m. iki 89,5 proc. 2016 m., vidutiniškai 89,7 proc. (n = 82 893) tiriamųjų. Dislipidemijos paplitimo tendencijos tarp skirtingų lyčių ir skirtingose amžiaus grupėse 2009–2016 m. nurodytos 1–3 paveiksluose.



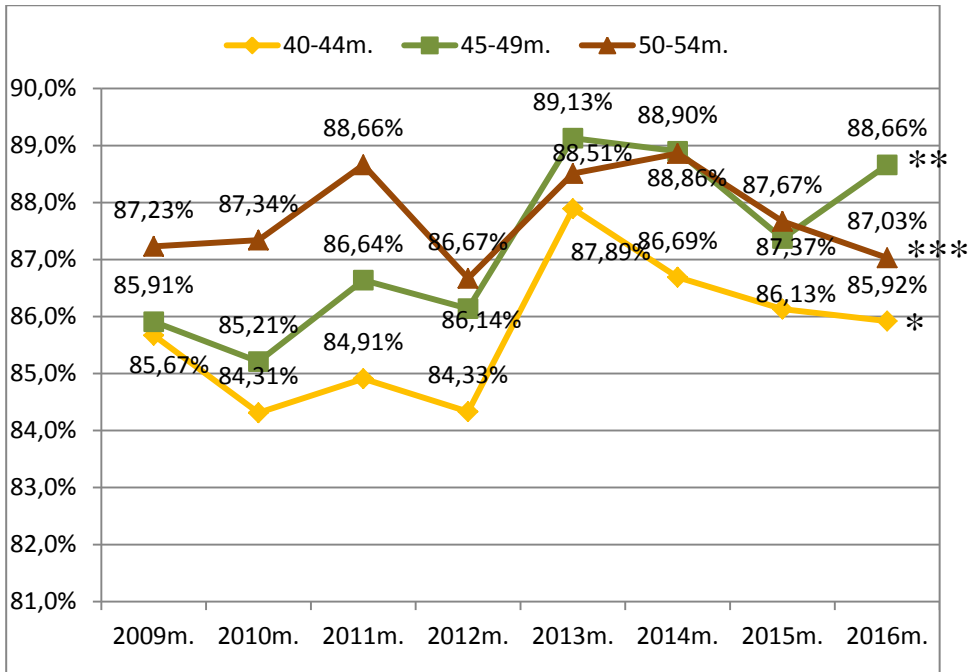
Tendencijos pamečiui: *p < 0,001; **p = 0,005.

1 pav. Dislipidemijos paplitimo tendencijos tarp vidutinio amžiaus Lietuvos gyventojų 2009–2016 m.



Tendencijos pamečiui: * $p < 0,001$; ** $p = 0,021$; *** $p = 0,070$.

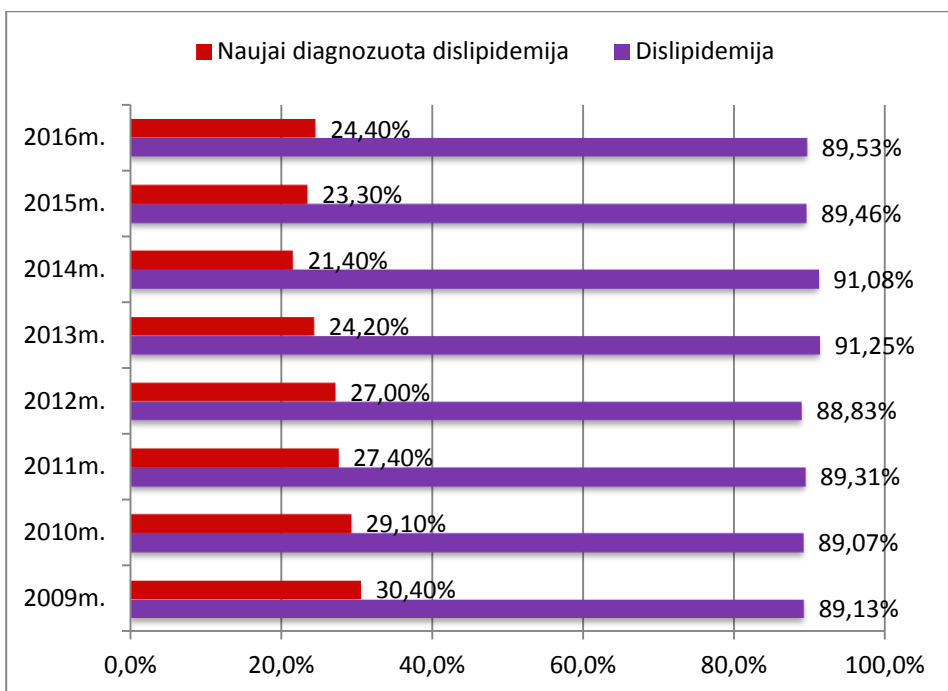
2 pav. Dislipidemijos paplitimo tendencijos tarp vidutinio amžiaus Lietuvos moterų 2009–2016 m.



Tendencijos pamečiui: * $p = 0,09$; ** $p < 0,001$; *** $p = 0,711$.

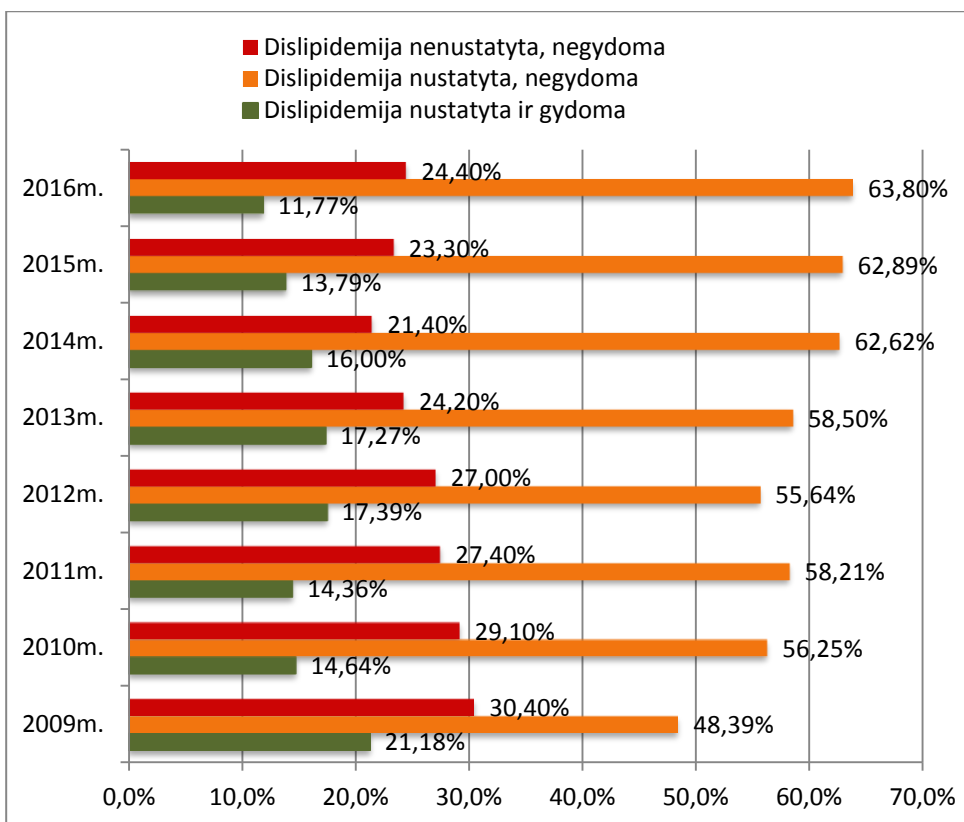
3 pav. Dislipidemijos paplitimo tendencijos tarp vidutinio amžiaus Lietuvos vyrų 2009–2016 m.

Remiantis anketų duomenimis, šeimos gydytojai 2009–2016 m. laikotarpiu dislipidemijos diagnozę nurodė 66,5 proc. pacientų ($n = 61\,441$). Dislipidemijos paplitimas 2009–2016 m. ir naujai diagnozuotos dislipidemijos dalis nuo bendrojo dislipidemijos dažnio apibendrinti 4 paveiksle.

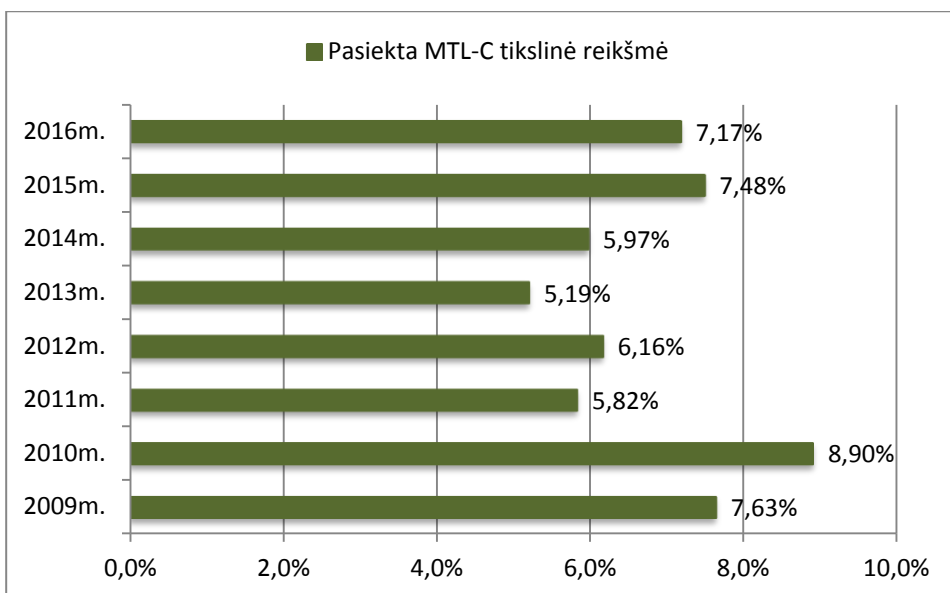


4 pav. Dislipidemijos ir naujai diagnozuotos dislipidemijos pasiskirstymas ir dinamika 2009–2016 m.

Medikamentinis dislipidemijos gydymas skirtas 15,9 proc. tiriamųjų, sirgusių dislipidemija. 58,3 proc. pacientų, nustačius dislipidemijos diagnozę, gydomi nebuvo. Disertacijoje pateikiamos analizės metu, remiantis lipidogramos parametrais, dislipidemija pirmą kartą diagnozuota 25,9 proc. tiriamųjų, kuriems antilipidinis gydymas nebuvo skirtas, nes šeimos gydytojai šių pacientų neįvertino kaip turinčių lipidogramos sutrikimų. Dislipidemijos gydymo įvertinimas tiriamojoje kohortoje 2009–2016 m. apibendrintas 5 paveiksle. Skiriant medikamentinį gydymą, tikslią MTL-C reikšmę (<3 mmol/l) pasiekė tik 6,7 proc. pacientų. Gydymo tikslų pasiekimo įvertinimas tiriamojoje kohortoje 2009–2016 m. pateiktas 6 paveiksle.



5 pav. Dislipidemijos gydymo įvertinimas ir dinamika programos populiacijoje 2009–2016 m.

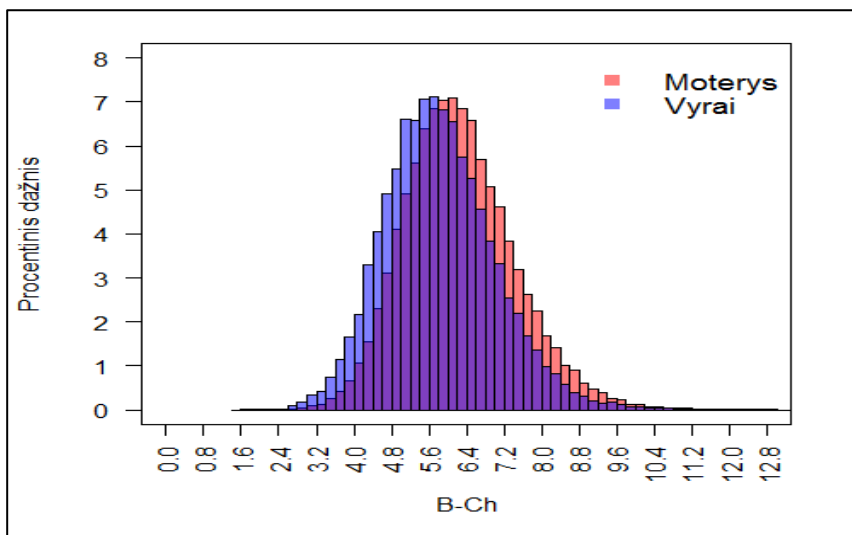


Santrumpa: MTL-C – mažo tankio lipoproteinų cholesterolis.

6 pav. MTL-C (< 3 mmol/l) tikslinių reikšmių dinamika tarp dislipidemija sergančių pacientų, kuriems skirtas antilipidinis gydymas, 2009–2016 m.

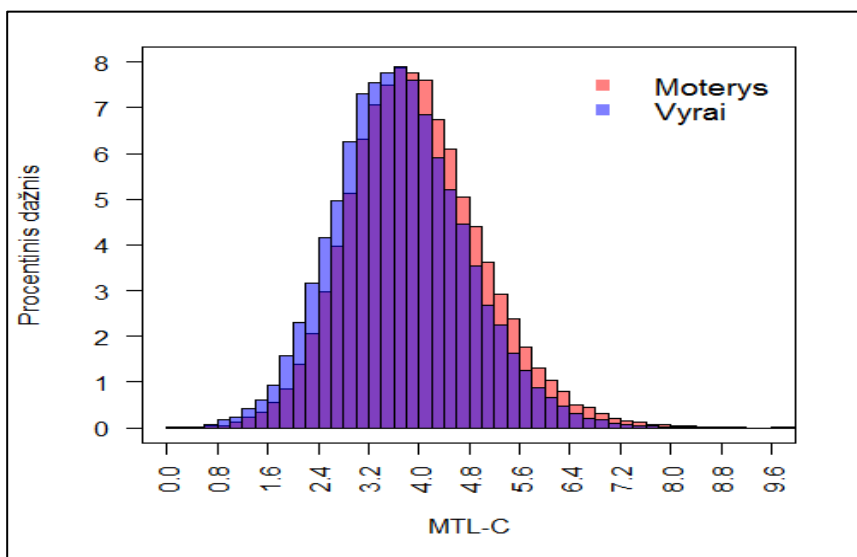
3.1.2. Bendrosios tiriamųjų charakteristikos ir lipidogramos rodikliai

Tyrimo dalyvavo 92 373 asmenys: 53 961 (58,4 proc.) moteris ir 38 412 (41,6 proc.) vyrų, kurie buvo ištirti PSPC 2009–2016 m. Vidutinis pacientų amžius (\pm SN) buvo 52,15 (\pm 6,21) metų. Moterų ir vyrų amžiaus vidurkis skyrėsi dėl skirtingų programos įtraukimo kriterijų: vyrų – 46,96 (\pm 4,39) metų, moterų – 55,85 (\pm 4,40) metų. Dislipidemijos dažnis tarp visų tiriamųjų siekė net 89,7 proc. Vertinant kitus pagrindinius rizikos veiksnius, minėtina, kad labiausiai paplitę veiksniai buvo arterinė hipertenzija (54,5 proc.), pilvinis nutukimas (43,7 proc.), metabolinis sindromas (31,5 proc.) ir nutukimas (34,6 proc.). Nesubalansuota mityba nustatyta 61,5 proc. pacientų, o nepakankamas fizinis aktyvumas – 51,2 proc. tiriamųjų. Demografinių rodiklių ir rizikos veiksnių pasiskirstymas tyrimo populiacijoje ir pagal lytį pateiktas 15 lentelėje. Tarp vidutinio amžiaus žmonių, nesergančių ŠKL, vyravo B-Ch ir MTL-C padidėjimas (atitinkamai 81,7 proc. ir 79,3 proc.). TG padidėjimas nustatytas 30,4 proc. pacientų. DTL-C sumažėjimas – 13,7 proc. Išsamesnis lipidogramos rodiklių pasiskirstymas pateiktas 7–10 paveiksluose.



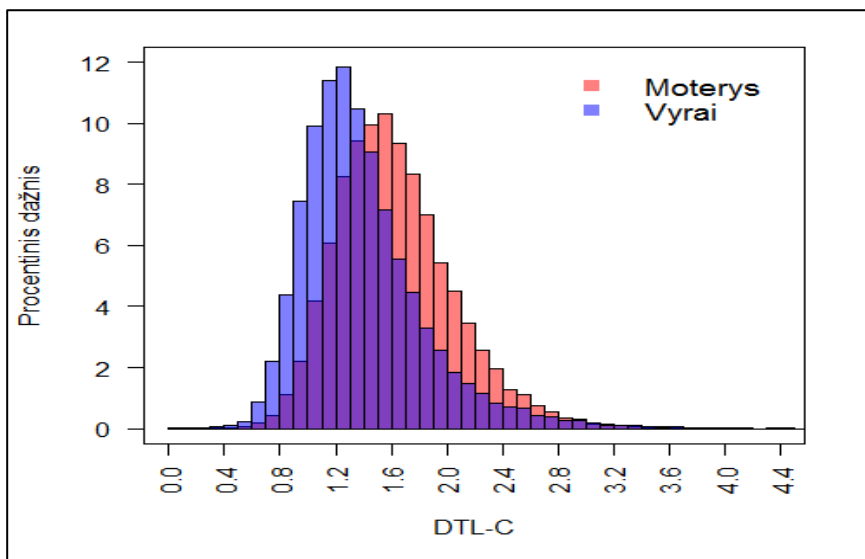
Santrumpa: B-Ch – bendrasis cholesterolis.

7 pav. Bendrojo cholesterolio koncentracijų išsibarstymas tirtoje vidutinio amžiaus Lietuvos vyrų ir moterų populiacijoje ($n = 92\,373$) 2009–2016 m.



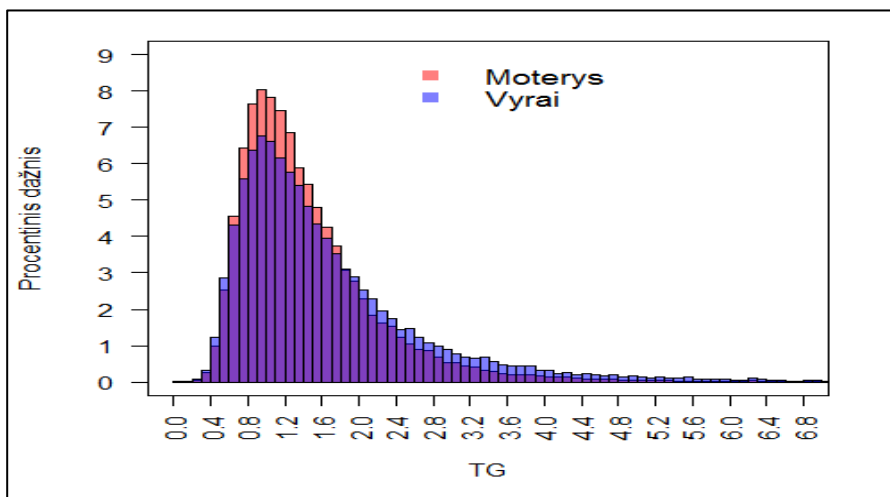
Santrumpa: MTL-C – mažo tankio lipoproteinų cholesterolis.

8 pav. Mažo tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracijų išsibarstymas tirtoje vidutinio amžiaus Lietuvos vyrų ir moterų populiacijoje ($n = 92\,373$) 2009–2016 m.



Santrumpa: DTL-C – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis.

9 pav. Didelio tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracijų išsibarstymas tirtoje vidutinio amžiaus Lietuvos vyrų ir moterų populiacijoje ($n = 92\,373$) 2009–2016 m.



Santrumpa: TG – trigliceridai.

10 pav. Trigliceridų koncentracijų išsibarstymas tirtoje vidutinio amžiaus Lietuvos vyrų ir moterų populiacijoje ($n = 92\,373$) 2009–2016 m.

3.1.3. Dislipidemija sergančių ir nesergančių tiriamųjų rizikos veiksnių analizė

Visi tiriamieji buvo suskirstyti į dvi grupes: 82 893 sergantieji dislipidemija ir 9 480 tiriamųjų, kuriems dislipidemija nediagnozuota. Grupės buvo lyginamos vertinant ŠKL rizikos veiksnių dažnį. Visi pagrindiniai rizikos veiksniai (AH, pilvinis nutukimas, metabolinis sindromas, CD, nutukimas), išskyrus rūkymą, dažniau nustatyti pacientams, sergantiems dislipidemija ($p < 0,001$) (15 lentelė). Nesubalansuota mityba nustatyta 62,5 proc. pacientų, sergančių dislipidemija, ir 52,9 proc. pacientų, nesergančių dislipidemija, nepakankamas fizinis aktyvumas stebimas atitinkamai 52,0 proc. ir 44,2 proc. pacientų. Teigiama šeiminė KŠL anamnezė dislipidemija sergantiesiems nustatyta dažniau negu kontrolinės grupės tiriamiesiems, atitinkamai 26,3 proc. ir 23,1 proc.

15 lentelė. Demografinių rodiklių ir rizikos veiksnių pasiskirstymas visoje tirtoje populiacijoje bei tarp tiriamųjų, sergančių ir nesergančių dislipidemija

Rodiklis	Iš viso		Sergantieji dislipidemija		Nesergantieji dislipidemija		<i>p</i> <i>reikšmė</i>
	n = 92 373		n = 82 893		n = 9 480		
	Vid.	SN	Vid.	SN	Vid.	SN	
Amžius (metais)	52,15	6,21	52,34	6,20	50,54	6,05	<0,001
Liemens apimtis (cm)	93,72	13,52	94,07	13,53	90,64	13,08	<0,001
KMI (kg/m ²)	28,60	5,41	28,78	5,39	27,04	5,38	<0,001
SKS (mmHg)	133,52	16,33	133,87	16,39	130,43	15,44	<0,001
DKS (mmHg)	82,76	9,48	82,95	9,50	81,15	9,14	<0,001
ŠSD (k/min.)	71,95	8,78	72,00	8,78	71,50	8,72	<0,001
Gliukozė (mmol/l)	5,52	1,22	5,54	1,23	5,35	1,08	<0,001
B-Ch (mmol/l)	6,08	1,21	6,28	1,12	4,40	0,45	<0,001
MTL-C (mmol/l)	3,87	1,08	4,04	1,00	2,42	0,43	<0,001
DTL-C (mmol/l)	1,54	0,46	1,54	0,47	1,58	0,37	<0,001
TG (mmol/l)	1,59	1,16	1,66	1,19	0,93	0,31	<0,001
Ne DTL-C	4,54	1,21	4,74	1,11	2,83	0,48	<0,001
TG/DTL-C	1,22	1,55	1,29	1,62	0,63	0,28	<0,001

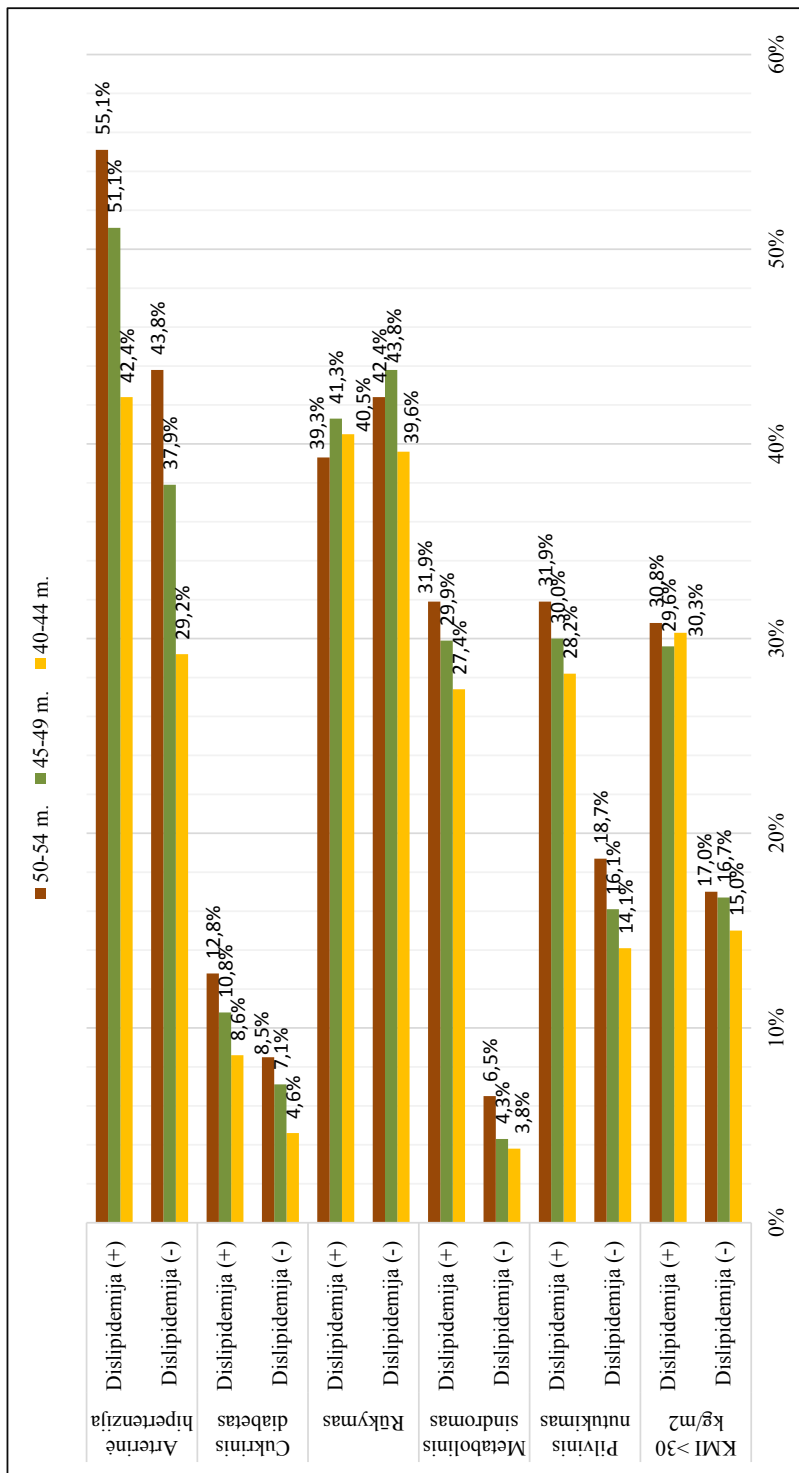
SCORE indeksas	1,87	1,68	1,95	1,71	1,20	1,18	<0,001
Dažniai	n	proc.	n	proc.	n	proc.	<i>p</i>
CD (proc.)	9 897	10,7	9 207	11,1	690	7,3	<0,001
AH (proc.)	50 317	54,5	46 216	55,8	4 101	43,3	<0,001
Pilvinis nutukimas (proc.)	40 408	43,7	37 547	45,3	2 861	30,2	<0,001
Rūkymas (proc.)	21 218	23,0	18 703	22,6	2 515	26,5	<0,001
Metabolinis sindromas (proc.)	29 094	31,5	28 219	34,0	875	9,2	<0,001
RV ≥3 (proc.)	53 971	58,4	49 819	60,1	4 152	43,8	<0,001
KŠL anamnezė (proc.)	24 025	26,0	21 837	26,3	2 188	23,1	<0,001
Mityba (nesubalansuota) (proc.)	56 800	61,5	51 783	62,5	5 017	52,9	<0,001
Fizinis aktyvumas (nepakankamas) (proc.)	47 268	51,2	43 074	52,0	4 194	44,2	<0,001
KMI <25 (kg/m²) (proc.)	24 891	26,9	21 037	25,4	3 854	40,7	<0,001
KMI 25–30 (kg/m²) (proc.)	35 589	38,5	32 209	38,9	3 380	35,7	<0,001
KMI 30–40 (kg/m²) (proc.)	28 778	31,2	26 776	32,3	2 002	21,1	<0,001
KMI >40 (kg/m²) (proc.)	3 115	3,4	2 871	3,5	244	2,6	<0,001

Santrumpos: Vid. – vidurkis, SN – standartinis nuokrypis, KMI – kūno masės indeksas, SKS – sistolinis kraujo spaudimas, DKS – diastolinis kraujo spaudimas, ŠSD – širdies susitraukimų dažnis, B-Ch – bendrasis cholesterolis, MTL-C – mažo tankio lipoproteinų cholesterolis, DTL-C – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis, TG – trigliceridai, CD – cukrinis diabetas, AH – arterinė hipertenzija, RV – rizikos veiksniai, KŠL – koronarinė širdies liga.

3.1.4. Dislipidemija sergančių ir nesergančių vyrų rizikos veiksnių analizė

Tyrimo dalyvavo 38 412 40–54 m. amžiaus vyrų: 33 403 vyrai (87,0 proc.), sergantys dislipidemija, ir 5 009 vyrai (13,0 proc.), kuriems lipidogramos pakitimų nenustatyta. Vidutinė vyrų B-Ch koncentracija buvo $6,07 \pm 1,10$ mmol/l, MTL-C – $3,92 \pm 0,98$ mmol/l, DTL-C – $1,39 \pm 0,47$ mmol/l ir TG – $1,86 \pm 1,45$ mmol/l. Pagrindinių ŠKL rizikos veiksnių pasiskirstymas tarp dislipidemija sergančių ir nesergančių vyrų pavaizduotas 11 paveiksle.

Vyrams, sergantiems dislipidemija, visose amžiaus grupėse būdingesni dažniausiai skirtini ŠKL rizikos veiksniai, išskyrus rūkymą: AH (49,6 proc. vs. 36,6 proc., $p < 0,001$), CD (10,8 proc. vs. 6,6 proc., $p < 0,001$), pilvinis nutukimas (30,1 proc. vs. 16,2 proc., $p < 0,001$), MetS (29,8 proc. vs. 4,8 proc., $p < 0,001$) ir nutukimas (30,3 proc. vs. 16,1 proc., $p < 0,001$). Tiek dislipidemija sergančių, tiek kontrolinėje vyrų grupėje buvo stebimas CD, AH, MetS, pilvino nutukimo ir nutukimo paplitimo didėjimas su amžiumi (11 pav.). Palyginti su tiriamaisiais, sergančiais dislipidemija, rūkymas būdingesnis 40–54 m. vyrams, kuriems dislipidemija nenustatyta (41,8 proc. vs. 40,3 proc., $p < 0,001$). Didžiausias rūkymo dažnis tarp kontrolinės grupės vyrų stebėtas 45–49 m. amžiaus grupėje (43,8 proc.), taip pat 50–55 m. (42,4 proc.) ir 40–44 m. (39,6 proc.) grupėse. Rūkymas labiau paplitęs tarp jaunesnių negu 50 m. vyrų, tiek dislipidemija sergančių, tiek nesergančių tiriamųjų grupėse (11 pav.). Vyrams, sergantiems dislipidemija, būdingesnė, palyginti su dislipidemija nesergančiais vyrais, šeiminė KŠL anamnezė, nesubalansuota dieta ir nepakankamas fizinis aktyvumas (atitinkamai 23,9 proc. vs. 20,6 proc., $p < 0,001$; 65,5 proc. vs. 54,1 proc., $p < 0,001$; 47,3 proc. vs. 39,5 proc., $p < 0,001$).



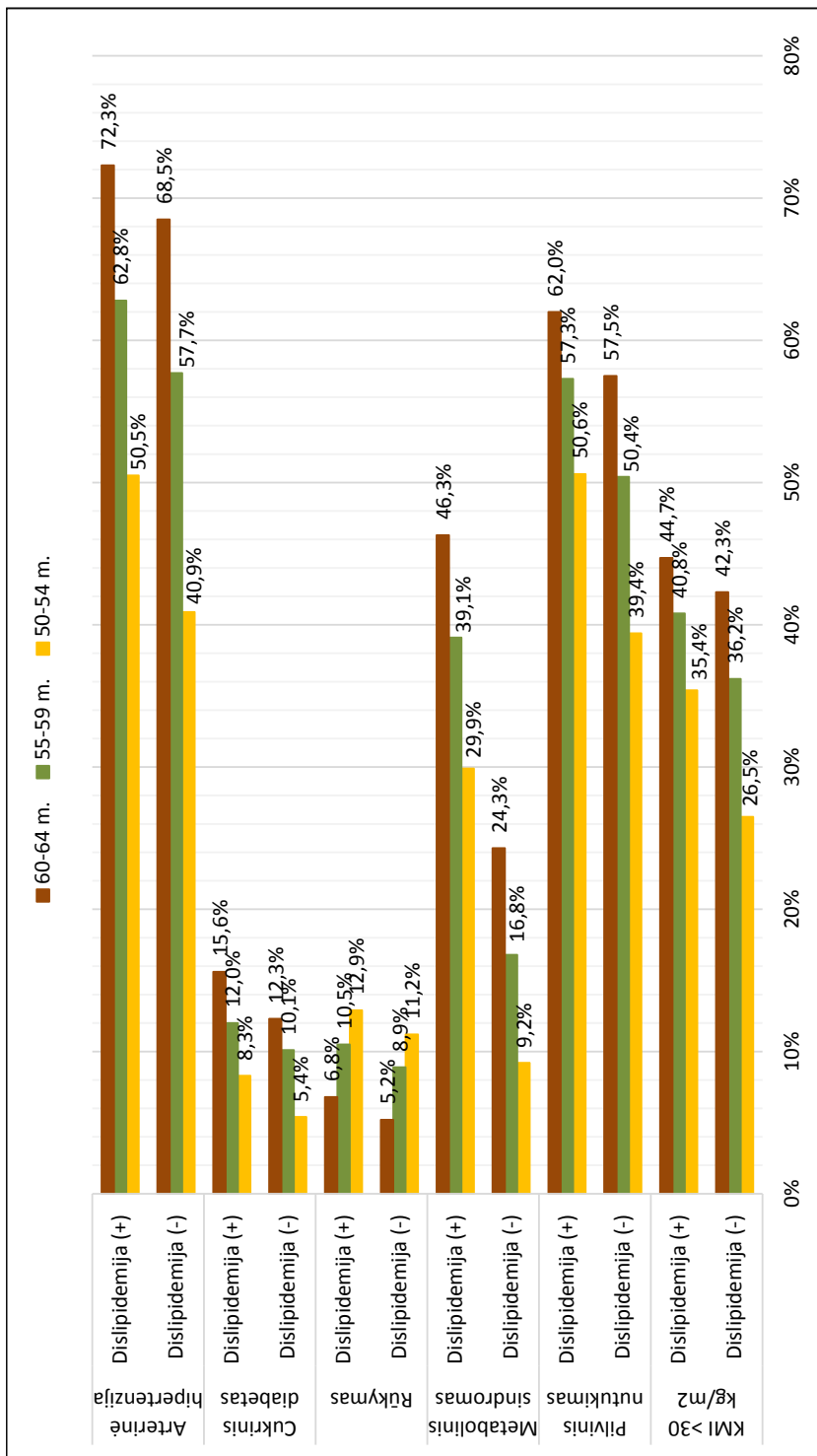
Santrumpa: KMI – kūno masės indeksas.

11 pav. Širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnii pasiskirstymas įvairiose amžiaus grupėse tarp dislipidemija sergančių ir nesergančių vyrų 2009–2016 m.

4.1.5. Dislipidemija sergančių ir nesergančių moterų rizikos veiksnių analizė

Tyrime dalyvavo 53 961 50–64 m. amžiaus moteris: 49 490 moterų (91,7 proc.), sergančių dislipidemija, ir 4 471 moteris (8,3 proc.), kuriai lipidogramos pakitimų nenustatyta. Vidutiniai moterų lipidogramos įverčiai: B-Ch – $6,41 \pm 1,11$ mmol/l, MTL-C – $4,12 \pm 1,01$ mmol/l, DTL-C – $1,63 \pm 0,45$ mmol/l, TG – $1,53 \pm 0,96$ mmol/l. ŠKL rizikos veiksnių paplitimas tarp moterų, sergančių ir nesergančių dislipidemija, pavaizduotas 12 paveiksle.

Palyginti su moterų, nesergančių dislipidemija, duomenimis, visose tirtose 50–64 m. moterų, sergančių dislipidemija, amžiaus grupėse pastebėtas didesnis pagrindinių ŠKL rizikos veiksnių paplitimas: CD (11,3 proc. vs. 8,0 proc., $p < 0,001$), AH (59,9 proc. vs. 50,7 proc., $p < 0,001$), pilvinis nutukimas (55,6 proc. vs. 45,8 proc., $p < 0,001$), rūkymas (10,6 proc. vs. 9,4 proc., $p < 0,001$), MetS (36,9 proc. vs. 14,2 proc., $p < 0,05$) ir nutukimas (39,5 proc. vs. 32,1 proc., $p < 0,001$). CD, AH, MetS, pilvinio nutukimo ir nutukimo paplitimas didėjo su amžiumi tiek moterų, sergančių dislipidemija, tiek moterų, kurioms dislipidemija nenustatyta, grupėse. Rūkymas buvo būdingesnis jaunesnėms moterims (12 pav.).



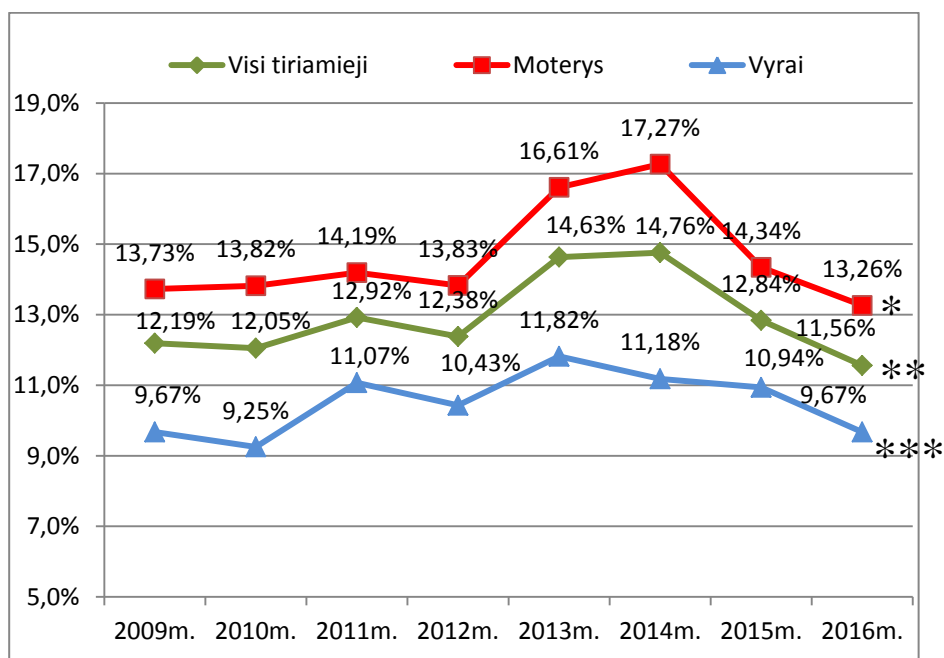
Santrumpa: KMI – kūno masės indeksas.

12 pav. Širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksmų pasiskirstymas įvairiose amžiaus grupėse tarp dislipidemija sergančių ir nesergančių moterų 2009–2016 m.

3.1.6. Sunkios dislipidemijos paplitimo įvertinimas

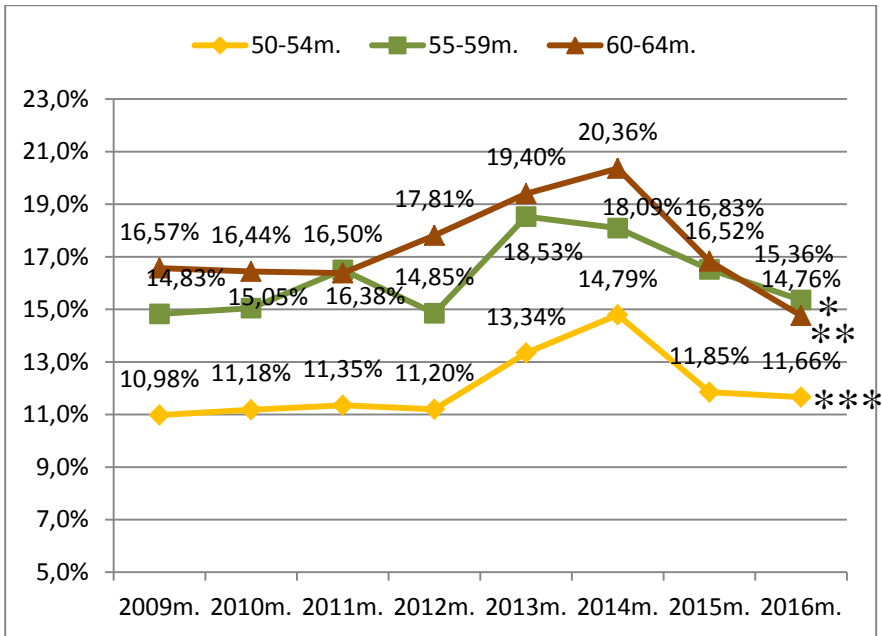
Sunki dislipidemija tirtoje populiacijoje (n = 92 373) nustatyta 13,4 proc. (n = 12 334) pacientų. Tai sudarė 14,9 proc. (n=12 334) atvejų tarp pacientų, sergančių dislipidemija (n = 82 893). Moterims sunki dislipidemija nustatyta dažniau negu vyrams (atitinkamai 14,63 proc. vs. 10,5 proc., $p < 0,001$).

Vertinant sergamumo sunkia dislipidemija dinamiką, matyti, kad sunkios dislipidemijos paplitimas sumažėjo nuo 12,2 proc. (2009 m.) iki 11,6 proc. (2016 m.) ($p < 0,013$). Sunkiōs dislipidemijos paplitimo tendencijos tarp skirtingų lyčių ir skirtingose amžiaus grupėse 2009–2016 m. nurodytos 13–15 paveiksluose.



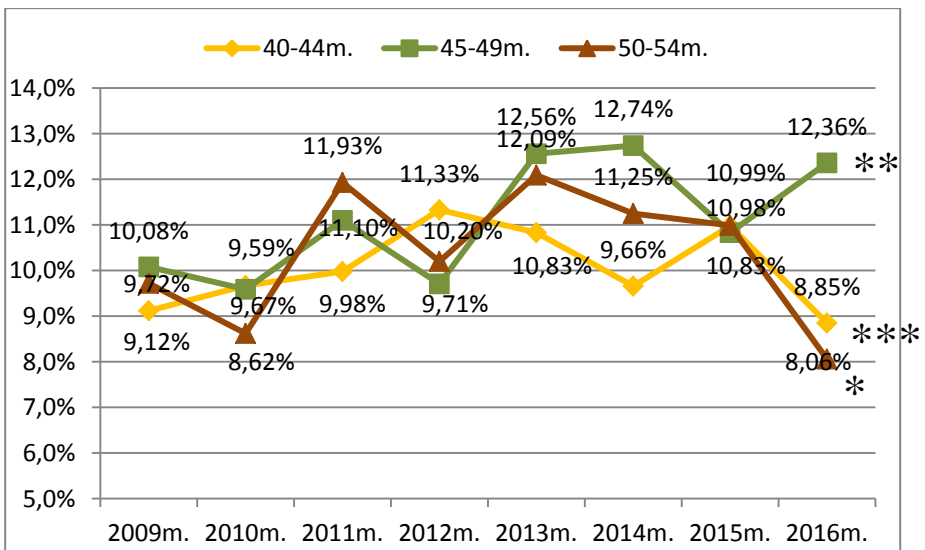
Tendencijos pamečiui: * $p = 0,004$; ** $p = 0,013$; *** $p = 0,078$.

13 pav. Sunkiōs dislipidemijos paplitimo tendencijos tarp vidutinio amžiaus Lietuvos gyventojų 2009–2016 m.



Tendencijos pamečiui: *p = 0,016; **p = 0,191; ***p = 0,006.

14 pav. *Sunkiōs dislipidemijos paplitimo tendencijos tarp vidutinio amžiaus Lietuvos moterų 2009–2016 m.*

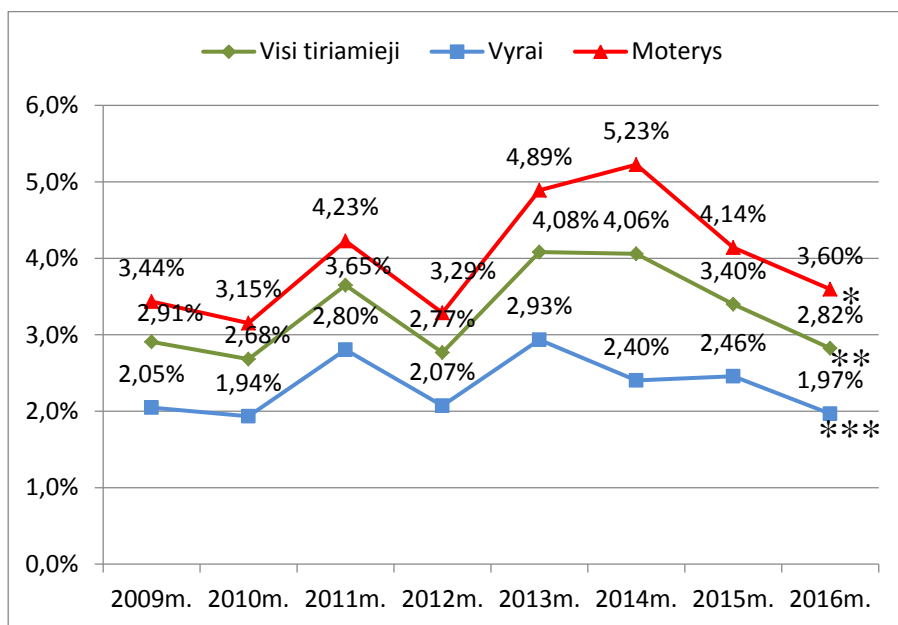


Tendencijos pamečiui: *p = 0,005; **p = 0,894; ***p = 0,679.

15 pav. *Sunkiōs dislipidemijos paplitimo tendencijos tarp vidutinio amžiaus Lietuvos vyrų 2009–2016 m.*

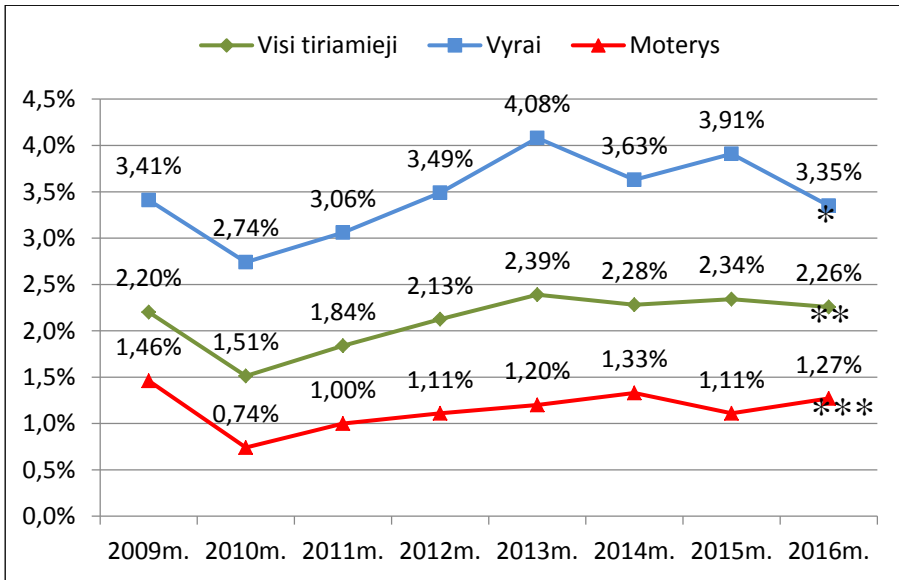
3.1.7. Sunkios hipercholesterolemijos ir sunkios hipertrigliceridemijos paplitimo įvertinimas

Sunki hipercholesterolemija (MTL-C ≥ 6 mmol/l) buvo nustatyta 3,2 proc. (n = 2 956), o sunki hipertrigliceridemija (TG $\geq 4,5$ mmol/l) – 2,0 proc. (n = 1 827) tiriamųjų. Nuo 2009 m. iki 2016 m. tiriamojose kohortose sunkios hipercholesterolemijos paplitimas sumažėjo nuo 2,91 proc. iki 2,82 proc. (p = 0,003), o sunkios hipertrigliceridemijos dažnis padidėjo nuo 2,20 proc. iki 2,26 proc. (p = 0,001) (16, 17 pav.). Pacientai, sergantys sunkia hipercholesterolemija, buvo statistiškai reikšmingai vyresni, palyginti su pacientais, kuriems nustatyta sunki hipertrigliceridemija (54,14 \pm 6,22 vs. 49,37 \pm 6,10, p < 0,001). MTL-C ≥ 6 mmol/l ar TG $\geq 4,5$ mmol/l paplitimas skirtingose amžiaus grupėse reikšmingai nesiskyrė.



Tendencijos pamečiui: *p < 0,001; **p = 0,003; ***p = 0,574.

16 pav. Sunki δ s hipercholesterolemijos (MTL-C $\geq 6,0$ mmol/l) paplitimo tendencijos tarp vidutinio amžiaus Lietuvos gyventoj δ 2009–2016 m.



Tendencijos pamečiui: * $p = 0,017$; ** $p < 0,001$; *** $p = 0,358$.

17 pav. Sunkiōs hipertrigliceridemijos ($TG \geq 4,5$ mmol/l) paplitimo tendencijos tarp vidutinio amžiaus Lietuvos gyventojų 2009–2016 m.

3.1.8. Sunkios hipercholesterolemijos ir sunkios hipertrigliceridemijos rizikos profilių analizė

Iš visų tiriamųjų buvo išskirtos dvi grupės: 2 956 tiriamieji, sergantys sunkia hipercholesterolemija, ir 1 827 tiriamieji, kuriems nustatyta sunki hipertrigliceridemija (iš viso – 4 783). Grupės buvo lyginamos vertinant demografinius, laboratorinius rodiklius ir ŠKL rizikos veiksnių dažnį (16 lentelė). Pacientai, sergantys sunkia hipercholesterolemija, buvo vyresnio amžiaus, palyginti su tiriamųjų, kuriems nustatyta sunki hipertrigliceridemija, grupe (atitinkamai 54,14 m. vs. 49,37 m., $p < 0,001$). Vertinant pagrindinius rizikos veiksnius, pastebėta, kad visi veiksniai, išskyrus KŠL šeiminių anamnezę, dažniau nustatyti tiriamųjų, kuriems diagnozuota sunki hipertrigliceridemija, grupėje, palyginti su tiriamųjų, sergančių sunkia hipercholesterolemija, grupe.

16 lentelė. Pacientų, sergančių sunkia hipercholesterolemija ir sunkia hipertrigliceridemija, bendrųjų charakteristikų ir kardiovaskulinės rizikos profilio palyginimas

Rodiklis	Iš viso		MTL-C \geq 6 mmol/l		TG \geq 4,5 mmol/l		P reikšmė
	n = 4 783		n = 2 956		n = 1 827		
	Vid.	SN	Vid.	SN	Vid.	SN	
Amžius (metais)	52,32	6,60	54,14	6,22	49,37	6,10	<0,001
Liemens apimtis (cm)	96,91	13,24	93,04	11,98	103,18	12,77	<0,001
KMI (kg/m ²)	29,65	5,07	28,61	4,69	31,34	5,22	<0,001
SKS (mmHg)	136,68	17,17	135,14	16,78	139,17	17,50	<0,001
DKS (mmHg)	84,51	9,95	83,51	9,58	86,12	10,31	<0,001
ŠSD (k./min.)	72,87	8,94	72,33	8,80	73,75	9,11	<0,001
Gliukozė (mmol/l)	5,92	1,84	5,54	1,06	6,54	2,54	<0,001
B-Ch (mmol/l)	8,22	1,44	8,89	0,91	7,14	1,47	<0,001
MTL-C (mmol/l)	5,43	1,76	6,61	0,65	3,52	1,25	<0,001
DTL-C (mmol/l)	1,39	0,46	1,57	0,40	1,12	0,40	<0,001
TG (mmol/l)	3,78	3,18	1,92	0,78	6,79	3,29	<0,001
Ne DTL-C	6,83	1,30	7,33	0,87	6,02	1,46	<0,001
SCORE indeksas	2,82	2,34	2,99	2,35	2,55	2,30	<0,001
<i>Dažniai</i>	n	proc.	n	proc.	n	proc.	
CD (proc.)	851	17,8	335	11,3	516	28,2	<0,001
AH (proc.)	3 065	64,1	1 801	60,9	1 264	69,2	<0,001
Pilvinis nutukimas (proc.)	2 537	53,0	1 425	48,2	1 112	60,9	<0,001
Rūkymas (proc.)	1 351	28,2	675	22,8	676	37,0	<0,001
Metabolinis sindromas (proc.)	2 665	55,7	1 270	43,0	1 395	76,4	<0,001
RV \geq 3 (proc.)	3 490	73,0	1 957	66,2	1 533	83,9	<0,001
KŠL anamnezė (proc.)	1 436	30,0	902	30,5	534	29,2	0,346
Mityba (nesubalansuota) (proc.)	3 272	68,4	1 903	64,4	1 369	74,9	<0,001

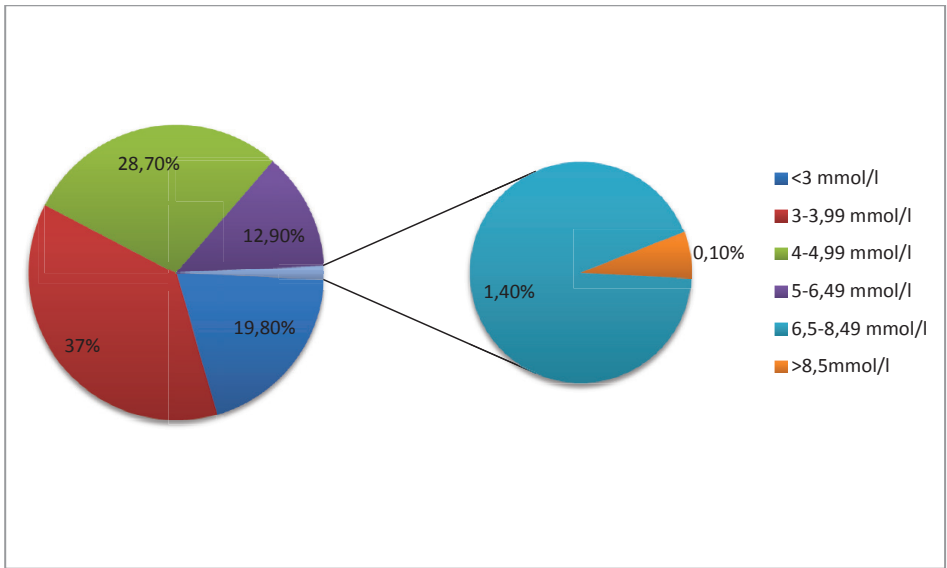
Fizinis aktyvumas (nepakankamas) (proc.)	2 769	57,9	1 614	54,6	1 155	63,2	<0,001
KMI <25 (kg/m²) (proc.)	795	16,6	643	21,8	152	8,3	<0,001
KMI 25–30 (kg/m²) (proc.)	1 972	41,2	1 321	44,7	651	35,6	<0,001
KMI 30–40 (kg/m²) (proc.)	1 859	38,9	929	31,4	930	50,9	<0,001
KMI >40 (kg/m²) (proc.)	157	3,3	63	2,1	94	5,1	<0,001

Santrumpos: Vid. – vidurkis, SN – standartinis nuokrypis, KMI – kūno masės indeksas, SKS – sistolinis kraujo spaudimas, DKS – diastolinis kraujo spaudimas, ŠSD – širdies susitraukimų dažnis, B-Ch – bendrasis cholesterolis, MTL-C – mažo tankio lipoproteinų cholesterolis, DTL-C – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis, TG – trigliceridai, CD – cukrinis diabetas, AH – arterinė hipertenzija, RV – rizikos veiksniai, KŠL – koronarinė širdies liga.

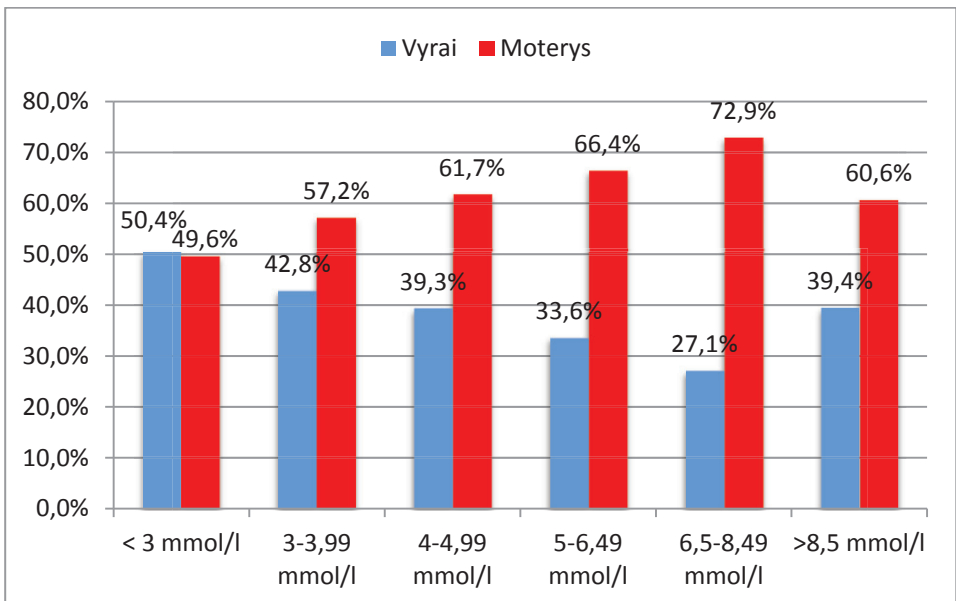
3.1.9. Mažo tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracijos pasiskirstymas tyrimo populiacijoje

Pirminės prevencinės programos analizės duomenimis, 19,8 proc. tiriamųjų (n = 18 290, 49,6 proc. moterų ir 50,4 proc. vyrų, p < 0,01) nustatyta MTL-C koncentracija, mažesnė negu 3 mmol/l. Nuo 2009 m. iki 2016 m. statistiškai reikšmingai mažėjo pacientų, turinčių rekomenduojamą MTL-C koncentraciją (<3 mmol/l) (nuo 21,9 proc. iki 19,3 proc., p = 0,001). Ši tendencija buvo ryški tiek vyrų (nuo 25,5 proc. iki 22,9 proc., p = 0,001), tiek moterų grupėje (nuo 19,7 proc. iki 16,1 proc., p = 0,001). MTL-C koncentracijų pasiskirstymas tarp vidutinio amžiaus Lietuvos gyventojų nuo 2009 m. iki 2016 m. yra pavaizduotas 18 paveiksle. MTL-C koncentracijos, didesnės negu 3 mmol/l, tyrimo kohorte dažniau, palyginti su vyrų grupe, nustatytos moterims (19 pav.).

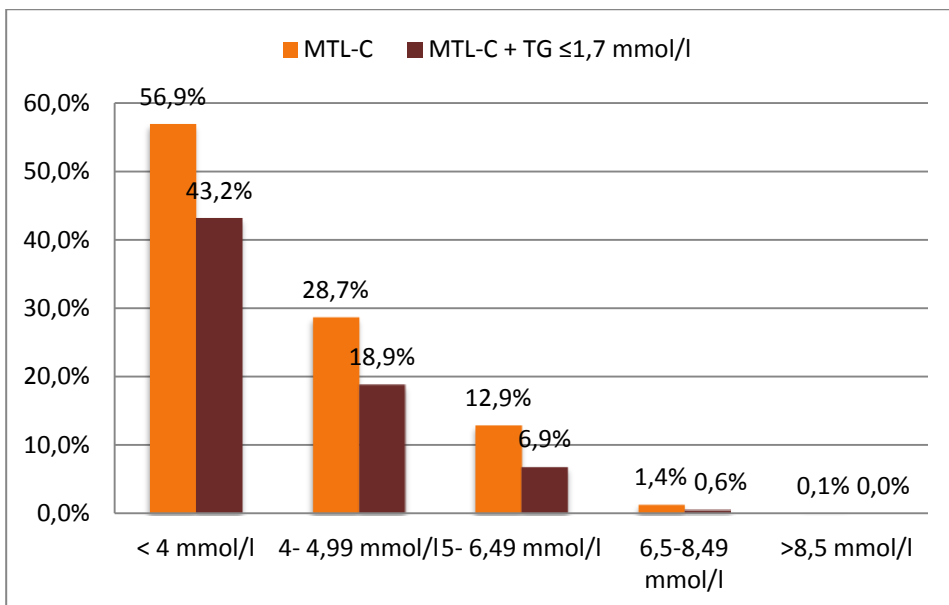
Įvertinus pacientų, kuriems nustatyta padidėjusi MTL-C koncentracija, trigliceridų kiekį, matyti, kad 1,4 proc. (n = 1 293) tiriamųjų, neatsižvelgiant į TG, MTL-C koncentracija buvo 6,5–8,49 mmol/l intervale, o MTL-C 6,5–8,49 mmol/l ir TG ≤ 1,7 mmol/l nustatytas 0,6 proc. (n = 554) tyrimo dalyvių (20 pav.).



18 pav. Mažo tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracijų pasiskirstymas programos populiacijoje 2009–2016 m.



19 pav. Mažo tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracijų pasiskirstymas tarp vidutinio amžiaus Lietuvos vyrų ir moterų 2009–2016 m.



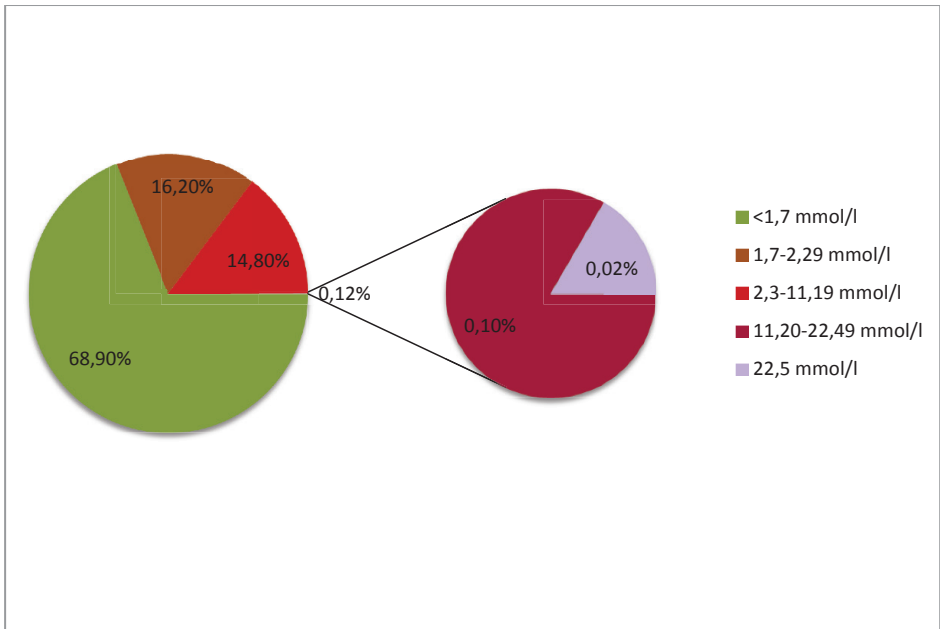
Santrumpos: MTL-C – mažo tankio lipoproteinų cholesterolis; TG – trigliceridai.

20 pav. Mažo tankio lipoproteinų cholesterolio pasiskirstymas tiriamojoje populiacijoje, atsižvelgiant į trigliceridų reikšmes, 2009–2016 m.

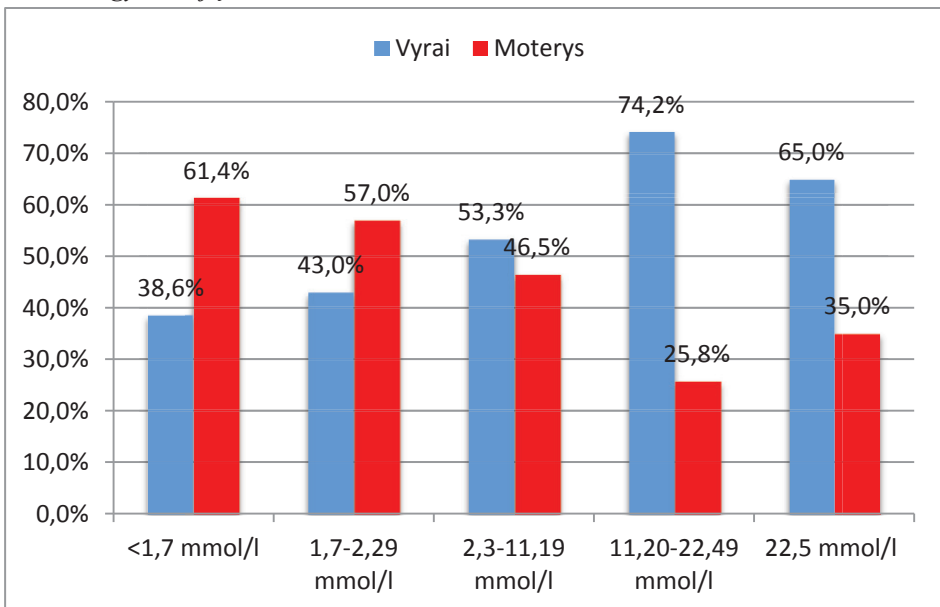
3.1.10. Trigliceridų koncentracijos pasiskirstymas tyrimo populiacijoje

Trigliceridų koncentracija, mažesnė negu 1,7 mmol/l, nustatyta 68,9 proc. tyrimo dalyvių ($n = 63\ 644$, 61,4 proc. moterų ir 38,6 proc. vyrų, $p < 0,01$). Nuo 2009 m. iki 2016 m. programos populiacijoje sumažėjo asmenų, kuriems nustatyta rekomenduojama TG koncentracija ($< 1,7$ mmol/l) – nuo 69,69 proc. iki 69,09 proc. ($p < 0,001$). Ši tendencija stebėta tarp vyrų (nuo 64,31 proc. iki 63,63 proc., $p = 0,002$). Moterų grupėje rekomenduojamos trigliceridų koncentracijos dažnis išliko stabilus (nuo 73,0 proc. iki 74,0 proc., $p = 0,778$).

Skirtingų trigliceridų koncentracijų pasiskirstymas tarp vidutinio amžiaus Lietuvos gyventojų 2009–2016 m. pavaizduotas 21 paveiksle. TG koncentracijos $< 2,3$ mmol/l būdingesnės moterims, o labai didelė TG koncentracija ($> 11,2$ mmol/l) tyrimo kohortoje dažniau nustatyta vyrams (22 pav.).



21 pav. Trigliceridų koncentracijos pasiskirstymas tarp vidutinio amžiaus Lietuvos gyventojų 2009–2016 m.



22 pav. Trigliceridų koncentracijų pasiskirstymas tarp vidutinio amžiaus Lietuvos vyrų ir moterų 2009–2016 m.

3.1.11. Aterogeninės dislipidemijos rizikos profilio analizė

Programos populiacijoje 8,1 proc. (n = 7 489) asmenų nustatyta aterogeninė dislipidemija (AD) (54,5 proc. jų – moterys, 45,5 proc. – vyrai). Izoliuotai padidėjusi trigliceridų koncentracija (>1,7 mmol/l) nustatyta 22,3 proc. (n = 20 593) tyrimo dalyvių, o izoliuotai sumažėjęs DTL-C (<1,2 mmol/l moterims ir <1,0 mmol/l vyrams) – 5,6 proc. (n = 5 153) tiriamųjų. Vidutinis sergančiųjų AD amžius buvo 52,03±6,60 metų. Mažesnės vidutinės trigliceridų koncentracijos, palyginti su jaunesniais tiriamaisiais, buvo nustatytos vyresniems vyrams ir moterims, sergantiems AD.

Pacientų, sergančių aterogenine dislipidemija (AD), hipertrigliceridemija ir sumažėjusia DTL-C koncentracija, bendrųjų charakteristikų ir kardiovaskulinės rizikos profilio palyginimas pateiktas 17 lentelėje. Tiriamieji, kuriems nustatyta mažesnė DTL-C koncentracija, buvo vyresni negu kitų grupių respondantai (52,41±6,33 metų). Palyginti su kitomis tirtomis grupėmis, tarp pacientų, sergančių AD, stebėtas didesnis ŠKL rizikos veiksnių paplitimas: AH (69,0 proc.), CD (22,6 proc.), pilvinis nutukimas (67,6 proc.), MetS (88,9 proc.), nesubalansuota dieta (71,0 proc.), mažas fizinis aktyvumas (64,2 proc.). 86,1 proc. minėtos grupės tiriamųjų nustatyti daugiau negu trys ŠKL rizikos veiksniai. Rūkančiųjų (26,1 proc.) ir turinčių KŠL šeiminių anamnezę (29,1 proc.) taip pat buvo daugiau tarp pacientų, sergančių AD, palyginti su tiriamųjų, kuriems nustatyta sumažėjusi DTL-C koncentracija, grupe. Pacientams, esant sumažėjusiai DTL-C koncentracijai, buvo būdingas palankesnis ŠKL rizikos profilis: CD – 12,5 proc., AH – 56,9 proc., MetS – 52,7 proc., rūkymas – 22,3 proc., nesubalansuota mityba – 62,2 proc., mažas fizinis aktyvumas – 56,5 proc. Tiriamiesiems, sergantiems hipertrigliceridemija, nustatyta didesnė B-Ch (6,74±1,24 mmol/l), MTL-C (4,28±1,16 mmol/l), DTL-C (1,45±0,34 mmol/l), ne-DTL-C (5,29±1,22 mmol/l) koncentracija ir mažesnis, palyginti su kitomis grupėmis, SCORE įvertis (2,27±1,94).

17 lentelė. Pacientų, sergančių aterogenine dislipidemija, hipertrigliceridemija ir sumažėjusia didelio tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracija, bendrųjų charakteristikų bei širdies ir kraujagyslių ligų rizikos profilio palyginimas

Rodiklis	Aterogeninė dislipidemija n = 7489		Hipertrigliceridemija n = 20593		Sumažėjęs DTL-C n = 5153		P reikšmė	P reikšmė (AD vs. HTG)	P reikšmė (AD vs. DTL-C)	P reikšmė (HTG vs. DTL-C)
	Vid.	SN	Vid.	SN	Vid.	SN				
	Amžius (metais)	52,03	6,6	51,71	6,44	52,41				
KMI (kg/m ²)	31,91	5,63	30,21	5,30	29,99	5,95	<0,001	<0,001	<0,001	0,027
SKS (mmHg)	137,61	16,95	136,85	16,79	133,87	16,36	<0,001	0,002	<0,001	<0,001
DKS (mmHg)	84,93	9,71	84,66	9,73	82,87	9,31	<0,001	0,093	<0,001	<0,001
ŠSD (k./min.)	73,02	8,70	72,67	8,77	72,52	8,88	0,002	0,009	0,005	0,519
Gliukozė (mmol/l)	6,06	1,90	5,76	1,47	5,55	1,27	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
B-Ch (mmol/l)	6,16	1,25	6,74	1,24	5,10	1,05	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
MTL-C (mmol/l)	3,89	1,12	4,28	1,16	3,53	0,97	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
DTL-C (mmol/l)	0,95	0,15	1,45	0,34	0,98	0,15	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
TG (mmol/l)	3,16	2,09	2,55	1,22	1,24	0,29	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Ne DTL-C (mmol/l)	5,20	1,23	5,29	1,22	4,11	1,02	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
TG/DTL-C santykis	3,58	4,11	1,86	1,04	1,32	0,55	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
SCORE indeksas	2,19	1,95	2,27	1,94	1,63	1,45	<0,001	0,008	<0,001	<0,001
Aterogeninis indeksas (log (TG/DTL-C))	0,48	0,22	0,23	0,17	0,10	0,14	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

<i>Dažniai</i>	n	proc.	n	proc.	n	proc.	n	proc.	p	p	p
CD (proc.)	1 696	22,6	3 258	15,8	644	12,5	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
AH (proc.)	5 170	69,0	13 373	64,9	2 934	56,9	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Pilvinis nutukimas (proc.)	5 062	67,6	11 485	55,8	2 764	53,6	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,018
Rūkymas (proc.)	1 953	26,1	5 319	25,8	1 148	22,3	<0,001	1	<0,001	<0,001	<0,001
MetS (proc.)	6 657	88,9	11 809	57,3	2 714	52,7	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
RV ≥3 (proc.)	6 448	86,1	15 051	73,1	3 473	67,4	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
KŠL anamnezė (proc.)	2 176	29,1	5 716	27,8	1 311	25,4	<0,001	0,1	<0,001	<0,001	0,003
Mityba (nesubalansuota) (proc.)	5 319	71,0	14 086	68,4	3 204	62,2	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Fizinis aktyvumas (nepakankamas) (proc.)	4 811	64,2	11 737	57,0	2 910	56,5	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	1
KMI <25 (kg/m ²) (proc.)	591	7,9	2 996	14,5	1 001	19,4	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
KMI 25–30 (kg/m ²) (proc.)	2 451	32,7	7 950	38,6	1 877	36,4	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
KMI 30–40 (kg/m ²) (proc.)	3 844	51,3	8 706	42,3	1 952	37,9	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
KMI >40 (kg/m ²) (proc.)	603	8,1	941	4,6	323	6,3	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Santrumpos: DTL-C – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis, Vid. – vidurkis, SN – standartinis nuokrypis, AD – aterogeninė dislipidemija, HTG – hipertrigliceridemija, KMI – kūno masės indeksas, SKS – sistolinis kraujo spaudimas, DKS – diastolinis kraujo spaudimas, ŠSD – širdies susitraukimų dažnis, B-Ch – bendrasis cholesterolis, MTL-C – mažo tankio lipoproteinų cholesterolis, DTL-C – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis, TG – trigliceridai, CD – cukrinis diabetas, AH – arterinė hipertenzija, MetS – metabolinis sindromas, RV – rizikos veiksniai, KŠL – koronarinė širdies liga.

3.1.12. Aterogeninės dislipidemijos sąsajos su širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksniais

Visi ŠKL rizikos veiksniai, iš jų CD (ŠS: 2,74, 95 proc. PI: 2,58–2,90), AH (ŠS: 1,96, 95 proc. PI: 1,87–2,01), nutukimas (ŠS: 2,92, 95 proc. PI: 2,78–3,10) ir rūkymas (ŠS: 2,74, 95 proc. PI: 2,58–2,90), reikšmingai siejosi su AD (18 lentelė). Metabolinis sindromas lėmė tirtų asmenų riziką turėti AD net 22,4 (20,69–23,97) karto dažniau negu nesergant MetS. Taip pat visi tirti ŠKL rizikos veiksniai siejosi su didesne hipertrigliceridemijos galimybe. Ši tendencija išliko ir išskyrus tiriamuosius pagal lytį, atmetus rūkymą, kurio asociacijos su AD ar hipertrigliceridemija vyrų grupėje nebuvo reikšmingos (18 lentelė). Reikšmingų ryšių tarp izoliuotai sumažėjusios DTL-C koncentracijos ir tokių rizikos faktorių, kaip rūkymas, KŠL šeiminė anamnezė ir nesubalansuota dieta, tarp visų tiriamųjų nustatyta nebuvo, bet netaisyklinga mityba siejosi su sumažėjusia DTL-C koncentracija moterų grupėje (ŠS: 1,09, 95 proc. PI: 1,01–1,17).

18 lentelė. ŠKL rizikos veiksnių sąsajos su skirtingais dislipidemijos profiliais (aterogenine dislipidemija, hipertrigliceridemija ir sumažėjusia didelio tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracija)

Rodiklis	Grupė	Aterogeninė dislipidemija		Hipertrigliceridemija		Sumažėjusi DTL-C koncentracija	
		ŠS (95 proc. PI)	p reikšmė	ŠS (95 proc. PI)	p reikšmė	ŠS (95 proc. PI)	p reikšmė
CD	Visi	2,74 (2,58–2,90)	<0,001	1,84 (1,76–1,93)	<0,001	1,20 (1,11–1,31)	0,001
	Vyrai	2,13 (1,94–2,34)	<0,001	1,69 (1,57–1,81)	<0,001	1,08 (0,94–1,25)	0,293
	Moterys	3,29 (3,05–3,55)	<0,001	2,02 (1,90–2,15)	<0,001	1,28 (1,15–1,42)	0,001
AH	Visi	1,96 (1,87–2,01)	<0,001	1,75 (1,69–1,80)	<0,001	1,11 (1,05–1,18)	0,001
	Vyrai	1,70 (1,59–1,83)	<0,001	1,78 (1,70–1,87)	<0,001	0,89 (0,82–0,98)	0,014
	Moterys	2,40 (2,23–2,59)	<0,001	1,92 (1,84–2,02)	<0,001	1,27 (1,18–1,37)	0,001
Rūkymas	Visi	1,20 (1,14–1,27)	<0,001	1,22 (1,18–1,27)	<0,001	0,96 (0,90–1,03)	0,225
	Vyrai	1,07 (0,99–1,14)	0,081	0,95 (0,91–0,99)	0,043	1,04 (0,95–1,14)	0,378
	Moterys	1,29 (1,17–1,42)	<0,001	1,27 (1,19–1,36)	<0,001	0,94 (0,83–1,06)	0,296
Nutukimas	Visi	2,92 (2,78–3,10)	<0,001	1,87 (1,81–1,93)	<0,001	1,52 (1,44–1,61)	0,001
	Vyrai	3,09 (2,88–3,32)	<0,001	2,19 (2,09–2,30)	<0,001	1,34 (1,22–1,47)	0,001
	Moterys	3,75 (3,46–4,06)	<0,001	2,29 (2,19–2,40)	<0,001	1,67 (1,54–1,80)	0,001
MetS	Visi	22,27 (20,69–23,97)	<0,001	4,24 (4,10–4,38)	<0,001	2,57 (2,43–2,72)	0,001
	Vyrai	17,51 (15,97–19,19)	<0,001	3,97 (3,78–4,17)	<0,001	1,72 (1,57–1,89)	0,001
	Moterys	38,52 (33,68–44,04)	<0,001	5,23 (5,00–5,48)	<0,001	3,31 (3,07–3,57)	0,001

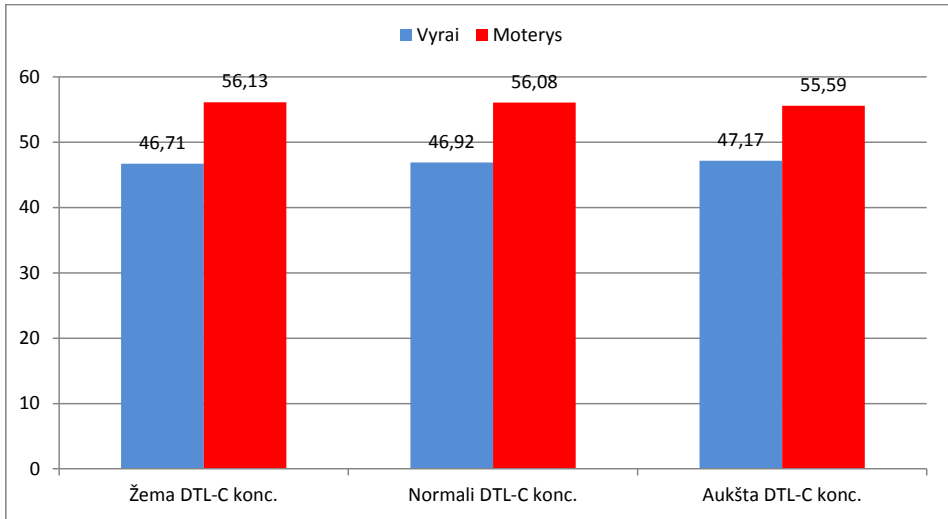
KŠL anamnezė	Visi	1,18 (1,12–1,25)	<0,001	1,12 (1,08–1,16)	<0,001	0,97 (0,90–1,03)	0,340
	Vyrai	1,30 (1,20–1,40)	<0,001	1,20 (1,14–1,26)	<0,001	0,96 (0,86–1,07)	0,427
	Moterys	1,13 (1,05–1,21)	<0,001	1,11 (1,06–1,16)	<0,001	0,97 (0,89–1,05)	0,414
Mityba (nesubalansuota)	Visi	1,59 (1,51–1,68)	<0,001	1,47 (1,43–1,52)	<0,001	1,03 (0,97–1,09)	0,297
	Vyrai	1,47 (1,36–1,58)	<0,001	1,49 (1,42–1,56)	<0,001	0,96 (0,88–1,06)	0,407
	Moterys	1,68 (1,56–1,80)	<0,001	1,42 (1,36–1,49)	<0,001	1,09 (1,01–1,17)	0,029
Fizinis aktyvumas (nepakankamas)	Visi	1,80 (1,71–1,89)	<0,001	1,35 (1,31–1,40)	<0,001	1,25 (1,19–1,33)	<0,001
	Vyrai	1,79 (1,67–1,92)	<0,001	1,42 (1,35–1,48)	<0,001	1,13 (1,04–1,24)	0,007
	Moterys	1,87 (1,74–1,99)	<0,001	1,40 (1,34–1,46)	<0,001	1,33 (1,23–1,43)	0,001
RV ≥ 3	Visi	1,47 (1,38–1,57)	<0,001	1,58 (1,51–1,64)	<0,001	0,90 (0,84–0,96)	0,002
	Vyrai	1,99 (1,76–2,25)	<0,001	1,56 (1,46–1,67)	<0,001	1,19 (1,04–1,36)	0,011
	Moterys	1,26 (1,16–1,36)	<0,001	1,45 (1,37–1,52)	<0,001	0,82 (0,76–0,89)	0,001

Santrumpos: ŠS – šansų santykis, DTL-C – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis, CD – cukrinis diabetas, AH – arterinė hipertenzija, MetS – metabolinis sindromas, RV – rizikos veiksniai, KŠL – koronarinė širdies liga.

3.1.13. Didelio tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracijos pasiskirstymas ir sąsajos su širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksniais

Tyrimo metu 42,8 proc. (n = 39 496) tiriamųjų nustatyta normali DTL-C koncentracija, 43,6 proc. (n = 40 235) – padidėjęs DTL-C kiekis, 13,7 proc. (n = 12 642) – sumažėjusi DTL-C koncentracija. Tiriamųjų, kuriems nustatyta sumažėjusi DTL-C koncentracija, vidutinis amžius buvo 52,19±6,49 metų, normali DTL-C koncentracija nustatyta 51,00±6,34 metų ir padidėjusi DTL-C koncentracija – 53,27±5,76 metų tiriamiesiems (p < 0,001) (19 lentelė). Vyrai, kuriems nustatyta padidėjusi DTL-C koncentracija, buvo vyresni už kitus savo lyties atstovus, kurių DTL-C koncentracija buvo normali ar sumažėjusi (p < 0,001). Moterys, kurioms nustatyta sumažėjusi DTL-C koncentracija, buvo vyresnės už tas, kurių DTL-C koncentracija buvo normali ar padidėjusi (p < 0,001) (23 pav.).

Pacientų, kuriems nustatyta sumažėjusi, normali ir padidėjusi DTL-C koncentracija, bendrųjų charakteristikų ir ŠKL rizikos profilio palyginimas pateiktas 19 lentelėje. Vidutinė B-Ch koncentracija buvo didžiausia tiriamųjų, kuriems nustatyta padidėjusi DTL-C koncentracija, grupėje, palyginti su tiriamaisiais, kurių DTL-C koncentracija buvo sumažėjusi ar normali (6,31±1,18, p < 0,001), MTL-C buvo didžiausias pacientų, kuriems nustatyta normali DTL-C koncentracija (3,95±1,04, p < 0,001), o didžiausia TG koncentracija nustatyta pacientams, kurių DTL-C koncentracija sumažėjusi (2,38±1,87, p < 0,001). Visi ŠKL rizikos veiksniai, išskyrus rūkymą, būdingiausi pacientams, kuriems nustatyta sumažėjusi DTL-C koncentracija (p < 0,001): AH – 64,1 proc., CD – 18,5 proc., pilvinis nutukimas – 61,9 proc., MetS – 74,1 proc., KŠL anamnezė – 27,6 proc., nesubalansuota mityba – 67,4 proc., nepakankamas fizinis aktyvumas – 61,1 proc., KMI 30–40 (kg/m²) – 45,8 proc. Rūkymas būdingiausias pacientams, kuriems nustatyta normali DTL-C koncentracija (25,1 proc.), kiek mažesnei daliai rūkančiųjų diagnozuota sumažėjusi DTL-C koncentracija (24,5 proc.), o mažiausia rūkančiųjų, turinčių padidėjusią DTL-C koncentraciją (20,4 proc.) (p < 0,001) (19 lentelė).



Santrumpa: DTL-C – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis.

23 pav. Amžiaus skirtumai (metais) tarp skirtingų didelio tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracijų grupių ($p = 0,001$)

19 lentelė. Pacientų, kuriems nustatyta sumažėjusi, normali ir padidėjusi didelio tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracija, bendrųjų charakteristikų bei širdies ir kraujagyslių ligų rizikos profilio palyginimas

Rodiklis	Sumažėjusi DTL-C konc.		Normali DTL-C konc.		Padidėjusi DTL-C konc.		P reikšmė	p (1 gr. vs. 2 gr.)	p (1 gr. vs. 3 gr.)	p (2 gr. vs. 3 gr.)
	n = 12 642		n = 39 496		n = 40 235					
	Vid.	SN	Vid.	SN	Vid.	SN				
Amžius (metais)	52,19	6,49	51,00	6,34	53,27	5,76	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Liemens apimtis (cm)	99,99	13,96	96,23	13,01	89,28	12,42	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
KMI (kg/m²)	31,12	5,84	29,20	5,29	27,22	4,98	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
SKS (mmHg)	136,08	16,81	133,97	16,11	132,27	16,27	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
DKS (mmHg)	84,09	9,60	83,26	9,51	81,86	9,33	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
ŠSD (k/min.)	72,81	8,78	71,84	9,10	71,78	8,44	<0,001	<0,001	<0,001	0,579
Glikozė (mmol/l)	5,85	1,69	5,57	1,24	5,36	0,97	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
B-Ch (mmol/l)	5,72	1,28	5,97	1,19	6,31	1,18	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

MTL-C (mmol/l)	3,75	1,08	3,95	1,04	3,84	1,10	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
DTL-C (mmol/l)	0,97	0,15	1,31	0,14	1,94	0,38	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
TG (mmol/l)	2,38	1,87	1,70	1,06	1,23	0,72	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Ne DTL	4,76	1,27	4,66	1,18	4,36	1,20	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
TG/DTL	2,66	3,37	1,33	0,91	0,66	0,42	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
SCORE indeksas	1,96	1,78	1,88	1,69	1,84	1,63	<0,001	<0,001	<0,001	0,001
Aterogeniškumo indeksas (log (TG/DTL-C))	0,32	0,27	0,06	0,23	-0,24	0,22	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Dažniai	n	proc.	n	proc.	n	proc.				
CD (proc.)	2 340	18,5	4 559	11,5	2 998	7,5	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
AH (proc.)	8 104	64,1	22 058	55,8	20 155	50,1	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Pilvinis nutukimas (proc.)	7 826	61,9	17 998	45,6	14 584	36,2	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Rūkymas (proc.)	3 101	24,5	9 917	25,1	8 200	20,4	<0,001	0,582	<0,001	<0,001

MetS (proc.)	9 371	74,1	12 356	31,3	7 367	18,3	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
RV ≥3 (proc.)	9 921	78,5	23 879	60,5	20 171	50,1	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
KŠL anamnezė (proc.)	3 487	27,6	10 243	25,9	10 295	25,6	<0,001	0,001	<0,001	0,798
Mityba (nesubalansuota) (proc.)	8 523	67,4	24 982	63,3	23 295	57,9	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Fizinis aktyvumas (nepakankamas) (proc.)	7 721	61,1	20 620	52,2	18 927	47,0	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
KMI <25 (kg/m ²) (proc.)	1 592	12,6	8 391	21,2	14 908	37,1	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
KMI 25–30 (kg/m ²) (proc.)	4 328	34,2	15 915	40,3	15 346	38,1	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
KMI 30–40 (kg/m ²) (proc.)	5 796	45,8	13 742	34,8	9 240	23,0	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
KMI >40 (kg/m ²) (proc.)	926	7,3	1 448	3,7	741	1,8	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Santrumpos: DTL-C – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis, Vid. – vidurkis, SN – standartinis nuokrypis, AD – aterogeninė dislipidemija, HTG – hipertrigliceridemija, KMI – kūno masės indeksas, SKS – sistolinis kraujo spaudimas, DKS – diastolinis kraujo spaudimas, ŠSD – širdies susitraukimų dažnis, B-Ch – bendrasis cholesterolis, MTL-C – mažo tankio lipoproteinų cholesterolis, DTL-C – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis, TG – trigliceridai, CD – cukrinis diabetas, AH – arterinė hipertenzija, MetS – metabolinis sindromas, RV – rizikos veiksniai, KŠL – koronarinė širdies liga.

Širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnių ryšys su lipidogramos parametrais

Apskaičiavus šansų santykius, nustatyta, kad visi išanalizuoti ŠKL rizikos veiksniai, išskyrus CD, siejosi su padidėjusia ir smarkiai padidėjusia B-Ch, MTL-C koncentracija (20 lentelė, 21 lentelė). CD statistiškai reikšmingai buvo susijęs tik su smarkiai padidėjusia B-Ch koncentracija (ŠS: 1,317, 95 proc. PI: 1,227–1,414). Rūkymas rečiau buvo nustatomas esant hipercholesterolemijai (ŠS: 0,895, 95 proc. PI: 0,86–0,93), tačiau dažniau – esant sunkiai hipercholesterolemijai (ŠS: 1,213, 95 proc. PI: 1,1–1,337) (21 lentelė). Visi išanalizuoti ŠKL rizikos veiksniai reikšmingai siejosi su padidėjusia ir smarkiai padidėjusia TG koncentracija (22 lentelė). Visi tirti ŠKL rizikos veiksniai, iš jų CD (ŠS: 1,68, 95 proc. PI: 1,59–1,775), AH (ŠS: 1,311, 95 proc. PI: 1,257–1,368), nutukimas (ŠS: 1,744, 95 proc. PI: 1,67–1,821) ir rūkymas (ŠS: 1,202, 95 proc. PI: 1,144–1,264), reikšmingai buvo susiję su sumažėjusia DTL-C koncentracija (23 lentelė).

20 lentelė. Širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnių sąsajos su saikiai padidėjusia ir smarkiai padidėjusia bendrojo cholesterolio koncentracija

Rodiklis	Grupė	5,2 mmol/l > B-Ch < 7,5 mmol/l			B-Ch ≥ 7,5 mmol/l		
		ŠS (PI)	p reikšmė	*p reikšmė	ŠS (PI)	p reikšmė	*p reikšmė
Nepakankamas fizinis aktyvumas	Moterys	1,04 (0,995; 1,088)	0,079	<0,001	1,119 (1,054; 1,187)	<0,001	<0,001
	Vyrai	1,174 (1,123; 1,228)	<0,001		1,39 (1,287; 1,502)	<0,001	<0,001
	Visi	1,105 (1,071; 1,14)	<0,001		1,214 (1,159; 1,273)	<0,001	
Nesubalansuota mityba	Moterys	1,243 (1,189; 1,299)	<0,001	0,001	1,388 (1,307; 1,474)	<0,001	<0,001
	Vyrai	1,381 (1,32; 1,445)	<0,001		1,772 (1,63; 1,927)	<0,001	<0,001
	Visi	1,309 (1,268; 1,351)	<0,001		1,515 (1,443; 1,59)	<0,001	<0,001
CD	Moterys	0,915 (0,853; 0,981)	0,013	<0,001	1,14 (1,042; 1,248)	0,004	<0,001
	Vyrai	1,134 (1,051; 1,222)	0,001		1,714 (1,529; 1,923)	<0,001	<0,001
	Visi	1,012 (0,962; 1,066)	0,643		1,317 (1,227; 1,414)	<0,001	<0,001
PAH	Moterys	1,086 (1,038; 1,135)	<0,001	<0,001	1,365 (1,285; 1,451)	<0,001	<0,001
	Vyrai	1,384 (1,324; 1,447)	<0,001		1,867 (1,727; 2,018)	<0,001	<0,001
	Visi	1,227 (1,189; 1,266)	<0,001		1,537 (1,466; 1,612)	<0,001	<0,001
Rūkymas	Moterys	1,12 (1,039; 1,207)	0,003	0,086	1,385 (1,26; 1,523)	<0,001	0,011
	Vyrai	1,037 (0,992; 1,085)	0,111		1,185 (1,096; 1,281)	<0,001	<0,001
	Visi	1,059 (1,019; 1,101)	0,004		1,257 (1,184; 1,335)	<0,001	<0,001
Nutukimas	Moterys	1,013 (0,97; 1,059)	0,554	<0,001	1,067 (1,005; 1,132)	0,033	<0,001
	Vyrai	1,267 (1,205; 1,332)	<0,001		1,599 (1,472; 1,737)	<0,001	<0,001
	Visi	1,118 (1,082; 1,156)	<0,001		1,217 (1,16; 1,277)	<0,001	<0,001
KŠL anamnezė	Moterys	1,07 (1,018; 1,125)	0,008	0,106	1,274 (1,193; 1,36)	<0,001	0,959
	Vyrai	1,136 (1,078; 1,198)	<0,001		1,279 (1,171; 1,398)	<0,001	<0,001
	Visi	1,101 (1,061; 1,141)	<0,001		1,277 (1,212; 1,345)	<0,001	<0,001

MetS	Moterys	1,178 (1,123; 1,236)	<0,001	<0,001	1,83 (1,721; 1,946)	<0,001	<0,001
	Vyrai	1,637 (1,551; 1,727)	<0,001		3,001 (2,763; 3,26)	<0,001	
	Visi	1,365 (1,317; 1,415)	<0,001		2,164 (2,06; 2,273)	<0,001	
KMI >30	Moterys	0,948 (0,907; 0,992)	0,021	<0,001	0,891 (0,839; 0,947)	<0,001	<0,001
	Vyrai	1,298 (1,234; 1,365)	<0,001		1,583 (1,456; 1,72)	<0,001	
	Visi	1,093 (1,057; 1,13)	<0,001		1,079 (1,028; 1,133)	0,002	
RV >=3	Moterys	1,901 (1,807; 2)	<0,001	<0,001	2,555 (2,369; 2,755)	<0,001	<0,001
	Vyrai	2,321 (2,206; 2,442)	<0,001		3,627 (3,26; 4,035)	<0,001	
	Visi	2,103 (2,029; 2,179)	<0,001		2,906 (2,734; 3,089)	<0,001	

**p* – homogeniškumo tarp lyties.

Santrumpos: B-Ch – bendrasis cholesterolis, ŠS – šansų santykis, CD – cukrinis diabetas, PAH – pirminė arterinė hipertenzija, KŠL – koronarinė širdies liga, MetS – metabolinis sindromas, KMI – kūno masės indeksas, RV – rizikos veiksniai.

21 lentelė. Širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnių sąsajos su saikiai padidėjusia ir smarkiai padidėjusia mažo tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracija

Rodiklis	Grupė	3mmol/l^P MTL-C <6 mmol/l			MTL-C ≥6 mmol/l		
		ŠS (PI)	p reikšmė	*p reikšmė	ŠS (PI)	p reikšmė	*p reikšmė
Nepakankamas fizinis aktyvumas	Moterys	1,118 (1,069; 1,169)	<0,001	0,578	1,219 (1,11; 1,339)	<0,001	0,953
	Vyrai	1,138 (1,086; 1,193)	<0,001		1,225 (1,069; 1,404)	0,004	
	Visi	1,128 (1,092; 1,164)	<0,001		1,221 (1,13; 1,319)	<0,001	
Nesubalansuota mityba	Moterys	1,305 (1,248; 1,364)	<0,001	0,834	1,414 (1,285; 1,556)	<0,001	0,234
	Vyrai	1,296 (1,235; 1,359)	<0,001		1,573 (1,358; 1,824)	<0,001	
	Visi	1,3 (1,259; 1,344)	<0,001		1,461 (1,348; 1,583)	<0,001	
CD	Moterys	0,987 (0,92; 1,059)	0,718	0,573	1,027 (0,887; 1,189)	0,722	0,039
	Vyrai	1,017 (0,942; 1,099)	0,665		1,339 (1,091; 1,643)	0,005	
	Visi	1,001 (0,95; 1,054)	0,978		1,118 (0,992; 1,26)	0,067	
PAH	Moterys	1,2 (1,147; 1,255)	<0,001	0,029	1,457 (1,323; 1,604)	<0,001	0,561
	Vyrai	1,289 (1,23; 1,351)	<0,001		1,531 (1,335; 1,755)	<0,001	
	Visi	1,242 (1,203; 1,283)	<0,001		1,48 (1,368; 1,602)	<0,001	
Rūkymas	Moterys	0,975 (0,907; 1,048)	0,494	0,005	1,375 (1,198; 1,578)	<0,001	0,015
	Vyrai	0,863 (0,823; 0,904)	<0,001		1,08 (0,942; 1,239)	0,271	
	Visi	0,895 (0,86; 0,93)	<0,001		1,213 (1,1; 1,337)	<0,001	
Nutukimas	Moterys	1,257 (1,203; 1,315)	<0,001	0,012	1,315 (1,198; 1,445)	<0,001	0,652
	Vyrai	1,376 (1,304; 1,451)	<0,001		1,37 (1,179; 1,592)	<0,001	
	Visi	1,305 (1,262; 1,351)	<0,001		1,33 (1,228; 1,44)	<0,001	
KŠL anamnezė	Moterys	1,082 (1,029; 1,137)	0,002	0,087	1,351 (1,221; 1,493)	<0,001	0,655
	Vyrai	1,155 (1,092; 1,222)	<0,001		1,295 (1,108; 1,513)	0,001	
	Visi	1,114 (1,073; 1,156)	<0,001		1,334 (1,226; 1,452)	<0,001	
Mets	Moterys	1,447 (1,378; 1,519)	<0,001	0,539	2,266 (2,06; 2,493)	<0,001	0,974

	Vyrai	1,481 (1,4; 1,565)	<0,001		2,26 (1,958; 2,608)	<0,001	
	Visi	1,461 (1,409; 1,516)	<0,001		2,264 (2,091; 2,451)	<0,001	
KMI>30	Moterys	1,182 (1,129; 1,238)	<0,001	<0,001	1,023 (0,928; 1,127)	<0,001	0,005
	Vyrai	1,391 (1,318; 1,468)	<0,001		1,323 (1,137; 1,539)	<0,001	
	Visi	1,268 (1,224; 1,313)	<0,001		1,099 (1,013; 1,193)	0,023	
RV>=3	Moterys	2,212 (2,104; 2,326)	<0,001	0,061	2,955 (2,603; 3,355)	<0,001	0,613
	Vyrai	2,371 (2,25; 2,498)	<0,001		3,129 (2,607; 3,756)	<0,001	
	Visi	2,288 (2,206; 2,372)	<0,001		3,011 (2,713; 3,342)	<0,001	

**p* – homogeniškumo tarp lyties.

Santrumpos: MTL-C – mažo tankio lipoproteinų cholesterolis, ŠS – šansų santykis, CD – cukrinis diabetas, PAH – pirminė arterinė hipertenzija, KŠL – koronarinė širdies liga, Mets – metabolinis sindromas, KMI – kūno masės indeksas, RV – rizikos veiksniai.

22 lentelė. Širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnių sąsajos su saikiai padidėjusia ir smarkiai padidėjusia trigliceridų koncentracija

Rodiklis	Grupė	1,7 mmol/l < TG < 4,5 mmol/l		TG ≥ 4,5 mmol/l	
		ŠS (PI)	p reikšmė	ŠS (PI)	p reikšmė
Nepakankamas fizinis aktyvumas	Moterys	1,601 (1,539; 1,666)	<0,001	2,041 (1,72; 2,421)	<0,001
	Vyrai	1,61 (1,541; 1,682)	<0,001	2,115 (1,89; 2,367)	<0,001
	Visi	1,605 (1,559; 1,653)	<0,001	2,091 (1,903; 2,297)	<0,001
Nesubalansuota mityba	Moterys	1,564 (1,502; 1,629)	<0,001	1,958 (1,641; 2,336)	<0,001
	Vyrai	1,553 (1,483; 1,627)	<0,001	2,09 (1,838; 2,376)	<0,001
	Visi	1,559 (1,512; 1,608)	<0,001	2,044 (1,842; 2,268)	<0,001
CD	Moterys	2,868 (2,712; 3,033)	<0,001	5,694 (4,791; 6,766)	<0,001
	Vyrai	1,976 (1,844; 2,118)	<0,001	4,282 (3,756; 4,881)	<0,001
	Visi	2,463 (2,358; 2,572)	<0,001	4,719 (4,252; 5,239)	<0,001
PAH	Moterys	2,241 (2,149; 2,338)	<0,001	2,741 (2,275; 3,304)	<0,001
	Vyrai	1,919 (1,836; 2,005)	<0,001	2,643 (2,354; 2,968)	<0,001
	Visi	2,085 (2,022; 2,149)	<0,001	2,673 (2,422; 2,949)	<0,001
Rūkymas	Moterys	1,303 (1,226; 1,384)	<0,001	1,921 (1,555; 2,374)	<0,001
	Vyrai	0,959 (0,918; 1,003)	0,066	1,211 (1,084; 1,352)	0,001
	Visi	1,064 (1,026; 1,102)	0,001	1,316 (1,192; 1,453)	<0,001
Nutukimas	Moterys	2,949 (2,826; 3,076)	<0,001	3,999 (3,295; 4,852)	<0,001
	Vyrai	2,962 (2,825; 3,106)	<0,001	4,527 (4,047; 5,063)	<0,001
	Visi	2,954 (2,862; 3,049)	<0,001	4,345 (3,936; 4,797)	<0,001
KŠL anamnezė	Moterys	1,131 (1,083; 1,18)	<0,001	1,201 (1,011; 1,427)	<0,001
	Vyrai	1,264 (1,202; 1,33)	<0,001	1,461 (1,293; 1,651)	<0,001
	Visi	1,185 (1,147; 1,224)	<0,001	1,366 (1,236; 1,508)	<0,001

MetS	Moterys	10,946 (10,463; 11,45)	<0,001	0,703	18,426 (14,939; 22,727)	<0,001	0,035
	Vyrai	10,796 (10,223; 11,401)	<0,001		23,895 (21,034; 27,146)	<0,001	
	Visi	10,885 (10,514; 11,27)	<0,001		21,792 (19,49; 24,366)	<0,001	
KMI >30	Moterys	2,559 (2,46; 2,662)	<0,001	<0,001	3,07 (2,61; 3,61)	<0,001	<0,001
	Vyrai	3,121 (2,976; 3,273)	<0,001		4,691 (4,193; 5,247)	<0,001	
	Visi	2,772 (2,689; 2,857)	<0,001		4,029 (3,673; 4,421)	<0,001	
RV >=3	Moterys	3,925 (3,679; 4,186)	<0,001	<0,001	6,454 (4,514; 9,229)	<0,001	0,983
	Vyrai	3,081 (2,901; 3,273)	<0,001		6,483 (5,214; 8,06)	<0,001	
	Visi	3,478 (3,328; 3,634)	<0,001		6,475 (5,375; 7,8)	<0,001	

**p* – homogeniškumo tarp lyties.

Santrumpos: TG – trigliceridai, ŠS – šansų santykis, CD – cukrinis diabetas, PAH – pirminė arterinė hipertenzija, KŠL – koronarinė širdies liga, MetS – metabolinis sindromas, KMI – kūno masės indeksas, RV – rizikos veiksniai.

23 lentelė. Širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksmų sąsajos su padidėjusia ir sumažėjusia didelio tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracija

Rodiklis	Grupė	DTL-C < 1 mmol/l; DTL-C < 1,2 mmol/l			DTL-C ≥ 1,55 mmol/l		
		ŠS (PI)	p reikšmė	*p reikšmė	ŠS (PI)	p reikšmė	*p reikšmė
Nepakankamas fizinis aktyvumas	Moterys	1,324 (1,251; 1,402)	<0,001	0,144	0,699 (0,673; 0,726)	<0,001	0,017
	Vyrai	1,408 (1,326; 1,495)	<0,001		0,751 (0,717; 0,787)	<0,001	
	Visi	1,363 (1,308; 1,421)	<0,001		0,719 (0,699; 0,741)	<0,001	
Nesubalansuota mityba	Moterys	1,21 (1,142; 1,281)	<0,001	0,842	0,785 (0,755; 0,815)	<0,001	<0,001
	Vyrai	1,22 (1,145; 1,3)	<0,001		0,91 (0,868; 0,954)	<0,001	
	Visi	1,214 (1,164; 1,267)	<0,001		0,832 (0,807; 0,857)	<0,001	
CD	Moterys	1,729 (1,61; 1,858)	<0,001	0,21	0,525 (0,493; 0,558)	<0,001	<0,001
	Vyrai	1,61 (1,478; 1,754)	<0,001		0,729 (0,672; 0,792)	<0,001	
	Visi	1,68 (1,59; 1,775)	<0,001		0,595 (0,566; 0,625)	<0,001	
PAH	Moterys	1,376 (1,297; 1,461)	<0,001	0,022	0,622 (0,598; 0,646)	<0,001	<0,001
	Vyrai	1,248 (1,176; 1,324)	<0,001		0,777 (0,742; 0,813)	<0,001	
	Visi	1,311 (1,257; 1,368)	<0,001		0,681 (0,661; 0,701)	<0,001	
Rūkymas	Moterys	1,227 (1,123; 1,339)	<0,001	0,59	1,124 (1,056; 1,196)	<0,001	<0,001
	Vyrai	1,191 (1,121; 1,265)	<0,001		1,401 (1,338; 1,467)	<0,001	
	Visi	1,202 (1,144; 1,264)	<0,001		1,294 (1,247; 1,343)	<0,001	
Nutukimas	Moterys	1,641 (1,544; 1,745)	<0,001	0,004	0,452 (0,435; 0,47)	<0,001	<0,001
	Vyrai	1,861 (1,751; 1,977)	<0,001		0,391 (0,368; 0,415)	<0,001	
	Visi	1,744 (1,67; 1,821)	<0,001		0,432 (0,418; 0,446)	<0,001	
KŠL anamnezė	Moterys	1,043 (0,982; 1,109)	0,17	0,337	0,978 (0,938; 1,02)	0,304	<0,001
	Vyrai	1,091 (1,019; 1,168)	0,012		0,806 (0,762; 0,852)	<0,001	
	Visi	1,064 (1,017; 1,113)	0,007		0,911 (0,881; 0,942)	<0,001	

Mets	Moterys	6,297 (5,897; 6,723)	<0,001	0,124	0,409 (0,392; 0,426)	<0,001	0,056
	Vyrai	5,861 (5,498; 6,248)	<0,001		0,379 (0,354; 0,405)	<0,001	
	Visi	6,087 (5,814; 6,373)	<0,001		0,399 (0,385; 0,413)	<0,001	
KMI >30	Moterys	1,572 (1,487; 1,661)	<0,001	<0,001	0,456 (0,438; 0,474)	<0,001	<0,001
	Vyrai	1,881 (1,771; 1,999)	<0,001		0,353 (0,332; 0,375)	<0,001	
	Visi	1,703 (1,634; 1,774)	<0,001		0,42 (0,406; 0,433)	<0,001	
RV >=3	Moterys	2,452 (2,231; 2,696)	<0,001	0,748	0,561 (0,535; 0,588)	<0,001	<0,001
	Vyrai	2,4 (2,195; 2,624)	<0,001		0,74 (0,702; 0,78)	<0,001	
	Visi	2,424 (2,272; 2,587)	<0,001		0,633 (0,611; 0,656)	<0,001	

**p* – homogeniškumo tarp lyties.

Santrumpos: DTL-C – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis, ŠS – šansų santykis, CD – cukrinis diabetas, PAH – pirminė arterinė hipertenzija, KŠL – koronarinė širdies liga, Mets – metabolinis sindromas, KMI – kūno masės indeksas, RV – rizikos veiksniai.

3.2. Perspektyviosios tyrimo dalies rezultatai

3.2.1. Sunkia dislipidemija sergančių ir nesergančių asmenų bendrųjų charakteristikų palyginimas

Sunkios dislipidemijos pogrupį sudarė 110 (51,6 proc.) pacientų, o į kontrolinę grupę įtraukti 103 (48,4 proc.) asmenys. Tyrime dalyvavo 105 (49,3 proc.) moterys ir 108 (50,7 proc.) vyrai. Sunkia dislipidemija sergančių ir kontrolinės grupės pacientų amžius reikšmingai nesiskyrė (atitinkamai $48,75 \pm 9,07$ vs. $49,57 \pm 6,71$, $p = 0,453$). Įvertinus lytį, tiek sergančių moterų, palyginti su kontroline grupe ($53,28 \pm 6,79$ vs $52,12 \pm 6,24$, $p = 0,365$), tiek vyrų ($44,39 \pm 8,89$ vs $47,08 \pm 6,24$, $p = 0,074$) grupėse reikšmingas amžiaus skirtumas nenustatytas. Moterys tiek kontrolinėje ($52,12 \pm 6,24$ vs. $47,08 \pm 6,24$, $p < 0,001$), tiek sergančiųjų ($53,28 \pm 6,79$ vs. $44,39 \pm 8,89$, $p < 0,001$) grupėse buvo vyresnės, palyginti su vyrais. Tiroje populiacijoje B-Ch, MTL-C, TG koncentracijos reikšmingai didesnės SD sergančiųjų grupėse (24 lentelė). DTL-C koncentracija reikšmingai didesnė pacientų, nesergančių sunkia dislipidemija, kohortoje (24 lentelė).

Kontrolinėje tiriamųjų grupėje vyrų ir moterų TG koncentracija ($0,93 \pm 0,37$ vs. $0,99 \pm 0,35$, $p = 0,40$) bei MTL-C koncentracija ($2,71 \pm 0,44$ vs. $2,87 \pm 0,50$, $p = 0,094$) nesiskyrė. Kontrolinėje moterų populiacijoje B-Ch ($4,88 \pm 0,64$ vs. $4,42 \pm 0,50$, $p < 0,001$) ir DTL-C kiekis ($1,56 \pm 0,31$ vs. $1,28 \pm 0,30$, $p < 0,001$), palyginti su vyrų pogrupiu, buvo reikšmingai didesnis. Sergančių SD tiriamųjų grupėje vyrų ir moterų B-Ch ($7,41 \pm 2,14$ vs. $8,10 \pm 2,04$, $p = 0,083$), MTL-C ($5,04 \pm 2,15$ vs $5,72 \pm 2,02$, $p = 0,089$) ir TG koncentracija ($2,56 \pm 1,98$ vs. $2,06 \pm 1,60$, $p = 0,146$) nesiskyrė, tačiau SD sergančių moterų populiacijoje DTL-C koncentracija ($1,46 \pm 0,36$ vs. $1,09 \pm 0,24$, $p < 0,001$) buvo reikšmingai didesnė, palyginti su SD sergančių vyrų pogrupiu.

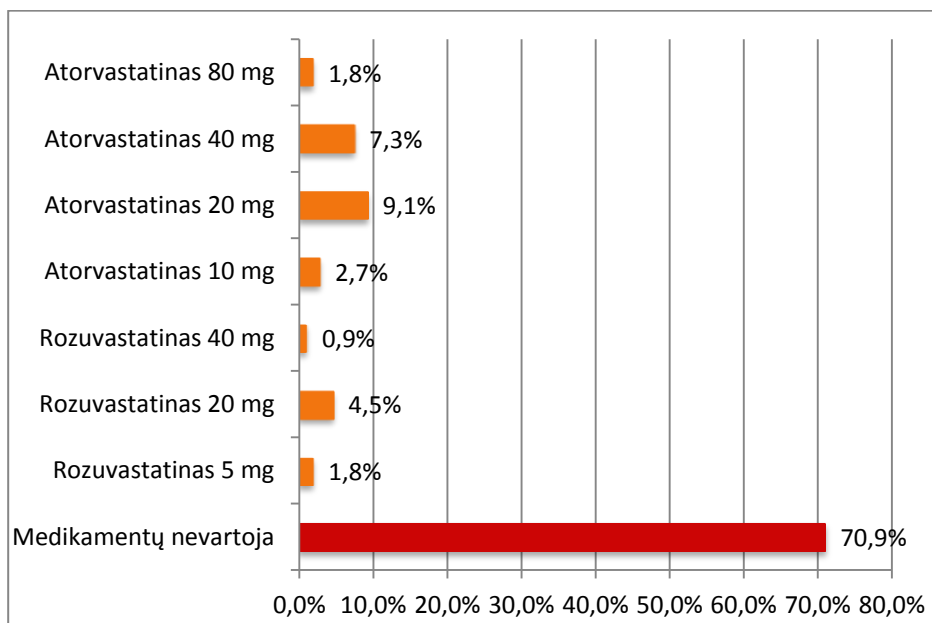
24 lentelė. *Sergančiųjų ir nesergančiųjų sunkia dislipidemija bendrosios charakteristikos (n = 213)*

Rodiklis	Grupė	Sergantieji sunkia dislipidemija		Nesergantieji sunkia dislipidemija		P reikšmė
		n = 110		n = 103		
		Vid.	SN.	Vid.	SN.	
Amžius (metai)	Visi	48,75	9,07	49,57	6,71	0,453
	Vyrai	44,39	8,89	47,08	6,24	0,074
	Moterys	53,28	6,79	52,12	6,24	0,365
B-Ch (mmol/l)	Visi	7,75	2,11	4,65	0,62	<0,001
	Vyrai	7,41	2,14	4,42	0,50	<0,001
	Moterys	8,10	2,04	4,88	0,64	<0,001
MTL-C (mmol/l)	Visi	5,37	2,10	2,79	0,48	<0,001
	Vyrai	5,04	2,15	2,71	0,44	<0,001
	Moterys	5,72	2,02	2,87	0,50	<0,001
DTL-C (mmol/l)	Visi	1,27	0,36	1,42	0,33	0,002
	Vyrai	1,09	0,24	1,28	0,30	<0,001
	Moterys	1,46	0,36	1,56	0,31	0,125
TG (mmol/l)	Visi	2,32	1,81	0,96	0,36	<0,001
	Vyrai	2,56	1,98	0,93	0,37	<0,001
	Moterys	2,06	1,60	0,99	0,35	<0,001
ApoA1 (mmol/l)	Visi	1,64	0,30	1,71	0,32	0,116
	Vyrai	1,52	0,27	1,60	0,25	0,109
	Moterys	1,76	0,29	1,82	0,35	0,390
ApoA2 (mmol/l)	Visi	0,36	0,18	0,32	0,06	0,047
	Vyrai	0,35	0,08	0,31	0,05	0,017
	Moterys	0,38	0,24	0,34	0,07	0,236
ApoB (mmol/l)	Visi	1,50	0,48	0,76	0,18	<0,001
	Vyrai	1,44	0,51	0,73	0,13	<0,001
	Moterys	1,55	0,44	0,78	0,23	<0,001
ApoB/ApoA1	Visi	0,93	0,32	0,45	0,14	<0,001
	Vyrai	0,96	0,34	0,47	0,12	<0,001
	Moterys	0,89	0,28	0,43	0,15	<0,001

ApoE (mg/l)	Visi	67,58	27,95	43,33	13,55	<0,001
	Vyrai	67,39	34,00	39,17	11,03	<0,001
	Moterys	67,77	20,33	47,66	14,65	<0,001
Lp(a) (g/l)	Visi	0,25	0,37	0,13	0,19	0,006
	Vyrai	0,23	0,35	0,14	0,18	0,095
	Moterys	0,26	0,39	0,13	0,20	0,034

Santrumpos: SN – standartinis nuokrypis, B-Ch – bendrasis cholesterolis, MTL-C – mažo tankio lipoproteinų cholesterolis, DTL-C – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis, TG – trigliceridai, Apo – apolipoproteinas, Lp(a) – lipoproteinas (a).

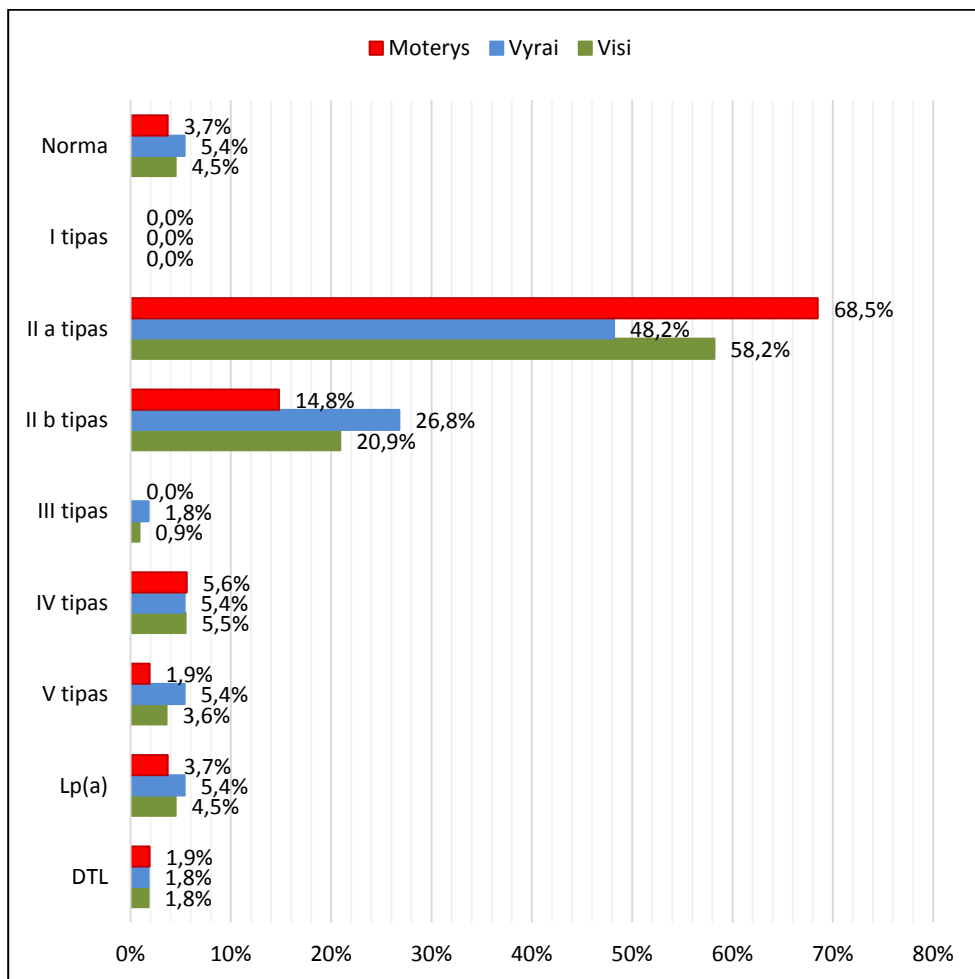
Sunkia dislipidemija sergančiųjų grupėje diagnozė 8,2 proc. (n = 9) atvejų nustatyta pirmą kartą. Tik 29,1 proc. (n = 32) šio tyrimo pacientų, sergančių sunkia dislipidemija, vartojo antilipidinius medikamentus. 25,9 proc. (n = 14) moterų ir 32,1 proc. (n = 18) vyrų, sergančių sunkia dislipidemija, buvo paskirtas antilipidinis gydymas (24 pav.), tačiau nė vienam tiriamųjų dislipidemija koreguota nebuvo. Ezetimibą vartojo 5,5 proc. pacientų, sergančių SD.



24 pav. Antilipidinių medikamentų (statinų) vartojimas tyrimo populiacijoje

3.2.2. Sunkia dislipidemija sergančių pacientų dislipoproteinemijų tipai

Pagal lipoproteinų elektroforezės rezultatus tiriamuosius, sergančius sunkia dislipidemija, priskyrus tam tikram dislipoproteinemijų tipui, dažniausiai pacientams nustatytas IIa tipas (58,2 proc), taip pat IIb (20,9 proc.) ir IV tipai (5 proc.). Pastebėta tendencija, kad IIa tipas dažniau, negu vyrams, aptiktas moterims (68,5 proc. vs. 48,2 proc.), o IIb tipas – vyrams (26,8 proc. vs. 14,8 proc.). Sunkia dislipidemija sergančių asmenų pasiskirstymas pagal dislipoproteinemijų tipus pavaizduotas 25 pav.



Santrumpos: DTL – didelio tankio lipoproteinai, Lp(a) – lipoproteinas (a).

25 pav. Sunkia dislipidemija sergančių asmenų pasiskirstymas pagal dislipoproteinemijų tipus, nustatytus lipoproteinų elektroforezės būdu, $p = 0,533$ ($n = 110$)

3.2.3. Sunkia dislipidemija sergančių ir nesergančių asmenų širdies ir kraujagyslių ligų rizikos profilio palyginimas

Vertinant kardiovaskulinės rizikos veiksnių paplitimą visoje tyrimo imtyje, matyti, kad arterinė hipertenzija nustatyta 38,5 proc. (n = 82), rūkymas – 24,9 proc. (n = 53), alkoholio vartojimas – 71,4 proc. (n = 152), nepakankamas fizinis aktyvumas – 49,3 proc. (n = 105), šeiminė KŠL anamnezė – 43,2 proc. (n = 92) tiriamųjų. Širdies ir kraujagyslių rizikos veiksnių paplitimo palyginimas tarp tiriamųjų grupių pateiktas 25 lentelėje.

Palyginti su kontrolinės grupės tiriamaisiais, sunkia dislipidemija sergantiems pacientams dažniau buvo nustatyta arterinė hipertenzija, šeiminė KŠL anamnezė, nepakankamas fizinis krūvis. Didesnis alkoholio vartojimo paplitimas nustatytas kontrolinėje grupėje. Rūkymo paplitimas tarp grupių nesiskyrė (25 lentelė).

25 lentelė. *Rizikos veiksnių pasiskirstymas tarp sergančiųjų ir nesergančiųjų sunkia dislipidemija (n = 213)*

Rodiklis	Grupė	Sergantieji sunkia dislipidemija		Nesergantieji sunkia dislipidemija		P reikšmė
		n = 110		n = 103		
		n	proc.	n	proc.	
PAH (proc.)	Visi	52	47,3	30	29,1	0,007
	Vyrai	19	33,9	11	21,2	0,139
	Moterys	33	61,1	19	37,3	0,015
Rūkymas (proc.)	Visi	30	27,3	23	22,3	0,404
	Vyrai	17	30,4	15	28,8	0,864
	Moterys	13	24,	8	15,7	0,283
Alkoholio vartojimas (proc.)	Visi	68	61,8	84	81,6	0,001
	Vyrai	40	71,4	42	80,8	0,257
	Moterys	28	51,9	42	82,4	0,001
Šeiminė KŠL anamnezė (proc.)	Visi	71	64,5	21	20,4	<0,001
	Vyrai	38	67,9	8	15,4	<0,001
	Moterys	33	61,1	13	25,5	<0,001
Nepakankamas fizinis aktyvumas (proc.)	Visi	65	59,1	40	38,8	0,003
	Vyrai	31	55,4	18	34,6	0,031
	Moterys	34	63,0	22	43,1	0,042
CD šeiminė anamnezė (proc.)	Visi	18	16,4	16	15,5	0,869
	Vyrai	9	16,1	7	13,5	0,703
	Moterys	9	16,7	9	17,6	0,894

Santrumpos: PAH – pirminė arterinė hipertenzija, KŠL – koronarinė širdies liga, CD – cukrinis diabetas.

3.2.3.1. Pirminės arterinės hipertenzijos ryšys su sunkia dislipidemija

Sunkia dislipidemija sergantiems pacientams PAH nustatoma dažniau, palyginti su kontrolinės grupės pacientais (atitinkamai 47,3 proc. ir 29,1 proc., $p = 0,007$) (25 lentelė). Pacientai, sergantys SD, PAH sirgo vidutiniškai 8,9 metų ($8,9 \pm 8,05$), kontrolinės grupės pacientai – vidutiniškai 7,5 metų ($7,5 \pm 6,83$), $p = 0,425$. Pacientai, sergantys sunkia dislipidemija, antihipertenzinius medikamentus vartojo rečiau, palyginti su kontroline grupe (atitinkamai 73,1 proc. ($n = 38$) vs. 96,7 proc. ($n = 29$), $p = 0,008$). Pirminė arterinė hipertenzija sunkia dislipidemija sergančiųjų grupėje koreguota 55,8 proc. ($n = 29$), o kontrolinėje grupėje – 70,0 proc. ($n = 21$) atvejų, $p = 0,203$. Nustatyta, kad sergantiesiems PAH kyla du kartus didesnė grėsmė sunkiai dislipidemijai pasireikšti ($\text{ŠS} = 2,18; 1,24\text{--}3,84$; $p = 0,007$). Pacientams, sergantiems PAH, reikšmingai dažniau nustatyta B-Ch koncentracija $>5\text{mmol/l}$, (75,6 proc. vs. 55,0 proc., $p = 0,002$), MTL-C $>3\text{mmol/l}$ (70,7 proc. vs. 55,0 proc., $p = 0,022$), TG $>1,7\text{mmol/l}$ (46,3 proc. vs. 26,0 proc., $p = 0,002$).

3.2.3.2. Rūkymo ryšys su sunkia dislipidemija

Rūkymo paplitimas sunkios dislipidemijos ir kontrolinėje grupėje reikšmingai nesiskyrė (atitinkamai 27,3 proc. ($n = 30$) vs. 22,3 proc. ($n = 23$), $p = 0,404$). SD grupėje pacientai vidutiniškai rūkė 19,08 metų ($19,08 \pm 9,09$), kontrolinės grupės pacientai – 18,62 metų ($18,62 \pm 8,75$), $p = 0,836$. SD grupės pacientai vidutiniškai surūkydavo po $10,53 \pm 6,10$ cigarečių per dieną, kontrolinės grupės – po $10,28 \pm 6,06$ cigarečių per dieną, $p = 0,867$.

3.2.3.3. Alkoholio vartojimo ryšys su sunkia dislipidemija

Alkoholio vartojimas sunkios dislipidemijos grupėje nustatytas rečiau, palyginti su kontroline grupe (atitinkamai 61,8 proc. ($n = 68$) vs. 81,6 proc. ($n = 84$), $p = 0,001$). Įvertinus lytį, skirtumas tarp vyrų, sergančių ir nesergančių SD, nenustatytas (71,4 proc. ($n = 40$) vs. 80,8 proc. ($n = 42$), $p = 0,257$). Moterys, sergančios sunkia dislipidemija, alkoholį vartojo rečiau negu kontrolinės grupės tiriamosios (51,9 proc. ($n = 28$) vs. 82,4 proc. ($n = 42$), $p = 0,001$). Nustatyta, kad asmenims, vartojantiems alkoholį, galimybė pasireikšti sunkiai dislipidemijai yra mažesnė ($\text{ŠS} = 0,37; 0,20\text{--}0,69$; $p = 0,002$). Abiejų tiriamųjų grupių alkoholio vartojimo intensyvumas nesiskyrė.

3.2.3.4. Menopauzės ryšys su sunkia dislipidemija

Moterims, sergančioms sunkia dislipidemija, menopauzė nustatoma dažniau, palyginti su kontroline grupe (atitinkamai 81,1 proc. (n = 43) vs. 58,8 proc. (n = 30), p = 0,013). Vidutinis menopauzės laikotarpis tiriamosiose grupėse nesiskyrė (SD grupėje – 5,58±3,20 m., kontrolinėje grupėje – 6,97±4,12 m., p = 0,129).

Menopauzės laikotarpis sietinas su tris kartus didesne SD pasireiškimo galimybe (ŠS = 3,010; 1,24–7,30; p = 0,015). Pacientėms, kurioms prasidėjo menopauzė, reikšmingai dažniau nustatyta B-Ch koncentracija >5mmol/l (75,3 proc. vs. 51,6 proc., p = 0,017), MTL-C >3 mmol/l (70,7 proc. vs. 55,0 proc., p = 0,022), TG >1,7mmol/l (39,7 proc. vs. 12,9 proc., p = 0,007), ApoE >63 mg/l (36,6 proc. vs. 16,1 proc., p = 0,039).

3.2.3.5. KŠL šeiminės anamnezės ryšys su sunkia dislipidemija

Teigiama KŠL šeiminė anamnezė sunkios dislipidemijos grupėje nustatyta dažniau, palyginti su kontroline grupe (atitinkamai 64,5 proc. (n = 71) vs. 20,4 proc. (n = 21), p < 0,001). Esant teigiamai KŠL šeiminei anamnezei, galimybė sirgti sunkia dislipidemija yra apie septynis kartus didesnė (ŠS = 7,109; 3,83–13,19; p < 0,001). Esant teigiamai šeiminei KŠL anamnezei, dažniau nustatyta B-Ch koncentracija >5mmol/l (82,6 proc. vs. 47,9 proc., p < 0,001), MTL-C >3 mmol/l (78,3 proc. vs. 47,9 proc., p < 0,001), TG >1,7mmol/l (51,1 proc. vs. 20,7 proc., p < 0,001), ApoE >63 mg/l (42,7 proc. vs. 20,8 proc., p = 0,001).

3.2.3.6. Fizinio aktyvumo ryšys su sunkia dislipidemija

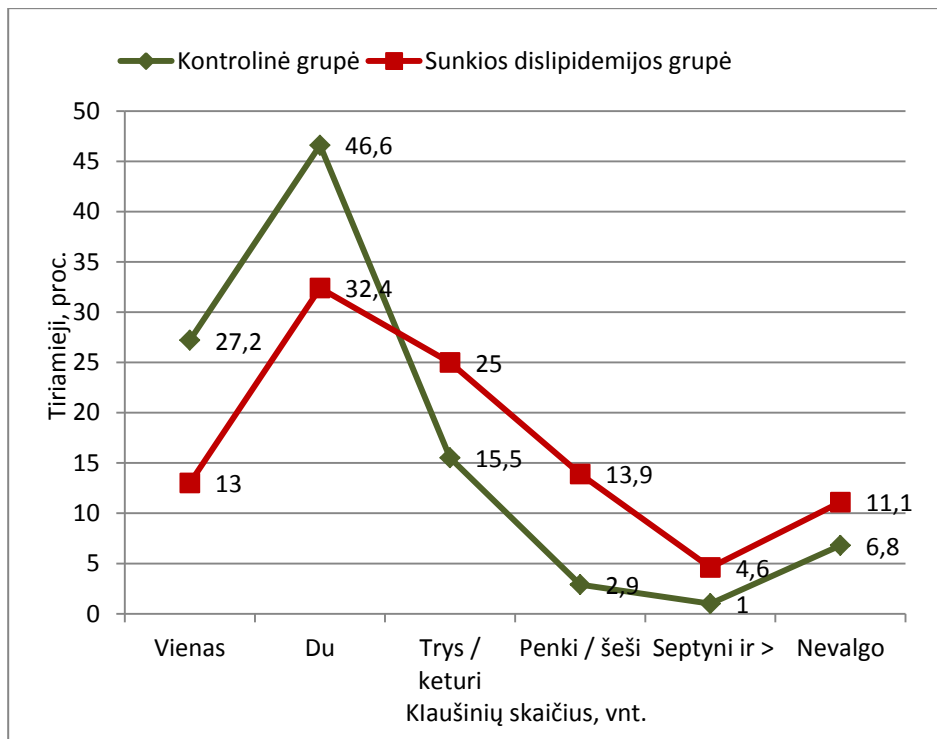
59,1 proc. (n = 65) pacientų, sergančių sunkia dislipidemija, nustatytas nepakankamas ar visiškai fizinio aktyvumo nebuvimas. Kontrolinėje grupėje fiziškai neaktyvių pacientų skaičius sudarė 38,8 proc. (n = 40) tiriamųjų (p = 0,003). Nepakankamas fizinis aktyvumas galimybę sirgti SD padidina daugiau negu du kartus (ŠS = 2,28; 1,31–3,94; p = 0,003).

3.2.3.7. Mitybos ryšys su sunkia dislipidemija

Pastebėta, kad asmenys, sergantys SD, 1–2 kartus per dieną rečiau, palyginti su kontroline grupe, vartojo vaisius (53,6 proc. vs. 70,9 proc., p = 0,035). Vyrų, sergantys SD, 1–2 kartus per dieną rečiau, palyginti su kontroline grupe, rinkosi raugintas daržoves (28,6 proc. vs. 42,3 proc.,

p = 0,026) ir grūdinius produktus (17,9 proc. vs. 35,3 proc., p = 0,041). Pacientai, sergantys SD, dažniau, palyginti su kontroline grupe, vartojo kiaušinius (26 pav.).

Pieno, druskos, duonos, žuvies ir jos produktų, šviežių ir raugintų daržovių, grūdinių produktų vartojimo bei įvairių riebalų naudojimo maistui gaminti įpročiai tarp lyginamų grupių nesiskyrė. Įvertinus maitinimosi dažnį, reguliarumą, užkandžiavimo epizodus ir maisto papildų, mineralų, vitaminų vartojimo įpročius, reikšmingų skirtumų nenustatyta. Atsižvelgus į lytį, matyti, kad vyrai, nesergantys SD, dažniau, negu sergantieji SD, domisi specializuotais leidiniais apie mitybą ir sveikatą (23,3 proc. vs. 12,7 proc., p = 0,044), o SD sergančios moterys rečiau, palyginti su kontroline grupe, renkasi produktus, kuriuose yra daug sočiųjų riebalų ir cholesterolio (1,9 proc. vs. 13,7 proc., p = 0,022). SD sergantys vyrai teigė, kad, norint išvengti jodo trūkumo organizme, būtina paprastą valgomąją druską keisti joduota, tad pastarąją rinkosi dažniau negu kontrolinės grupės tiriamieji (64,3 proc. vs. 42,3 proc., p = 0,022).



26 pav. *Suvartojamų kiaušinių skaičius per savaitę (p = 0,001)*

3.2.4. Antropometrinių rodiklių ryšys su sunkia dislipidemija

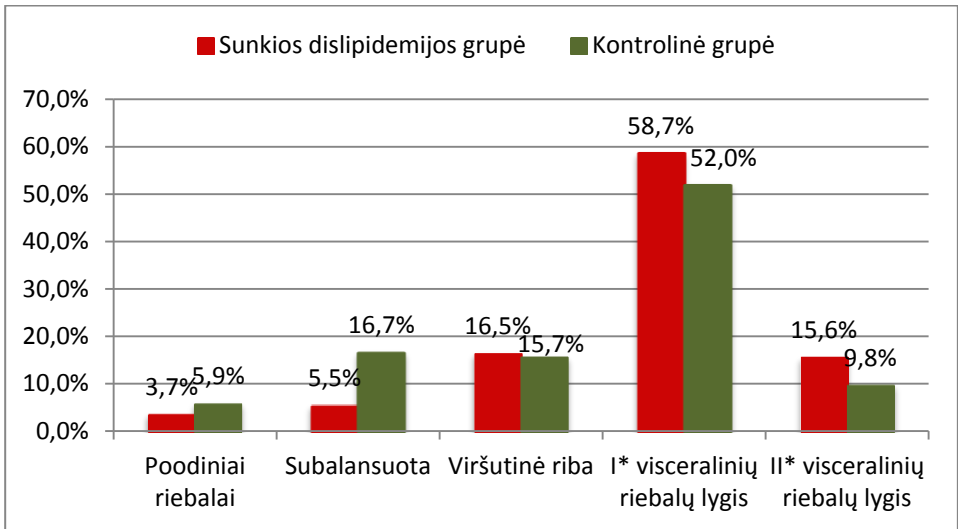
Išsami sunkia dislipidemija sergančių ir nesergančių pacientų antropometrinių rodiklių analizė pateikta 26 lentelėje. Įvertinus LKM (proc.), raumenų masės (proc.), baltymų masės (proc.) sumažėjimą ir riebalų masės (proc.) padidėjimą, reikšmingų skirtumų tarp vyrų ir moterų, sergančių SD, nenustatyta. Pastebėta, kad vyrų, sergančių sunkia dislipidemija, organizme dažniau, palyginti su moterimis, sumažėja mineralų (53,6 proc. vs 3,7 proc., <0,001).

26 lentelė. *Sergančiųjų sunkia dislipidemija ir kontrolinės grupės kūno sudėties analizės rodiklių svyravimų palyginimas*

Rodiklis	Grupė	Sumažėjimas (proc.)	Norma (proc.)	Padidėjimas (proc.)	p reikšmė
Riebalai	SD+	1,80	12,70	85,50	<0,001
	SD-	8,70	30,10	61,20	
LKM	SD+	84,40	13,80	1,80	0,001
	SD-	62,10	29,10	8,80	
Raumenys	SD+	84,50	13,60	1,90	0,001
	SD-	62,10	31,10	6,80	
Baltymai	SD+	80,90	17,30	1,80	<0,001
	SD-	47,60	44,70	7,70	
Mineralai	SD+	29,10	70,90	0,00	0,142
	SD-	20,40	79,60	0,00	
BKS	SD+	18,20	81,80	0,00	0,121
	SD-	10,70	89,30	0,00	

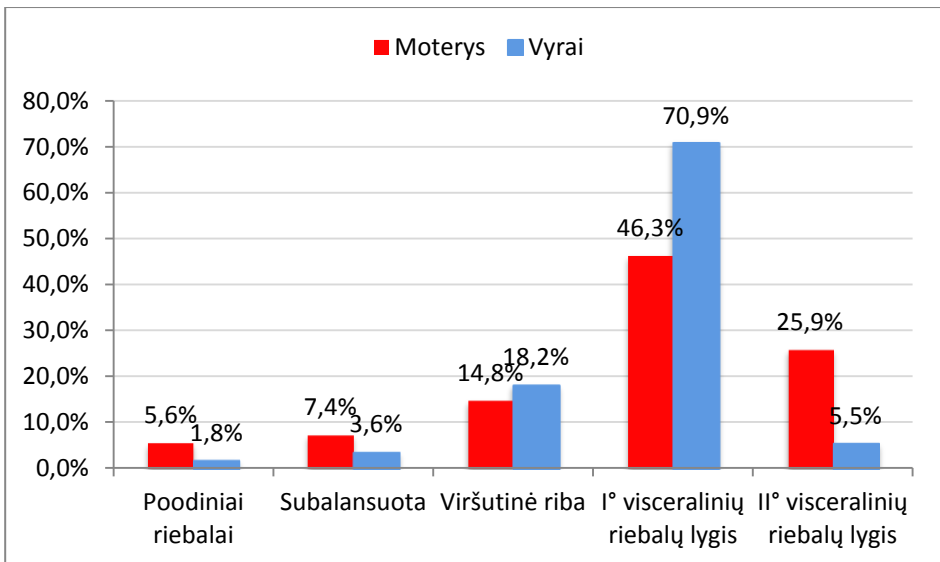
Santrumpos: SD+ – sergantieji sunkia dislipidemija, SD- – asmenys, nesergantys sunkia dislipidemija, LKM – liesoji kūno masė, BKS – bendrieji kūno skysčiai.

Atlikus pilvo srities analizę, galima teigti, kad tarp riebalų pasiskirstymo lyginamosiose grupėse reikšmingas skirtumas nenustatytas ($p = 0,078$) (27 pav.).



27 pav. Pilvo srities riebalų pasiskirstymo pagal kategorijas palyginimas tarp sunkios dislipidemijos grupės ir kontrolinės grupės ($p = 0,078$)

Įvertinus riebalų pasiskirstymo tendencijas tarp sunkia dislipidemija sergančių moterų ir vyrų, matyti, kad gauti skirtumai yra statistiškai reikšmingi ($p = 0,017$) (28 pav.).

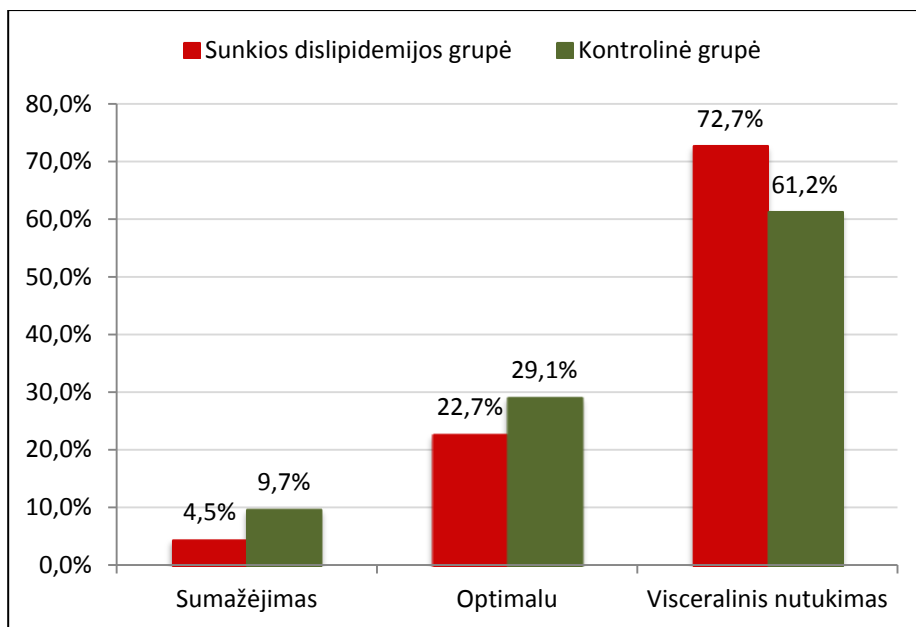


28 pav. Pilvo srities riebalų pasiskirstymo pagal kategorijas palyginimas tarp sunkia dislipidemija sergančių vyrų ir moterų ($p = 0,017$)

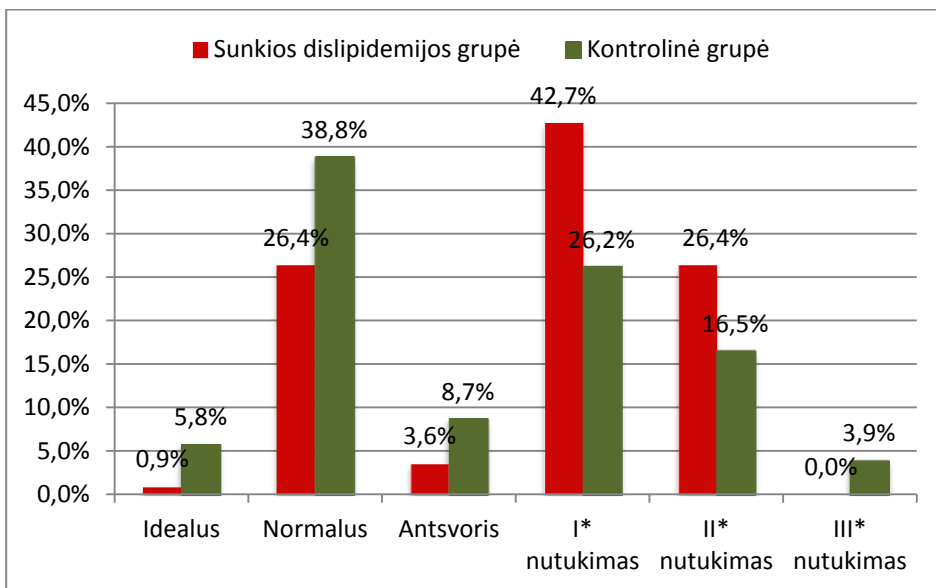
Visceralinių riebalų pasiskirstymo patikimų skirtumų tarp sunkia dislipidemija sergančių ir kontrolinės grupės pacientų nenustatyta ($p = 0,141$) (29 pav.). Įvertinus sunkia dislipidemija sergančius vyrus ir moteris, reikšmingų skirtumų taip pat nebuvo rasta ($p = 0,817$).

Padidėjęs juosmens ir klubų santykis sergantiesiems sunkia dislipidemija nebuvo nustatytas reikšmingai dažniau, palyginti su kontroline grupe (67,3 proc. vs. 68,9 proc., $p = 0,795$), tačiau liemens apimties padidėjimas sergantiesiems sunkia dislipidemija nustatytas dažniau negu kontrolinėje grupėje (57,3 proc. vs. 40,8 proc., $p = 0,016$). Moterų sergančiųjų grupėje padidėjusią liemens apimtį turėjo dažniau negu vyrai (68,5 proc. vs. 46,4 proc., $p = 0,019$).

Sunkia dislipidemija sergančiųjų ir kontrolinės grupės pacientų KMI įvertinimas pavaizduotas 30 paveiksle ($p = 0,002$). Reikšmingų KMI skirtumų tarp SD sergančių vyrų ir moterų nenustatyta.

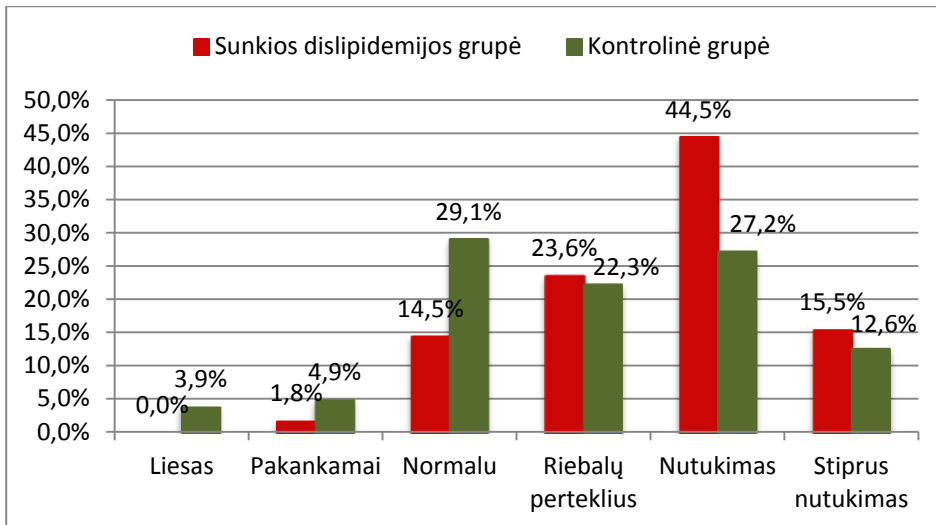


29 pav. Visceralinių riebalų pasiskirstymo svyravimų palyginimas tarp sunkios dislipidemijos grupės ir kontrolinės grupės ($p = 0,141$)

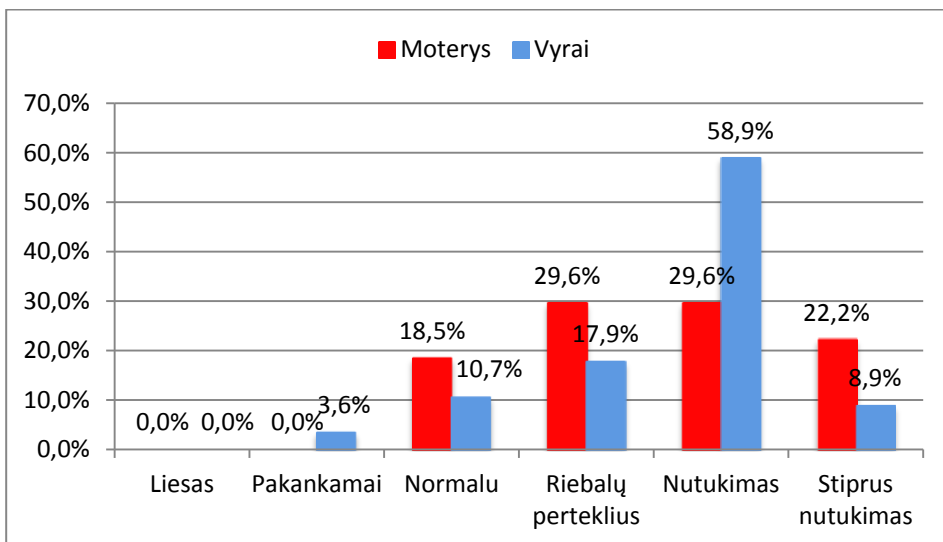


30 pav. Kūno masės indekso pasiskirstymas tirtoje populiacijoje

Kūno riebalų ir kūno svorio proporcija (PRI), parodanti nutukimo laipsnį, pavaizduota 31 paveiksle, $p = 0,008$. Reikšmingi skirtumai nustatyti įvertinus sergančių vyrų ir moterų PRI (32 pav., $p = 0,011$).



31 pav. Procentinės kūno riebalų masės pasiskirstymo pagal kategorijas palyginimas tarp sunkios dislipidemijos grupės ir kontrolinės grupės ($p = 0,008$)



32 pav. Procentinės kūno riebalų masės pasiskirstymo pagal kategorijas palyginimas tarp sunkia dislipidemija sergančių vyrų ir moterų ($p = 0,011$)

Įvertinus koreliacijos ryšius tarp lipidų rodiklių ir antropometrinių parametru bei kūno sudėties analizės rodiklių, nustatyta, kad bendrojo cholesterolio koncentracija statistiškai reikšmingai siejosi tik su kūno sudėties analizės rodikliais: vidutinė Spirmano koreliacija stebėta tarp MTL-C koncentracijos ir riebalų masės, silpna koreliacija nustatyta tarp MTL-C ir PRI, bet nerasta reikšmingų sąsajų su tradiciniais antropometriniais parametrais (27 lentelė). Neigiamas Spirmano koreliacinis ryšys siejo daugumą kūno sandaros analizės rodiklių ir DTL cholesterolio koncentraciją, stipriausia neigiama koreliacija stebėta tarp DTL cholesterolio koncentracijos ir JKS ($r = -0,442$, $p < 0,001$). TG koncentracija siejosi su KMI, JA, JKS, PRI, riebalų mase, riebalų pasiskirstymu ir VRP, stipriausias ryšys stebėtas su KMI ($r = 0,402$, $p < 0,001$) ir riebalų mase ($r = 0,402$, $p < 0,001$). Lp(a) koncentracijos statistiškai patikimas koreliacinis ryšys nesiejo nė su vienu iš antropometrinių rodiklių (27 lentelė). Laboratoriniai lipidų rodikliai geriausiai koreliavo su riebalų mase ir procentine kūno riebalų mase (7/10 lipidų rodiklių). Iš tradicinių antropometrinių parametru daugiausia koreliacinių ryšių nustatyta tarp KMI ir lipidų rodiklių (6/10). Iš visų lipidų rodiklių daugiausia koreliacijos ryšių su antropometriniais parametrais ir kūno sudėties analizės rodikliais sudarė apo B/apo A1 santykis (11/12), apo A1 (11/12) ir DTL cholesterolis (10/12). Koreliacijos ryšiai tarp lipidų rodiklių ir antropometrinių bei kūno sudėties analizės parametru nurodyti 27 lentelėje.

27 lentelė. Spirmano koreliacijos koeficientai tarp antropometrinių parametru ar kūno sudėties analizės rodiklių ir plazmos lipidų koncentracijos

Rodiklis	B-Ch	MTL-C	DTL-C	TG	Apo AI	Apo B	Apo A2	Apo E	Apo B/ apo AI	Lp(a)
KMI	0,099	0,094	-0,331**	0,402**	-0,224**	0,191**	0,030	0,195**	0,242**	0,094
JA	0,039	0,014	-0,373**	0,383**	-0,269**	0,132	0,071	0,126	0,211**	0,004
JKS	-0,037	0,000	-0,442**	0,301**	-0,317**	0,086	0,018	0,058	0,183**	0,003
PRI	0,239**	0,208**	0,131	0,241**	0,153*	0,240**	0,138*	0,317**	0,132	0,060
Riebalai	0,382**	0,370**	-0,059	0,402**	-0,017	0,424**	0,152*	0,365**	0,369**	0,124
LKM	-0,022	0,014	-0,275**	0,024	-0,259**	0,015	-0,071	-0,157*	0,140*	0,044
Raumenys	-0,027	0,009	-0,291**	0,025	-0,265**	0,010	-0,077	-0,155*	0,137*	0,035
Baltymai	-0,026	0,010	-0,275**	0,018	-0,263**	0,010	-0,068	-0,163*	0,136*	0,045
Mineralai	0,026	0,051	-0,184**	0,046	-0,215**	0,044	-0,019	-0,087	0,138*	0,062
BKS	-0,026	0,011	-0,281**	0,016	-0,272**	0,009	-0,073	-0,164*	0,140*	0,041
Riebalų pasiskirstymas	0,100	0,122	-0,270**	0,310**	-0,179**	0,192**	0,060	0,194**	0,220**	0,017
VRP	0,035	0,077	-0,374**	0,311**	-0,264**	0,149*	0,034	0,129	0,217**	-0,001

*statistiškai patikimas skirtumas $p < 0,05$; **statistiškai patikimas skirtumas $p < 0,01$;

Santrumpos: B-Ch – bendrasis cholesterolis, MTL-C – mažo tankio lipoproteinų cholesterolis, DTL-C – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis, TG – trigliceridai, Apo – apolipoproteinas, Lp(a) – lipoproteinas (a), KMI – kūno masės indeksas, JA – juosmens apimtis, JKS – juosmens ir klubų santykis, PRI – procentinė kūno riebalų masė, LKM – liesoji kūno masė, BKS – bendrieji kūno skysčiai, VRP – visceralinių riebalų pasiskirstymas.

3.2.5. Ultragarsinių tyrimų naudingumas tiriant pacientus, sergančius sunkia dislipidemija

Ultragarsinis tyrimas parodė, kad Achilo sausgyslės pažeidimų buvo rasta 42,7 proc. pacientų, sergančių SD, ir 29,1 proc. kontrolinės grupės asmenų ($p = 0,039$, 28 lentelė). Skirtumas buvo ypač ryškus tarp moterų: moterų, sergančių SD, Achilo sausgyslės tendinopatijų dažnis siekė 24,1 proc., kontrolinės grupės moterų – tik 2,0 proc. ($p = 0,001$, 28 lentelė). Sunki dislipidemija siejosi su 1,815 karto didesne Achilo sausgyslės pažeidimo galimybe (95 proc. PI: 1,028–3,206). Riešo sausgyslių pažeidimo dažnis SD grupėje nesiskyrė nuo kontrolinės grupės ($p = 0,366$, 28 lentelė). Nebuvo rasta sąsajų ir tarp mitralinio ar aortos vožtuvo patologijos ir sunkios dislipidemijos (atitinkamai $p = 0,856$, $p = 0,300$, 27 lentelė). Kepenų suriebėjimo ($p = 0,457$), kasos steatozės ($p = 0,852$) ir tulžies pūslės akmenų ($p = 0,056$) dažnis tarp tiriamųjų grupių skyrėsi nedaug, statistiškai reikšmingų skirtumų nebuvo nustatyta (28 lentelė).

29 lentelėje nurodyti ir palyginti vyrų ir moterų ultragarsinių tyrimų rodikliai. Achilo sausgyslės pažeidimai, palyginti su moterimis, dažnesni vyrams, nepaisant to, ar jie sirgo SD, ar ne (SD+ 60,7 proc. vs. 24,1 proc., SD– 55,8 proc. vs. 2,0 proc., $p < 0,001$). Vyrams taip pat būdingesni riešo sausgyslių pažeidimai (SD+ 17,9 proc. vs. 0 proc., $p < 0,001$, SD– 11,5 proc. vs. 0 proc., $p = 0,012$) ir aortos vožtuvo aterosklerotiniai pažeidimai (SD+ 25,0 proc. vs. 5,6 proc., $p = 0,005$, SD– 26,9 proc. vs. 2,0 proc., $p < 0,001$).

28 lentelė. Sunkia dislipidemija sergančių pacientų ir kontrolinės grupės ultragarsinių tyrimų rodikliai

Rodiklis	SD+ (n = 110)	SD– (n = 103)	p reikšmė
Achilo sausgyslių pažeidimai			
Visi	47 (42,7 %)	30 (29,1 %)	0,039
Moterys	13 (24,1 %)	1 (2,0 %)	0,001
Vyrai	34 (60,7 %)	29 (55,8 %)	0,602
Riešo sausgyslių pažeidimai			
Visi	10 (9,1 %)	6 (5,8 %)	0,366
Moterys	0 (0 %)	0 (0 %)	
Vyrai	10 (17,9 %)	6 (11,5 %)	0,356

Pilvinės aortos aterosklerotiniai pakitimai			
Visi	37 (33,6 %)	40 (39,2 %)	0,399
Moterys	17 (31,5 %)	11 (22,0 %)	0,276
Vyrai	20 (35,7 %)	29 (55,8 %)	0,036
Kepenų suriebėjimas			
Visi	32 (29,1 %)	25 (24,3 %)	0,457
Moterys	14 (25,9 %)	7 (13,7 %)	0,407
Vyrai	18 (32,1 %)	18 (34,6 %)	0,534
Kasos suriebėjimas			
Visi	29 (26,4 %)	26 (25,2 %)	0,852
Moterys	11 (20,4 %)	9 (17,6 %)	0,722
Vyrai	18 (32,1 %)	17 (32,7 %)	0,951
Tulžies pūslės akmenys			
Visi	7 (6,4 %)	9 (8,7 %)	0,056
Moterys	3 (5,6 %)	4 (7,8 %)	0,277
Vyrai	4 (7,1 %)	5 (9,6 %)	0,292
Aortos vožtuvo pakitimai			
Visi	17 (15,5 %)	15 (14,6 %)	0,856
Moterys	3 (5,6 %)	1 (2,0 %)	0,336
Vyrai	14 (25,0 %)	14 (26,9 %)	0,820

Santrumpos: SD+ – sunkia dislipidemija sergantys pacientai, SD– – sunkia dislipidemija nesergantys pacientai.

29 lentelė. Tiriamųjų vyrų ir moterų ultragarsinių tyrimų rodiklių palyginimas

Rodiklis	Moterys (n = 105)	Vyrai (n = 108)	p reikšmė
Achilo sausgyslių pažeidimai			
SD+	13 (24,1 %)	34 (60,7 %)	<0,001
SD–	1 (2,0 %)	29 (55,8 %)	<0,001
Visi	14 (13,3 %)	63 (58,3 %)	<0,001
Riešo sausgyslių pažeidimai			
SD+	0 %	10 (17,9 %)	<0,001
SD–	0 %	6 (11,5 %)	0,012
Visi	0 %	16 (14,8 %)	<0,001

Pilvinės aortos aterosklerotiniai pakitimai			
SD+	17 (31,5 %)	20 (35,7 %)	0,639
SD–	11 (22,0 %)	29 (55,8 %)	<0,001
Visi	28 (26,9 %)	49 (45,4 %)	0,005
Kepenų suriebėjimas			
SD+	14 (25,9 %)	18 (32,1 %)	0,788
SD–	7 (13,7 %)	18 (34,6 %)	0,075
Visi	21 (20,0 %)	36 (33,3 %)	0,153
Kasos suriebėjimas			
SD+	11 (20,4 %)	18 (32,1 %)	0,161
SD–	9 (17,6 %)	17 (32,7 %)	0,079
Visi	20 (19,0 %)	35 (32,4 %)	0,026
Tulžies pūslės akmenys			
SD+	3 (5,6 %)	4 (7,1 %)	0,794
SD–	4 (7,8 %)	5 (9,6 %)	0,977
Visi	7 (6,7 %)	9 (8,3 %)	0,888
Aortos vožtuvo pakitimai			
SD+	3 (5,6 %)	14 (25,0 %)	0,005
SD–	1 (2,0 %)	14 (26,9 %)	<0,001
Visi	4 (3,8 %)	28 (25,9 %)	<0,001

Santrumpos: SD+ – sunkia dislipidemija sergantys pacientai, SD– – sunkia dislipidemija nesergantys pacientai.

3.2.6. Kraujagyslinių tyrimų naudingumas tiriant pacientus, sergančius sunkia dislipidemija

Ultragarsiniai pokyčiai (aterosklerotinės plokštelės, IM sustorėjimas, standumo padidėjimas) miego arterijose nustatyti 59,6 proc. (n = 127) pacientų. Plokštelės miego arterijose nustatytos 50,7 proc. (n = 108), o IM sustorėjimas – 34,3 proc. (n = 73) tiriamųjų. Statistiškai reikšmingai dažniau pakitimų miego arterijose nustatyta sergantiesiems sunkia dislipidemija – 74,1 proc. (plokštelės miego arterijose – 66,4 proc. vs. 33,0 proc., $p < 0,0001$; IM sustorėjimas – 44,5 proc. vs. 23,3 proc., $p = 0,001$), palyginti su kontroline grupe, t. y. 43,1 proc., $p < 0,001$. Visi analizuoti miego arterijų tyrimų rodikliai nurodyti 30 lentelėje. Apskaičiavus šansų santykius, nustatyta, kad SD yra reikšmingai susijusi su plokštelių pasireiškimu ($\text{ŠS} = 4,00$; 2,264–7,081, $p < 0,001$) ir IM sustorėjimu ($\text{ŠS} = 2,64$; 1,463–4,778, $p = 0,001$) miego arterijose.

Nustatyta, kad sunki dislipidemija reikšmingai susijusi su DBMA išsitempimo sumažėjimu (ŠS = 0,99; 0,995–0,999; p = 0,004) ir standumo padidėjimu (ŠS = 1,56; 1,242–1,967, p < 0,001) bei KBMA IM sustorėjimu (ŠS = 1,00; 1,002–1,006; p = 0,001), išsitempimo sumažėjimu (ŠS = 0,99; 0,996–1,000, p = 0,05) ir standumo padidėjimu (ŠS = 1,30; 1,070–1,584, p = 0,008). Atlikus skaičiavimus nustatyta, kad galimybė sirgti sunkia dislipidemija didesnė tris kartus (ŠS = 2,98; 1,710–5,219; p < 0,001), kai DBMA išsitempimas <402 mm, didesnė 3 kartus (ŠS = 3,03; 1,730–5,296; p < 0,001), kai DBMA standumas >3,25 mm; didesnė 2,5 karto (ŠS = 2,54; 1,460–4,421; p = 0,001), kai KBMA IM storis >601,5 μm; didesnė 3 kartus (ŠS = 2,845; 1,576–5,137; p = 0,001), kai KBMA standumas >3,75 mm; didesnė daugiau negu du kartus (ŠS = 2,69; 1,449–4,997, p = 0,002), kai KBMA išsitempimas <478,5 mm.

30 lentelė. Sunkia dislipidemija sergančių pacientų ir kontrolinės grupės miego arterijų tyrimų rodikliai

Rodiklis	Grupė	Sergantieji sunkia dislipidemija		Nesergantieji sunkia dislipidemija		p reikšmė
		n = 110		n = 103		
		Vid.	SN	Vid.	SN	
DBMA IM storis (μm)						
	Visi	626,3	131,7	623,0	123,8	0,849
	Vyrai	600,6	24,3	636,2	114,6	0,126
	Moterys	652,5	134,9	609,4	132,3	0,102
DBMA standumas (mm)						
	Visi	3,8	1,6	3,0	1,1	<0,001
	Vyrai	3,4	1,6	2,7	0,9	0,008
	Moterys	4,2	1,5	3,3	1,3	0,001
DBMA išsitempimas (mm)						
	Visi	393,5	160,5	459,2	154,1	0,003
	Vyrai	441,0	188,9	517,7	163,6	0,027
	Moterys	344,2	105,2	399,6	118,1	0,012

KBMA IM storis (μm)						
	Visi	676,5	147,4	607	130,2	<0,001
	Vyrai	650,2	149,5	603,0	128,1	0,082
	Moterys	703,8	142,1	611,2	133,5	0,001
KBMA standumas (mm)						
	Visi	3,8	1,5	3,2	1,4	0,007
	Vyrai	3,6	1,4	3,0	1,4	0,036
	Moterys	4,0	1,6	3,5	1,3	0,078
KBMA išsitempimas (mm)						
	Visi	390,1	147,6	430,7	148,3	0,046
	Vyrai	421,5	172,0	497,2	146,2	0,016
	Moterys	357,4	109,5	362,8	117,4	0,807

Santrumpos: SN – standartinis nuokrypis, DBMA – dešinė bendroji miego arterija, KBMA – kairė bendroji miego arterija.

Atlikus pulsinės bangos greičių analizę, sunkios dislipidemijos grupėje, palyginti su kontroline grupe, nustatytas didesnis PBG femoralinėje arterijoje ($8,09 \pm 1,36$ m/s vs. $7,36 \pm 1,29$ m/s, $p < 0,001$) (31 lentelė). SD grupėje taip pat nustatytas didesnis pagal ŠSD koreguotas augmentacijos indeksas ($26,34 \pm 10,01$ vs. $12,53 \pm 10,97$, $p < 0,001$) (31 lentelė). Pastebėta, kad sunki dislipidemija reikšmingai susijusi su AIx/HR ($\text{ŠS} = 13,508$; $6,936\text{--}26,307$; $p < 0,001$), kai AIx/HR $< 22,5$ proc., ir su pulsinės bangos greičio femoralinėje arterijoje didėjimu ($\text{ŠS} = 3,578$; $1,885\text{--}6,791$; $p < 0,001$), kai FEM $> 8,35$ m/s.

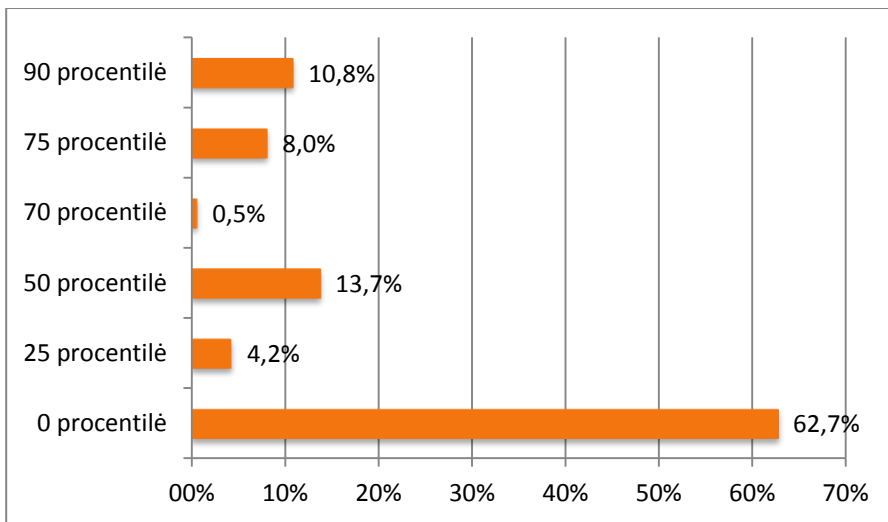
31 lentelė. Sunkia dislipidemija sergančių pacientų ir kontrolinės grupės kraujagyslinių tyrimų rodikliai

Rodiklis	Grupė	Sergantieji sunkia dislipidemija		Nesergantieji sunkia dislipidemija		P reikšmė
		n = 110		n = 103		
		Vid.	SN	Vid.	SN	
Aix/HR (proc.)						
	Visi	12,53	10,97	26,34	10,01	<0,001
	Vyrai	12,63	10,24	27,83	10,06	<0,001
	Moterys	12,07	11,77	24,80	9,81	<0,001
FEM (m/s)						
	Visi	7,36	1,29	8,09	1,36	<0,001
	Vyrai	7,33	1,02	8,23	1,44	<0,001
	Moterys	7,39	1,53	7,96	1,27	0,044
RA (m/s)						
	Visi	8,58	1,04	8,48	0,99	0,507
	Vyrai	8,69	1,06	8,59	0,80	0,608
	Moterys	8,47	1,01	8,37	1,16	0,658
R-CAVI						
	Visi	7,67	1,59	7,70	1,39	0,871
	Vyrai	7,29	1,69	7,60	1,40	0,303
	Moterys	8,05	1,40	7,80	1,38	0,348
L-CAVI						
	Visi	7,54	1,49	7,49	1,53	0,822
	Vyrai	7,23	1,65	7,52	1,70	0,363
	Moterys	7,86	1,23	7,46	1,34	0,114

Santrumpos: Aix/HR – pagal širdies susitraukimų dažnį koreguotas augmentacijos indeksas, FEM – pulsinės bangos greitis femoralinėje arterijoje, RA – pulsinės bangos greitis stipininėje arterijoje, R-CAVI – širdies ir kulkšnies indeksas dešinėje, L-CAVI – širdies ir kulkšnies indeksas kairėje.

3.2.7. Kalcio indekso vainikinėse kraujagyslėse įvertinimo nauda tiriant pacientus, sergančius sunkia dislipidemija

Tiriamųjų pasiskirstymas pagal vainikinių arterijų kalcio indekso (VAKI) procentiles nurodytas 33 paveiksle. 32 lentelėje nurodyti pacientų, kurių VAKI viršija 25 procentilę, lipidų rodikliai. DTL-C ir TG koncentracijos nebuvo susijusios su VAKI didėjimu, bet buvo stebima B-Ch ir MTL-C koncentracijų didėjimo tendencija, didėjant VAKI, nors tai ir nebuvo statistiškai reikšminga (atitinkamai $p = 0,704$, $p = 0,667$) (32 lentelė). Statistiškai reikšmingas ryšys buvo nustatytas tik tarp lipoproteino (a) padidėjimo ir didesnių VAKI procentilių ($p = 0,038$) (32 lentelė). Lipidogramos rodiklių vidutinės reikšmės, esant tam tikroms VAKI procentilėms, pavaizduotos 34 paveiksle. Didėjant VAKI procentilėms, stebėtas B-Ch ir MTL-C koncentracijų didėjimas, tačiau jis nebuvo statistiškai patikimas.

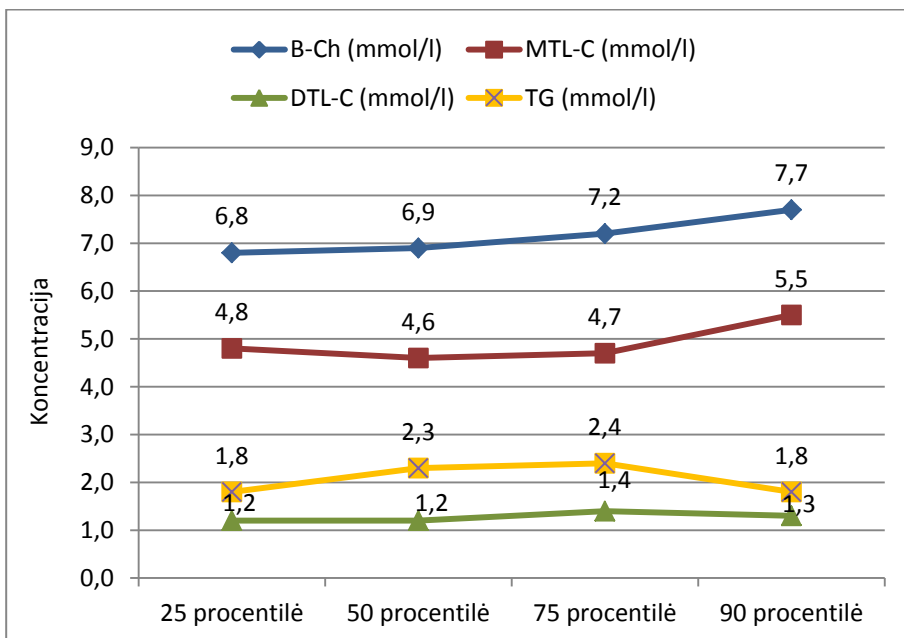


33 pav. Tiriamųjų pasiskirstymas pagal vainikinių arterijų kalcio indekso procentiles

32 lentelė. Vainikinių arterijų kalcio indekso procentilių ryšys su tiriamųjų lipidų rodikliais

Rodiklis	25 procentilė	50 procentilė	75 procentilė	90 procentilė	p reikšmė	Chi kvadratas
ApoA1 M <1,25 g/l; V <1,1 g/l (proc.)	0	6,9	11,8	13,0	0,775	1,787
ApoA2 <0,26 g/l (proc.)	33,3	6,9	0	13,0	0,095	7,901
ApoB/ApoA1 M >0,9; V >1,0 (proc.)	25,0	34,5	47,1	52,2	0,479	3,495
ApoB M >1,25 g/l; V >1,4 g/l (proc.)	33,3	41,4	64,7	52,2	0,371	4,268
ApoE >63 mg/l (proc.)	25,0	46,4	41,2	59,1	0,413	3,950
B-Ch >5 mmol/L (proc.)	66,7	86,2	82,4	78,3	0,219	5,743
Lp(a) >0,3 g/l (proc.)	11,1	31,0	0	39,1	0,038	10,163
MTL-C >3 mmol/l (proc.)	55,6	75,9	70,6	69,6	0,772	1,804
DTL-C sumažėjimas M <1,2 mmol/l; V <1,0 (proc.)	33,3	37,9	17,6	21,7	0,258	5,294
TG >1,7 mmol/l (proc.)	44,4	51,7	41,2	52,2	0,808	1,607

Santrumpos: Apo – apolipoproteinas, B-Ch – bendrasis cholesterolis, Lp(a) – lipoproteinas (a), MTL-C – mažo tankio lipoproteinų cholesterolis, DTL-C – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis, TG – trigliceridai, M – moteris, V – vyras.



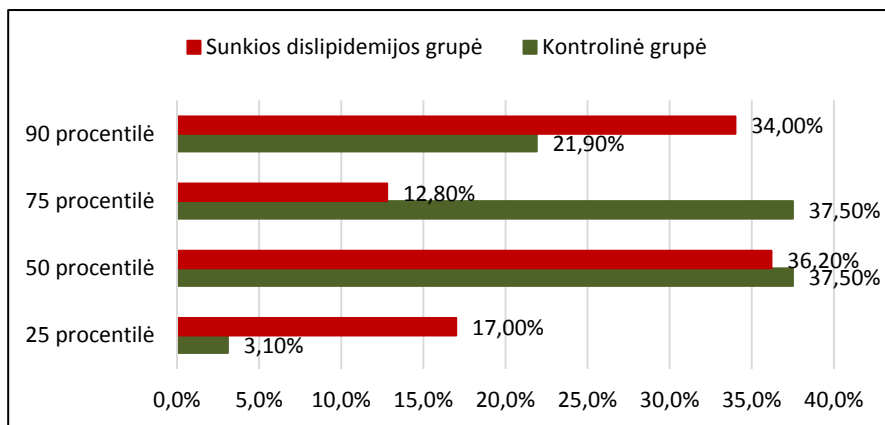
Santrumpos: B-Ch – bendrasis cholesterolis, MTL-C – mažo tankio lipoproteinų cholesterolis, DTL-C – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis, TG – trigliceridai.

34 pav. Lipidogramos komponentų sąsajos su vainikinių arterijų kalcio indeksu ≥ 25 procentilėmis (B-Ch: $p = 0,704$; MTL-C: $p = 0,667$; DTL-C: $p = 0,443$; TG: $p = 0,773$)

Nulinę VAKI procentilę turėjo 133 (62,4 proc.) tyrimo dalyviai, iš jų 62 (47 proc.) sirgo sunkia dislipidemija. Padidėjęs VAKI (≥ 25 procentilė) nustatytas 79 (37,2 proc.) pacientams, iš jų 47 (59,5 proc.) buvo nustatyta SD, 32 (40,5 proc.) priklausė kontrolinei grupei. Nors VAKI vidutinis įvertis tarp grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($SD+ 140,30 \pm 185,72$ vs. $SD- 87,84 \pm 140,65$, $p = 0,146$), SD ir kontrolės grupių pacientai skirtingai pasiskirstė pagal VAKI procentilių grupes ($p = 0,044$), kurios buvo nustatytos pagal amžių, lytį ir tautybę (35 pav.). Padidėjęs VAKI pagal procentiles buvo nustatytas 18 moterų ir 61 vyrui ($p = 0,075$). VAKI procentilių pasiskirstymas nei moterų, nei vyrų grupėje nesiskyrė tarp pacientų, sergančių SD, ir kontrolinės grupės (moterų $p = 0,272$, vyrų $p = 0,706$). Sunkios dislipidemijos grupėje VAKI pasiskirstymas tarp vyrų ir moterų nesiskyrė ($p = 0,238$).

VAKI pasiskirstymas pagal procentiles nebuvo susijęs su PAH ($p = 0,875$), rūkymu ($p = 0,083$), šeimine KŠL anamneze ($p = 0,576$),

šeimine CD anamneze ($p = 0,219$) ultragarsinio tyrimo metu nustatytais Achilo sausgyslių pakitimais ($p = 0,480$), fiziniu aktyvumu ($p = 0,512$) ar antropometriniais parametrais – pilviniu nutukimu ($p = 0,17$), KMI ($p = 0,20$) ar padidėjusiu liemens ir klubų santykiu ($p = 0,25$).



35 pav. VAKI ≥ 25 procentilės pasiskirstymas sunkios dislipidemijos ir kontrolinėje grupėje, $p = 0,044$

3.2.8. Didelio tankio lipoproteinų cholesterolio parametrų įvertinimas ir pritaikomumas klinikinėje praktikoje

3.2.8.1. Didelio tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracijos įvertinimas tiriamojoje populiacijoje

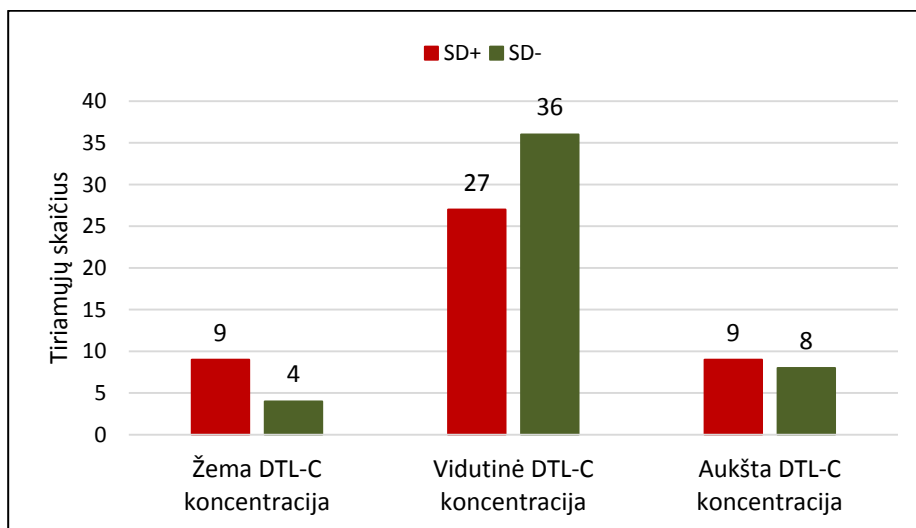
Išsamus DTL-C kokybinis ir kiekybinis tyrimas atliktas 93 atsitiktinai atrinktiems tiriamiesiems. Sumažėjusi DTL-C koncentracija 70,2 proc. ($n = 33$) atvejų buvo nustatyta pacientams, sergantiems SD. Sunkios dislipidemijos grupėje sumažėjusi DTL-C koncentracija nustatyta dažniau (30 proc., $n = 33$) negu kontrolinėje grupėje (13,6 proc., $n = 14$), $p = 0,004$. Vertinant lytį, vyrų, sergančių SD, grupėje DTL-C koncentracijos sumažėjimas nustatytas dažniau (33,9 proc., $n = 19$) negu kontrolinėje grupėje (13,5 proc., $n = 7$), $p = 0,013$. Reikšmingas skirtumas tarp moterų, sergančių SD, (25,9 proc., $n = 14$) ir kontrolinės grupės (13,7 proc., $n = 7$), vertinant DTL-C koncentracijos sumažėjimą, nenustatytas ($p = 0,118$). Nustatyta silpna, tačiau patikima koreliacija tarp amžiaus ir DTL-C koncentracijos ($r = 0,180$, $p = 0,008$). Remiantis skaičiavimais galima teigti, kad galimybė sirgti sunkia dislipidemija didesnė 2,433 [1,366–4,334] karto, kai DTL-C $< 1,19$ mmol/l (jautrumas – 46,4 proc., specifiškumas – 73,8 proc., plotas po Roc kreive – 2,6 proc.) Norint apibrėžti, kas yra aukšta,

vidutinė ir žema DTL-C koncentracija, šiame tyrime apskaičiuoti 33 proc. procentilių, kurie visas rodiklio reikšmes dalija į tris grupes (33 lentelė)

33 lentelė. *Didelio tankio lipoproteinų cholesterolio aprašomoji statistika (n = 93)*

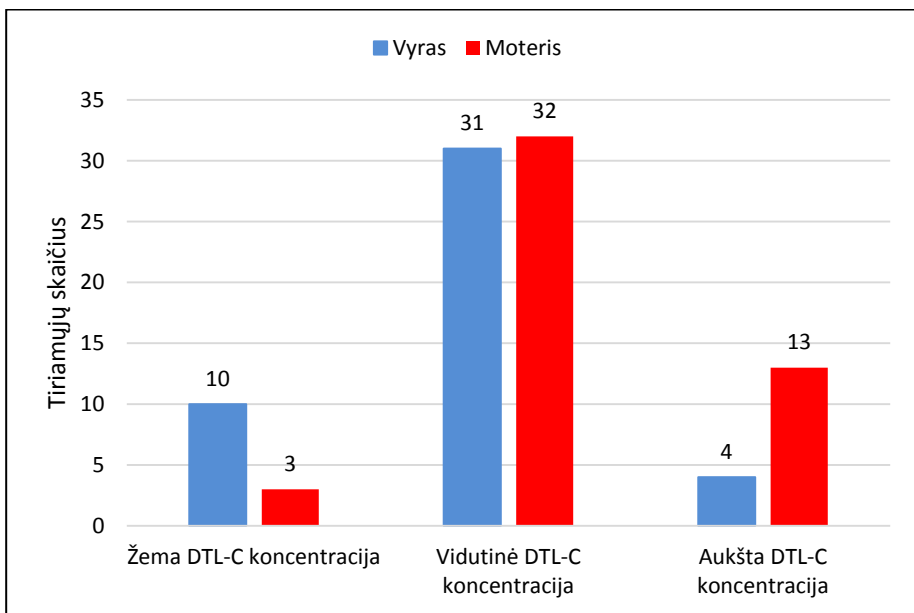
Rodiklis		DTL-C (mmol/l)
Vidurkis		1,28
Mediana		1,27
Standartinis nuokrypis		0,32
Minimali reikšmė		0,75
Maksimali reikšmė		2,16
Procentilės	33,33	1,08
	66,66	1,40

Daugumai tirtų vyrų ir moterų nustatyta vidutinė DTL-C koncentracija, nepriklausomai nuo to, ar jie serga sunkia dislipidemija (36 pav.). Analizuojant didelę DTL-C koncentraciją turinčius asmenis, nustatyta, kad moterys sudarė reikšmingai didesnę dalį, palyginti su vyrais (13 vs. 4; $p = 0,015$) (37 pav.). Įvertinus atskirus tiriamųjų amžiaus pogrupius, reikšmingas DTL-C koncentracijų skirtumas nenustatytas (38 pav.).

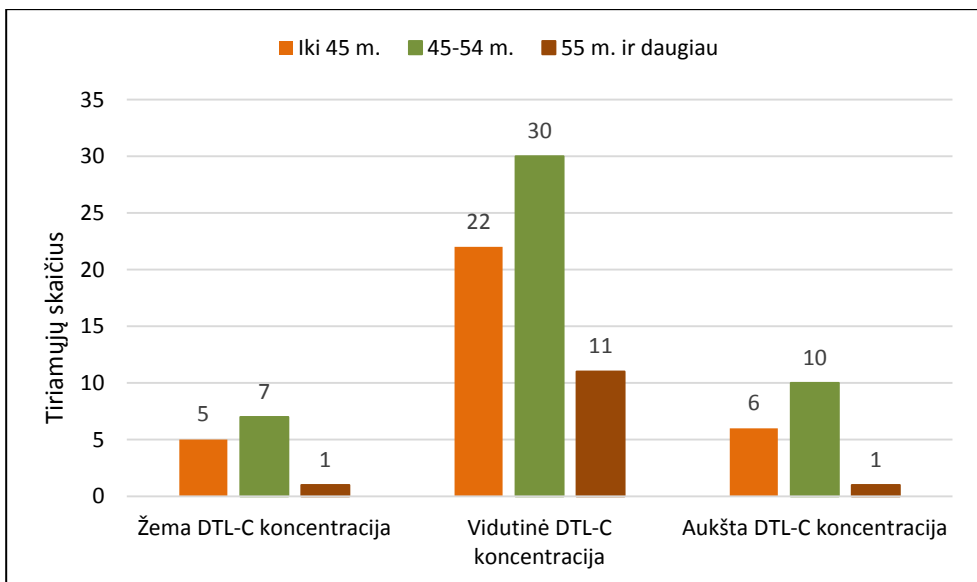


Santrumpos: SD+ – sergantieji sunkia dislipidemija, SD– – asmenys, nesergantys sunkia dislipidemija.

36 pav. *Sąsajos tarp didelio tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracijos ir sunkios dislipidemijos, $p = 0,205$ (n = 93)*



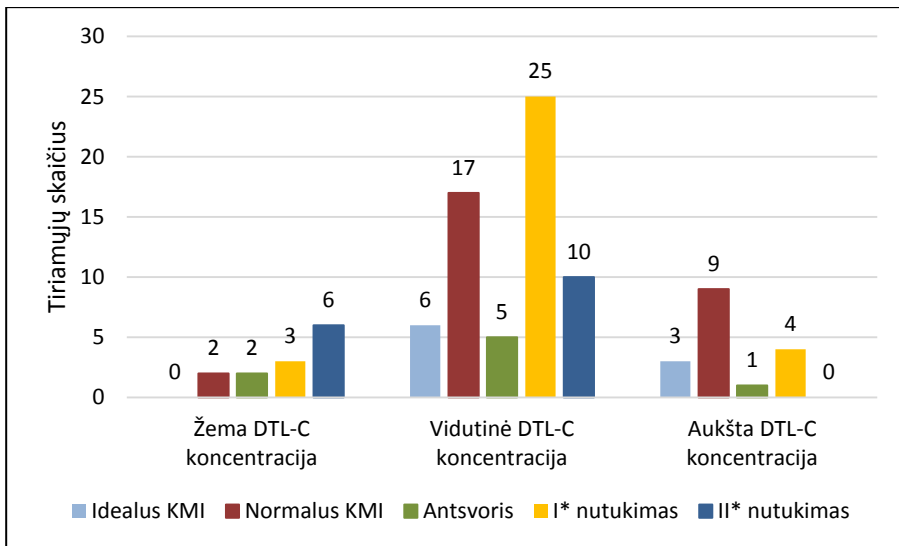
37 pav. Sąsajos tarp didelio tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracijos ir lyties tirtoje populiacijoje, $p = 0,015$ ($n = 93$)



38 pav. Sąsajos tarp didelio tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracijos ir amžiaus tirtoje populiacijoje, $p = 0,715$ ($n = 93$)

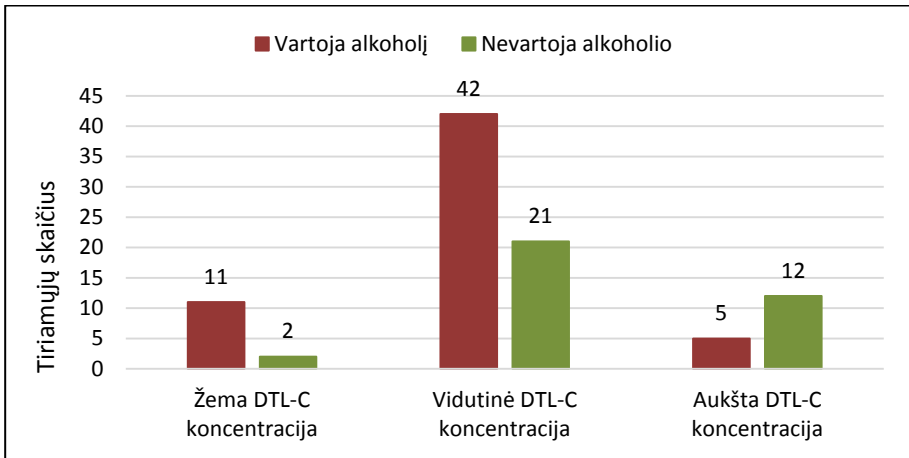
3.2.8.2. Didelio tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracijos sąsajos su kitais rizikos veiksniais

Vidutinė DTL-C koncentracija dažniausiai nustatyta I* nutukimą turintiems respondentams (39 pav., $p = 0,02$). Įvertinus DTL-C koncentracijos svyravimus, atsižvelgiant į kitus rizikos veiksnius (visceralinį nutukimą, PAH, rūkymą, šeiminių KŠL anamnezę), reikšmingas skirtumas nerastas. Nustatyta, kad alkoholio vartojimas reikšmingai susijęs su didesniu vidutinės DTL-C koncentracijos paplitimu ($p = 0,004$) (40 pav.). Nors asmenims, turintiems pakankamą fizinį aktyvumą, dažniausiai nustatyta vidutinė DTL-C koncentracija, tačiau reikšmingas skirtumas nerastas (41 pav.).

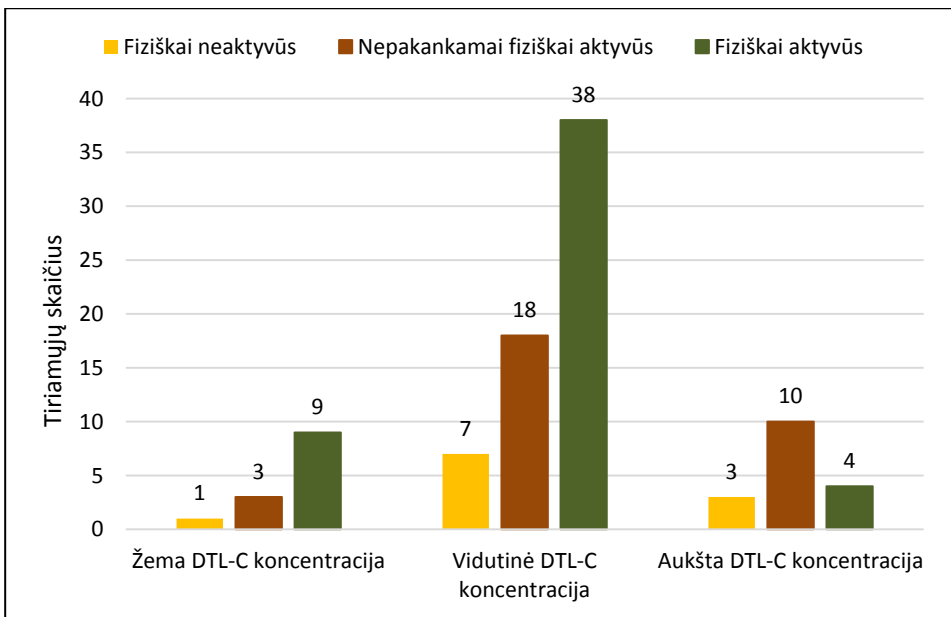


Santrumpas: KMI – kūno masės indeksas, DTL-C – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis.

39 pav. *Sąsajos tarp didelio tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracijos ir kūno masės indekso tirtoje populiacijoje $p = 0,02$ ($n = 93$)*



40 pav. Sąsajos tarp didelio tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracijos ir alkoholio vartojimo tirtoje populiacijoje, $p = 0,004$ ($n = 93$)



41 pav. Sąsajos tarp didelio tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracijos ir fizinio aktyvumo tirtoje populiacijoje, $p = 0,068$ ($n = 93$)

Stipriausias teigiamas ir statistiškai reikšmingas ryšys stebėtas tarp ApoA1 koncentracijos ir DTL-C koncentracijos tiek sergančiųjų sunkia

dislipidemija ($r = 0,866$), tiek kontrolinėje ($r = 0,63$) grupėje (34 lentelė). Tiriamiesiems, nesergantiems SD, esant didesnei DTL-C koncentracijai, dažniau nustatomas mažesnis ApoB/ApoA1 ($r = -0,567$) santykis. Pastebėta, kad, didėjant TG koncentracijai ir KMI, stebimas DTL-C koncentracijos mažėjimas. Liemens apimties didėjimas buvo reikšmingai susijęs su DTL-C koncentracijos mažėjimu SD sergančių moterų kohorte ($r = -0,309$). SD sergančių asmenų grupėje nustatytas reikšmingas DTL-C funkcijos mažėjimas, didėjant DTL-C koncentracijai (34 lentelė).

34 lentelė. *Spirmano koreliacijos koeficientai tarp didelio tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracijos ir kitų rodiklių sunkia dislipidemija sergančiųjų ir kontrolinėje grupėse*

Rodiklis	DTL-C (mmol/l)			
	SD–	SD+	SD+	
			Vyrai	Moterys
DTL-C funkcija (proc.)	-0,146	-0,335*	-0,123	-0,198
Amžius (metai)	0,130	0,061	0,059	-0,030
B-Ch (mmol/l)	0,342*	0,277	-0,008	0,327*
TG (mmol/l)	-0,380*	-0,608*	-0,582*	-0,217
MTL-C (mmol/l)	-0,057	0,412*	0,083	0,232
Apo A1 (mmol/l)	0,866*	0,630*	0,713*	0,755*
Apo B (mmol/l)	-0,097	0,275	-0,065	0,126
Apo A2 (mmol/l)	0,410*	0,418*	0,317*	0,455*
Apo E (mmol/l)	0,140	-0,314*	-0,160	0,050
Apo B/Apo A1	-0,567*	-0,015	-0,325*	-0,104
Lp(a) (g/l)	-0,263	0,232	-0,141	-0,015
KMI (kg/m ²)	-0,327*	-0,531*	-0,461*	-0,441*
Liemens apimtis (cm)	0,183	-0,583*	-0,189	-0,309*

*statistiškai patikimas skirtumas $p < 0,05$;

Santrumpos: DTL-C – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis, B-Ch – bendrasis cholesterolis, TG – trigliceridai, MTL-C – mažo tankio lipoproteinų cholesterolis, Apo – apolipoproteinas, Lp(a) – lipoproteinas (a), KMI – kūno masės indeksas.

Nepaisant amžiaus, stebimas išliekantis stiprus atvirkštinis ryšys tarp DTL-C ir TG koncentracijų ($r = -0,588$; $r = -0,326$; $r = -0,775$) bei tiesioginis ryšys tarp DTL-C ir Apo A1 koncentracijos ($r = 0,864$; $r = 0,669$;

$r = 0,803$) (34 lentelė). Apo B/Apo A1 santykio ir KMI atvirkštinis ryšys su DTL-C koncentracija su amžiumi tampa mažiau reikšmingas (35 lentelė). Tyrimo metu amžius neturėjo reikšmingos įtakos DTL-C funkcijos pokyčiams.

35 lentelė. *Spirmano koreliacijos koeficientai tarp didelio tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracijos ir kitų rodiklių skirtingose amžiaus grupėse*

Rodiklis	DTL-C (mmol/l)		
	<45 metai	45–54 metai	≥55 metai
DTL funkcija (proc.)	-0,217	-0,267	0,006
Amžius (metai)	-0,330	0,282	-0,365
B-Ch (mmol/l)	0,110	0,226	-0,177
TG (mmol/l)	-0,588*	-0,326*	-0,775*
MTL-C (mmol/l)	0,032	0,168	-0,083
Apo A1 (mmol/l)	0,864*	0,669*	0,803*
Apo B (mmol/l)	0,127	0,065	-0,349
Apo A2 (mmol/l)	-0,014	0,600*	0,511
Apo E (mg/l)	-0,108	0,040	-0,481
Apo B/Apo A1	-0,374*	-0,143	-0,535
Lp(a) (g/l)	-0,295	0,138	0,194
KMI (kg/m ²)	-0,561*	-0,400*	-0,398
Liemens apimtis (cm)	-0,272	-0,273	-0,209

*statistiškai patikimas skirtumas $p < 0,05$.

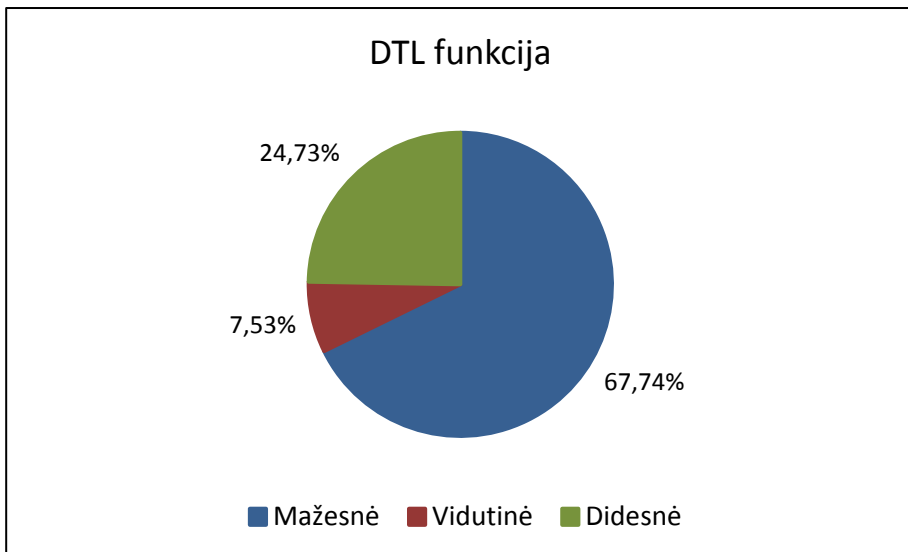
Santrumpos: DTL-C – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis, B-Ch – bendrasis cholesterolis, TG – trigliceridai, MTL-C – mažo tankio lipoproteinų cholesterolis, Apo – apolipoproteinas, Lp(a) – lipoproteinas (a), KMI – kūno masės indeksas.

3.2.8.3. Didelio tankio lipoproteinų funkcijos įvertinimas tirtoje populiacijoje (n = 93)

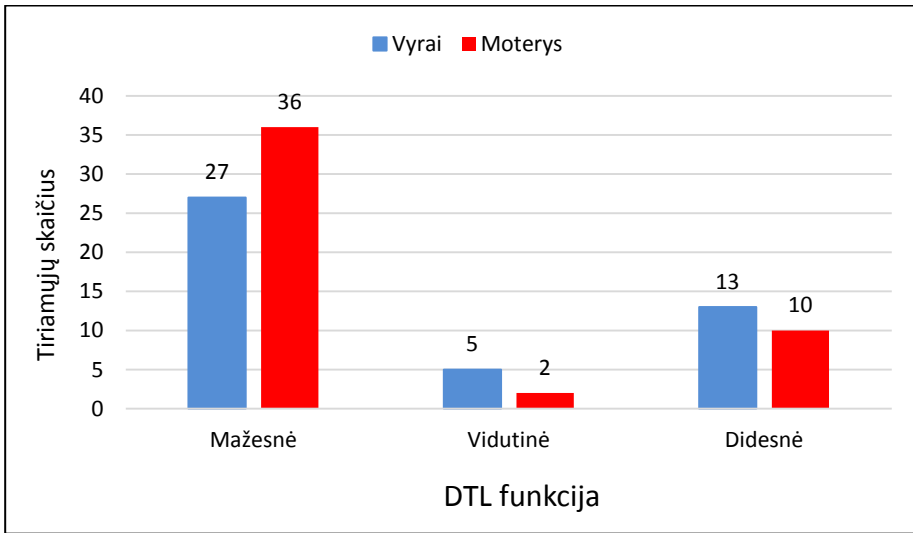
Mažesnė DTL funkcija nustatyta 67,7 proc. (n = 63) tiriamųjų (n = 93) (42 pav.). DTL funkcijos vidurkis tiriamojoje populiacijoje buvo 47,5 proc. DTL funkcijos aprašomoji statistika pateikta 36 lentelėje. Reikšmingas skirtumas tarp lyčių bendrojoje populiacijoje nenustatytas (43 pav.). Įvertinus SD sergančius vyrus ir moteris, mažesnė DTL funkcija dažniau buvo stebima moterims, tačiau skirtumas nebuvo reikšmingas (44 pav.).

36 lentelė. Didelio tankio lipoproteinų funkcijos aprašomoji statistika ($n = 93$)

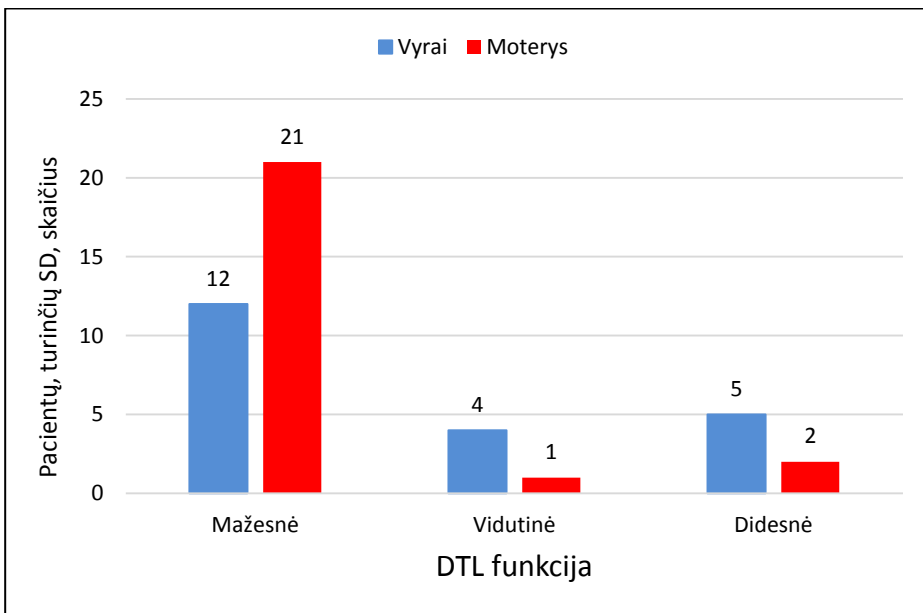
DTL funkcija (proc.)		Reikšmė
Vidurkis		44,75
Standartinis nuokrypis		11,61
Mažiausia reikšmė		13,06
Didžiausia reikšmė		69,15
Deciliai	66,6 (2/3)	49,21
	75 (3/4)	51,83



42 pav. Didelio tankio lipoproteinų funkcijos įvertinimas tyrimo populiacijoje ($n = 93$)



43 pav. Didelio tankio lipoproteinų funkcijos įvertinimo pasiskirstymas tarp lyčių, $p = 0,238$ ($n = 93$)



44 pav. Didelio tankio lipoproteinų funkcijos įvertinimo pasiskirstymas tarp vyrų ir moterų, kuriems nustatyta sunki dislipidemija, $p = 0,068$ ($n = 45$)

Tyrimo metu nustatytas DTL funkcijos reikšmingas atvirkštinis ryšys su DTL-C koncentracija kraujyje ($r = -0,228$) (37 lentelė). Įvertinus SD sergančius vyrus ir moteris, atskirai stebėtas atvirkštinis ryšys nebuvo reikšmingas (38 lentelė).

37 lentelė. *Didelio tankio lipoproteinų funkcijos ryšys su didelio tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracija tyrimo kohortoje*

	Imtis	DTL-C
DTL funkcija (proc.)	Visi tiriamieji	-0,228 (0,028*)
	Moterys	-0,198 (0,177)
	Vyrai	-0,123 (0,421)

*statistiškai patikimas skirtumas $p < 0,05$.

Santrumpa: DTL-C – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis.

38 lentelė. *Didelio tankio lipoproteinų funkcijos ryšys su sunkia dislipidemija*

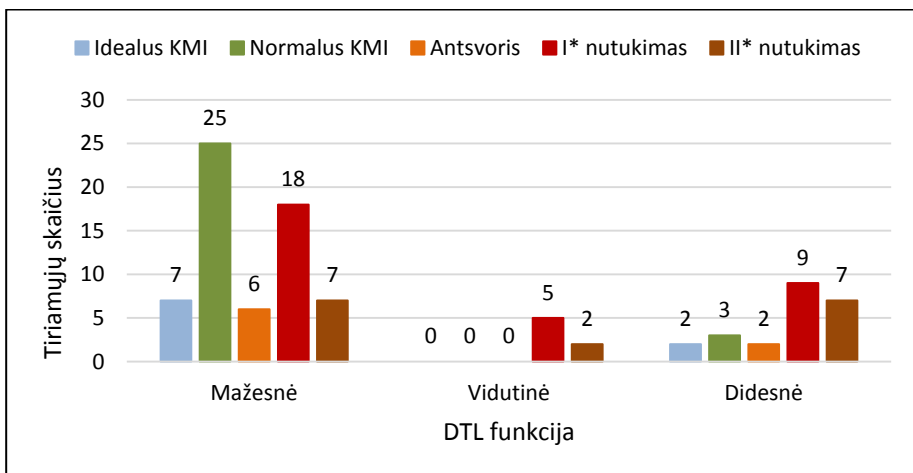
	Lytis	SD+	SD –
DTL funkcija (proc.)	Vyrai	-0,112 (0,601)	-0,146 (0,497)
	Moterys	-0,02 (0,933)	-0,146 (0,497)

*statistiškai patikimas skirtumas $p < 0,05$.

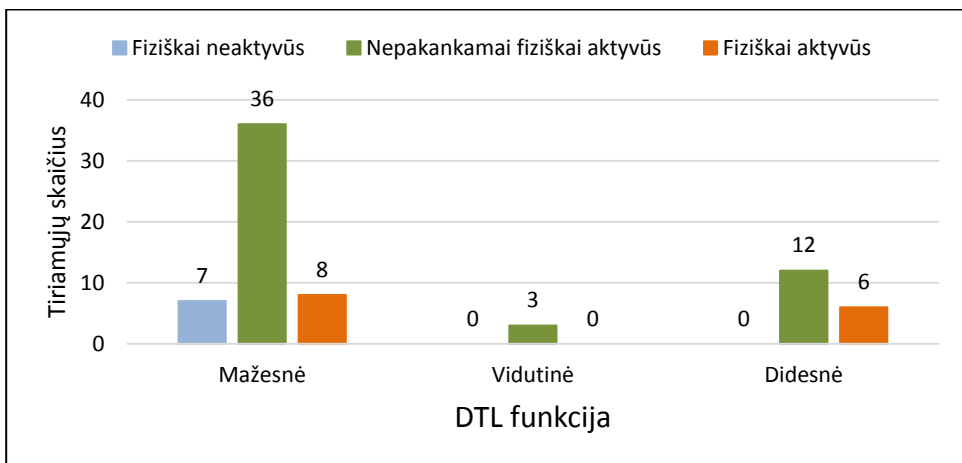
Santrumpos: DTL – didelio tankio lipoproteinai, SD+ – sergantieji sunkia dislipidemija, SD– – nesergantieji sunkia dislipidemija.

3.2.8.4. Didelio tankio lipoproteinų funkcijos sąsajos su kitais rizikos veiksniais

Tiriamiesiems, turintiems normalų kūno svorį ir I^o nutukimą, mažesnė DTL funkcija nustatyta reikšmingai dažniau (45 pav.). Įvertinus DTL funkcijos svyravimus, atsižvelgiant į kitus rizikos veiksnius (visceralinį nutukimą, PAH, rūkymą, šeiminių KŠL anamnezę, alkoholio vartojimą), reikšmingų skirtumų nebuvo rasta. Nors asmenims, turintiems pakankamą fizinį aktyvumą, dažniausiai nustatyta mažesnė DTL funkcija, skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas (46 pav.).

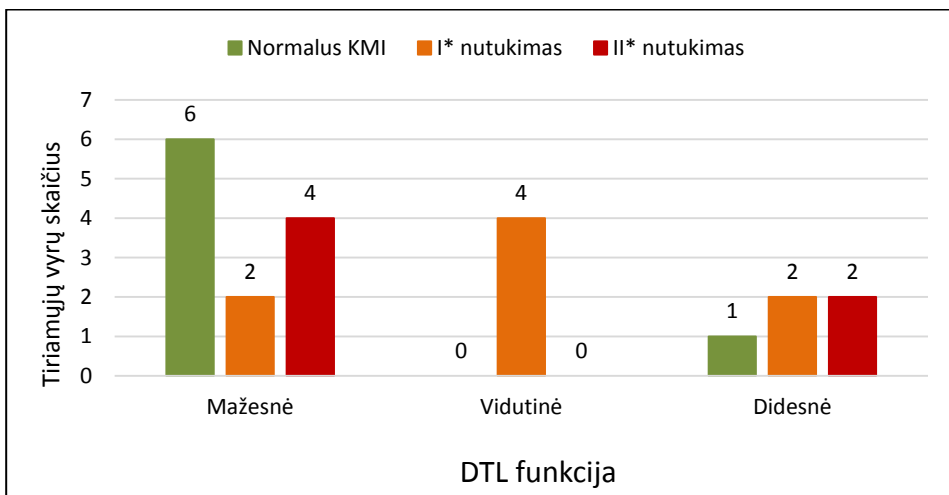


45 pav. Didelio tankio lipoproteinų funkcijos ryšys su kūno masės indeksu tyrimo kohortoje, $p = 0,05$ ($n = 93$)



46 pav. Didelio tankio lipoproteinų funkcijos ryšys su fiziniu aktyvumu, $p = 0,197$ ($n = 93$)

Įvertinus DTL funkciją tiek tarp visų tirtų vyrų, tiek tarp moterų, atsižvelgus į kitus rizikos veiksnius, reikšmingų skirtumų nenustatyta. Išskyrus SD sergančius vyrus ir moteris – pastebėta, kad SD sergantys vyrai, esantys normalaus kūno svorio, mažesnę DTL funkciją turi dažniau (47 pav.) Vertinant kitus rizikos veiksnius, reikšmingo DTL funkcijos pokyčio nenustatyta.



47 pav. Sunkia dislipidemija sergančių vyrų didelio tankio lipoproteinų funkcija, $p = 0,049$ ($n = 21$)

3.2.9. Genetinių tyrimų rezultatai ir jų įvertinimas pacientams, sergantiems sunkia dislipidemija

Sunkios dislipidemijos pogrupį sudarė 110 (51,6 proc.) pacientų, tačiau genetinius tyrimus multidisciplininio konsiliumo sprendimu buvo numatyta atlikti 13 pacientų, Olandų lipidų klinikos kriterijais įvertinus šeiminės hipercholesterolemijos nustatymo tikimybę. Atlikus tyrimą, keturiems pacientams aptikta MTL-receptoriaus mutacijų, patvirtinančių ŠH diagnozę. Mutacijų, susijusių su patogeniniais variantais, nebuvo rasta penkiems pacientams. Keturi pacientai į genetinį tyrimą neatvyko dėl šeiminių priežasčių. Mutacijų, susijusių su PCSK-9 ir ApoB patogeniniais variantais, nustatyta nebuvo.

4. REZULTATŲ APITARIMAS

4.1. Dislipidemijos problema Lietuvoje

Disertacija siekia įvertinti vidutinio amžiaus Lietuvos gyventojų lipidų profilį, nustatyti skirtingų dislipidemijos tipų paplitimą ir iširti sunkia dislipidemija sergančius pacientus. Nors įvairių dislipidemijos tipų paplitimas skirtingose populiacijose analizuotas daugelyje epidemiologinių studijų [49, 262, 263], pristatomas tyrimas yra pirmasis, kuriame analizuojama tokia didelė kohorta. Tiriamąją imtį sudaro vidutinio amžiaus Lietuvos gyventojai, nesergantys ŠKL.

Disertacija patvirtinama, kad dislipidemija Lietuvoje išlieka svarbi ir labai plačiai paplitusi problema: dislipidemija serga devyni iš dešimties pirminės prevencijos programos pacientų, o daugiau negu vienam iš dešimties nustatoma sunki dislipidemija. Tyrimo metu nustatytas labai didelis dislipidemijos paplitimas tarp darbingo amžiaus žmonių, nesergančių širdies ir kraujagyslių ligomis (89,7 proc.), galimai yra nulemtas darbe vartojamo plataus dislipidemijos apibrėžimo, kai dislipidemija diagnozuojama esant bet kurio iš pagrindinių lipidogramos parametrų nukrypimui: B-Ch, MTL-C, DTL-C ar TG. Gauti rezultatai neprieštarauja EURIKA studijos duomenims – dislipidemijos paplitimas pirminės prevencijos centruose Europoje buvo 89,4 proc. (dislipidemija apibrėžta kaip dislipidemijos diagnozė medicininėje dokumentacijoje, lipidų kiekį mažinančių vaistų vartojimas ar B-Ch ≥ 5 mmol/l (4,5 mmol/l pacientams su CD)) [54].

EURIKA studijoje nustatyta, kad arterinė hipertenzija, dislipidemija, rūkymas ir cukrinis diabetas sudarė 57,7 proc. mirties dėl ŠKL rizikos. Šių veiksnių pašalinimas riziką mirti nuo širdies ir kraujagyslių ligų per 10 metų galėtų sumažinti 5,66 proc. [54]. Nuo programos pradžios Lietuvoje (2006 m.) dislipidemijos paplitimas svyravo nedaug, o tyrinētu laikotarpiu (2009–2016 m.) stebėta nedidelė, bet statistiškai reikšminga dislipidemijos plitimo tendencija – nuo 89,1 proc. 2009 m., iki 89,5 proc. 2016 m. Susirūpinimą kelia tai, kad nors jau daugiau negu dešimt metų vykdoma pirminės prevencijos programa ir daug dėmesio skiriama gyventojų švietimui ŠKL tema, dislipidemijos paplitimas Lietuvoje išlieka labai didelis. Tai iš dalies galėtų būti paaiškinta iki 2015 m. buvusia nepakankama statinų kompensavimo pirminei prevencijai tvarka Lietuvoje.

Analizuojant tiriamuosius pagal lytį, nustatyta, kad dislipidemijos paplitimas moterų grupėje didėja su amžiumi. Vyrų grupėje didelis

dislipidemijos plitimas stebimas tarp jaunesnių tirtų vyrų, o itin pažeidžiama grupė, kuriai turėtų būti skiriamas ypatingas dėmesys, – 45–49 m. amžiaus vyrai.

4.2. Dislipidemijos diagnostika ir gydymas

Dislipidemijos diagnostika Lietuvoje yra nepakankama – šeimos gydytojų teigimu, dislipidemija serga gerokai mažiau pacientų negu buvo nustatyta, išanalizavus pacientų lipidogramas (66,5 proc.). Nors nuo 2009 m. iki 2016 m. dislipidemijos diagnostika gerėja (2009 m. dislipidemijos diagnozė nebuvo nustatoma apie trečdaliui pacientų, o 2016 m. – apytiksliai ketvirtadaliui), dislipidemijos diagnozė nėra nustatoma ketvirtadaliui sergančiųjų, todėl pacientai laiku negauna gydymo ir gyvensenos rekomendacijų iš pirminės sveikatos priežiūros grandies gydytojų.

Susirūpinimą kelia ne tik nepakankama dislipidemijos diagnostika Lietuvoje, bet ir tai, jog tik nedidelei daliai dislipidemija sergančių pacientų skiriamas lipidų kiekį mažinantis gydymas (vos 15,9 proc.). Stebima ir nerimą kelianti tendencija, kad nuo 2009 m. iki 2016 m. pacientų, kuriems nustatyta dislipidemija, buvo gydoma vis rečiau (nuo 21,18 proc. 2009 m. iki 11,77 proc. 2016 m.). Programos duomenimis, 2016 m. antilipidinis gydymas taikytas vos kas devintam pacientui, sergančiam dislipidemija.

Ne viena didelės apimties metaanalizė patvirtino, jog HMG-KoA reduktazės inhibitoriai, reikšmingai sumažindami MTL-C koncentraciją, mažina ŠKL įvykių dažnį ir mirtingumą nuo ŠKL ir yra naudingi pacientų, kuriems nustatoma didelė ŠKL rizika, tiek antrinei, tiek pirminei ŠKL prevencijai [117, 264]. Mokslinėje literatūroje nurodoma, kad, nepaisant nuolatinio statinų vartojimo, net ir pasiekus tikslines MTL-C koncentracijas, kai kuriems pacientams liekamoji ŠKL rizika gali išlikti aukšta [258, 259, 265]. Viena iš galimų išliekančio didelio sergamumo širdies ir kraujagyslių ligomis priežasčių yra nustatytos per mažos tikslinės MTL-C koncentracijos [71], tad kai kurie tyrėjai siūlo mažinti MTL-C iki mažiausios didelėmis statinų dozėmis pasiekiamos ribos. Vis dėlto klausimas, ar visada mažesnė MTL-C koncentracija yra geriau, išlieka kontroversiškas [266]. Statinų terapijos efektyvumo tyrimai, atlikti specifinėse didelės rizikos grupėse (CORONA – pacientai su širdies nepakankamumu [267], AURORA – hemodializuojami subjektai [268]), neįrodė efektyvumo mažinant mirtingumą nuo ŠKL, nors lipidų koncentracijos mažėjimas ir buvo nustatytas. Kitai daliai didelės ŠKL rizikos grupei priklausančių asmenų MTL-C koncentracija išliko padidėjusi, nepaisant gydymo statiniais, – tyrimų

duomenimis, net du trečdaliai pacientų nepasiekia tikslinių MTL-C koncentracijų, tad dislipidemija išlieka nekontroliuojama [269]. Minėti tyrimai parodo atotrūkį tarp dislipidemijos korekcijos rekomendacijų ir klinikinės praktikos – šio rizikos veiksnio valdymas išlieka nepakankamas [270]. Būtent tokiems pacientams alternatyvūs rodikliai, tokie kaip ne-DTL-C ir apoB, buvo glaudžiau susiję su ŠKL įvykių rizika [271].

Disertacijoje pristatytas tyrimas atskleidė, kad pacientai, vartojantys lipidų kieki mažinančius medikamentus, taip pat dažnai nepasiekia tikslinės MTL-C koncentracijos (MTL-C <3 mmol/l). DYSIS studijoje, kuri vykdyta 11 Europos šalių ir Kanadoje, pacientai, gydyti statiniais, nepasiekė tikslinių MTL-C koncentracijų (≤ 3 mmol/l pacientams su SCORE <5 proc. ir MTL-C $\leq 2,5$ mmol/l pacientams su SCORE ≥ 5 proc.) tokiu santykiu: 63,1 proc. Ispanijoje [272], 58,1 proc. Vokietijoje [273], 37 proc. Kanadoje [274] ir 62,9 proc. Portugalijoje [275]. Disertacijoje pristatomos programos analizės duomenimis, net 93,3 proc. pacientų, gydytų statiniais, nustatyta MTL-C koncentracija viršijo 3 mmol/l. Tai reiškia, kad vos 7 proc. statiniais gydomų asmenų tyrimo populiacijoje pasiekė tikslines MTL-C reikšmes. Šie rezultatai parodo, jog ypatingas dėmesys turi būti skiriamas dislipidemijos medikamentiniam gydymui – svarbus pacientų ir sveikatos priežiūros specialistų švietimas bei paciento ir gydytojo bendradarbiavimo gerinimas, kad pacientas suvoktų gydymo svarbą.

Nelaiku diagnozuojama dislipidemija ir nepakankamas jos gydymas Lietuvoje yra didelė problema – nesilaikoma EKD dislipidemijos gydymo rekomendacijų, mirštamumas nuo ŠKL šalyje išlieka labai aukštas. Vis dėlto dėl 2015 m. pabaigoje Lietuvoje įsigaliojusių antilipidinių medikamentų kompensacinės sistemos pakeitimų galima tikėtis, kad vėlesnių negu 2016 m. (paskutiniai į analizę įtraukti metai) dislipidemijos gydymo ir tikslinių MTL-C reikšmių pasiekimo rezultatai turėtų gerėti. Po priimtų pataisų statinų grupės medikamentai yra kompensuojami tiek antrinės, tiek pirminės ŠKL prevencijos tikslu pacientams, kuriems diagnozuota stabili krūtinės angina ir smegenų kraujotakos sutrikimai. Taip pat buvo sumažinta MTL-C koncentracijos riba, nuo kurios galima skirti kompensuojamus šios grupės medikamentus (kai MTL-C ≥ 3 mmol/l pirminei prevencijai ar MTL-C $\geq 1,8$ mmol/l po MI, ar esant nestabiliai krūtinės anginai). Taip pat svarbu, kad šiuos kompensuojamus vaistus nuo 2016 m. gali išrašyti ne tik gydytojai kardiologai, bet ir neurologai, vidaus ligų ir šeimos gydytojai.

4.3. Pacientų, sergančių dislipidemija, širdies ir kraujagyslių ligų rizikos profilio įvertinimas

Daugybė mokslinių studijų įrodė, kad dislipidemija [152], arterinė hipertenzija [276], rūkymas [277] ir cukrinis diabetas [196] yra nepriklausomi ŠKL rizikos veiksniai. Šiuos rizikos veiksnius modifikavus, mirštamumą nuo ŠKL būtų galima sumažinti [278–280]. Daugiau negu 90 proc. ūmių koronarinių sindromų įvyksta pacientams su bent vienu išreikštu ŠKL rizikos veiksniu [281]. EURIKA tyrimo populiacijoje dislipidemijai buvo priskirta 15,1 proc. mirčių nuo ŠKL [54]. Kartu su lipidograma atliekamas bendrasis ŠKL rizikos įvertinimas yra svarbus gydymo taktikai pasirinkti – kuo didesnė žmogaus širdies ir kraujagyslių ligų rizika, tuo griežčiau rekomenduotinas ir naudingesnis jam yra agresyvus dislipidemijos gydymas ir kitų rizikos veiksnių modifikavimas [71]. Rekomenduojama surinkti išsamią paciento ir jo šeimos anamnezę, įvertinti asmens gyvenamosios ypatumus (dieta, fizinis aktyvumas, alkoholio vartojimas, rūkymas, psichosocialiniai veiksniai), ištirti pacientą (ūgis, svoris, kūno masės indeksas, liemens apimtis, arterinis kraujo spaudimas, dislipidemijos, aterosklerozės, skydliaukės ligų požymiai), atlikti laboratorinius tyrimus [282].

4.3.1. Dislipidemija ir hipertenzija

Dislipidemija ir hipertenzija yra dažniausiai kartu diagnozuojami ŠKL rizikos veiksniai – dislipidemija nustatoma daugiau negu trečdaliui pacientų, sergančių arterine hipertenzija [5, 181]. Dislipidemija padidina pacientų, sergančių arterine hipertenzija, ŠKL riziką daugiau negu du kartus, patvirtindama sinerginę rizikos veiksnių veikimo teoriją [182, 283]. Ankstesni programos populiacijos tyrimai atskleidė, kad dislipidemija buvo nustatyta net 91,5 proc. pacientų, sergančių AH [284]. Disertacijoje nustatytas arterinės hipertenzijos paplitimas tarp vidutinio amžiaus Lietuvos gyventojų buvo 54,5 proc. (55,8 proc. dislipidemija sergančių asmenų). Tai reiškia, kad hipertenzija yra plačiai paplitusi Lietuvos populiacijoje [5]. Dislipidemijos paplitimas Lietuvoje (89,7 proc.) yra smarkiai didesnis negu AH, nors hipertenzija ir išlieka dažniausias ŠKL rizikos veiksnys tiek besivystančiose, tiek išsivysčiusiose šalyse visame pasaulyje [285, 286]. Perspektyviojoje tyrimo dalyje AH buvo nustatyta 47,3 proc. pacientų, sergančių sunkia dislipidemija. Tai buvo statistiškai reikšmingai dažniau, palyginti su kontroline grupe (29,1 proc.), $p = 0,007$. Analizuojant pirminės

arterinės hipertenzijos sąsajas su SD, buvo pastebėta nerimą kelianti tendencija – pacientai, sergantys SD, antihipertenzinius medikamentus vartojo rečiau, palyginti su kontroline grupe (atitinkamai 73,1 proc. vs. 96,7 proc., $p = 0,008$). SD grupėje pirminė arterinė hipertenzija buvo koreguota tik 55,8 proc. atvejų. Tai rodo, jog daugiau dėmesio turėtų būti skiriama pacientų, kuriems nustatyta lipitenzija, gydymui ir abiejų rizikos veiksnių korekcijai. Šią rekomendaciją patvirtina atradimas, kad pacientams, sergantiems PAH, buvo reikšmingai dažniau negu kontrolinei grupei nustatyta B-Ch koncentracija >5 mmol/l, MTL-C >3 mmol/l ir TG $>1,7$ mmol/l.

4.3.2. Dislipidemija ir rūkymas

Rūkymas yra vienas svarbiausių modifikuojamų ŠKL rizikos veiksnių ir sudaro apie 36 proc. populiacijai priskiriamos miokardo infarkto rizikos [2]. Rūkymas siejamas su įvairiais lipidų profilio pakitimais, ypač su sumažėjusia DTL-C koncentracija [187, 189]. Pirminės prevencijos programos duomenimis, rūkymas buvo labiau paplitęs tarp tiriamųjų, kuriems dislipidemija nebuvo nustatyta, bet ši tendencija buvo ryški tik tarp vyrų: kontrolės grupės vyrai rūkė dažniau už vyrus, sergančius dislipidemija. Moterys, sergančios dislipidemija, rūkė dažniau už moteris, kurioms dislipidemija nenustatyta.

Kai kurių tyrėjų duomenimis, sąsajos tarp rūkymo ir dislipidemijos yra stipresnės būtent moterų grupėje – rūkančios moterys dažniau, palyginti su vyrais, serga dislipidemija [187]. Nustatyta, kad iš vyrų dažniausiai rūkė 45–49 m. tiriamieji, o iš moterų – jauniausios tirtos amžiaus grupės (50–54 m.) respondentės. Prospektyvinėje tyrimo dalyje, analizuojant rūkymo paplitimą ir įpročius, reikšmingi skirtumai tarp pacientų, sergančių SD, ir kontrolinės grupės rūkymo atžvilgiu nenustatyti. Analizuojant rūkymo sąsajas su dislipidemija, gauti rezultatai rodo, kad rūkymas galimai neturi itin reikšmingos įtakos dislipidemijos vyravimui Lietuvoje.

4.3.3. Dislipidemija ir nutukimas, metabolinis sindromas bei cukrinis diabetas

Didėjantis nutukimo, metabolinio sindromo ir II tipo CD paplitimas pasaulyje kelia nerimą ir didina lėšų, reikalingų su nutukimu susijusioms ligoms gydyti, poreikį [143]. Programos duomenimis, pacientams, sergantiems dislipidemija, palyginti su kontroline grupe, dažniau nustatytas

metabolinis sindromas (34,0 proc. vs. 9,2 proc., $p < 0,001$) ir pilvinis nutukimas (45,3 proc. vs. 30,2 proc., $p < 0,001$). M. Zaid'o ir bendraautorių tyrime, nagrinėjant pacientų, sergančių dislipidemija, rizikos profilį, paaiškėjo, kad asmenims, turintiems lipidogramos nukrypimų, dažniau negu kontrolinei grupei nustatytas KMI, JA, JKS, procentinės riebalų masės padidėjimas [364]. Vidutinio amžiaus Lietuvos gyventojams, sergantiems sunkia dislipidemija, nutukimas ($KMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) buvo būdingesnis, palyginti su tiriamaisiais, kuriems sunki dislipidemija nenustatyta (40,9 proc. vs. 37 proc., $p < 0,001$) [19]. N. T. Nguyen'o ir bendraautorių atlikto tyrimo duomenimis, dislipidemija buvo nustatyta 8,9 proc. normalaus svorio suaugusiesiems ($KMI < 25$), 19 proc. pacientų, turinčių III laipsnio nutukimą ($KMI \geq 40$), o dažniausiai dislipidemija nustatyta II laipsnio nutukimą turintiems asmenims ($KMI 35\text{--}39,9$) (20,6 proc.) [195]. Disertacijoje pristatomoje programos populiacijoje pacientai, sergantys dislipidemija, dažniausiai turėjo antsvorį (38,9 proc.), I–II laipsnio nutukimas nustatytas 32,3 proc., normalus kūno svoris – 25,4 proc., o III laipsnio nutukimas – 3,5 proc. tiriamųjų.

Perspektyviojoje tyrimo dalyje KMI pasiskirstymas tarp asmenų, kuriems nustatyta sunki dislipidemija, ir kontrolinės grupės tiriamųjų skyrėsi – SD grupėje daugiau žmonių buvo nutukę. Antsvorį ar nutukimą turėjo daugiau negu 7 iš 10 tiriamųjų, sergančių sunkia dislipidemija, ir pusė kontrolinės grupės asmenų. Nutukimas ($KMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) buvo nustatytas ketvirtadaliui tiriamųjų, sergančių sunkia dislipidemija, ir penktadaliui kontrolinės grupės asmenų. Nutukimo paplitimas pacientų, sergančių SD, grupėje buvo didesnis negu nutukimo paplitimas ($KMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$), nustatytas bendrojoje Lietuvos suaugusių žmonių populiacijoje (17,3 proc.) ar visoje Europos Sąjungoje (15,9 proc.), bet mažesnis negu prieš dešimtmetį nustatytas su nutukimo problema kovojančioje JAV, kur $KMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ rastas 34 proc. tiriamųjų, vyresnių negu 20 metų [364, 365].

CD yra siejamas su aterosogene dislipidemija, kuri galėtų būti viena iš svarbiausių šių pacientų didelės ŠKL rizikos priežasčių [199]. Programos duomenimis, suaugusieji, sergantys dislipidemija, dažniau sirgo CD (11,1 proc.), palyginti su pacientais, kurie dislipidemijos neturėjo (7,3 proc.), $p < 0,001$. Diabetinės dislipidemijos gydymas reikalauja įvairiapusio požiūrio: svarbūs tiek gyvenimo būdo pokyčiai, tiek kombinuotas vaistinių preparatų skyrimas [198]. Perspektyviojoje tyrimo dalyje CD sąsajos su SD nebuvo tirtos, nes CD diagnozė buvo vienas iš atmetimo kriterijų (dėl antrinės dislipidemijos tikimybės).

4.3.4. Dislipidemija bei kiti širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksniai

Analizuojant programos duomenis, nustatyta, kad 6 iš 10 pacientų, sergančių dislipidemija, buvo būdinga nesubalansuota mityba (62,5 proc. vs. 52,9 proc., $p < 0,001$). Perspektyviosios analizės duomenimis, mityba neturėjo reikšmingos įtakos SD pasireikšti, tačiau nustatytos tam tikros maitinimosi tendencijos: pacientai, sergantys SD, kiaušinius vartojo dažniau, o vaisius rinkdavosi rečiau. Įvertinus kitų maisto produktų vartojimą, maitinimosi ypatumus ir maisto papildų, mineralų, vitaminų vartojimo įpročius, reikšmingų skirtumų nenustatyta. Atsižvelgus į lytį, nustatyta, kad vyrai, nesergantys SD, dažniau domisi specializuotais leidiniais apie mitybą ir sveikatą, o SD sergančios moterys dažniau žinojo, kad produktus, kuriuose yra daug sočiųjų riebalų ir cholesterolio, reikia riboti. Remiantis šiais rezultatais, matyti, kad tiriamieji sveikos mitybos žinias kasdienybėje taiko, tačiau nepakankamai, todėl būtina nuosekliai formuoti tinkamus mitybos įpročius, nes gyvenamosios korekcija, kaip žinia, yra sėkmingo ilgalaikio gydymo pagrindas.

Programos anketose nebuvo vertintas alkoholio vartojimo dažnis. Perspektyviojo tyrimo metu nustatytas mažesnis alkoholio vartojimo paplitimas tarp pacientų, sergančių SD, palyginti su kontroline grupe (61,8 proc. vs. 81,6 proc., $p = 0,001$). Asmenims, vartojantiems alkoholi, nustatyta mažesnė galimybė sunkiai dislipidemijai pasireikšti ($\text{ŠS} = 0,37$). To priežastis galėtų būti tai, kad SD sergantys žmonės laikosi sveikesnio gyvenimo būdo rekomendacijų (91,8 proc. tirtų pacientų SD diagnozė nustatyta anksčiau).

Retrospektyvinėje tyrimo dalyje nebuvo vertinta menopauzės įtaka dislipidemijai pasireikšti. Atlikus perspektyvų tyrimą, nustatyta, kad menopauzė buvo svarbus rizikos veiksnys, susijęs su SD ($\text{ŠS} = 3,010$, 1,24–7,30, $p = 0,015$), nors vidutinis tirtų moterų amžius buvo ganėtinai jaunas: moterų, sergančių SD, – vidutiniškai 53,28 m., kontrolinėje grupėje – 52,12 m. Moterims, sergančioms SD, menopauzė prasideda dažniau, palyginti su kontroline grupe (atitinkamai 81,1 proc. vs. 58,8 proc., $p = 0,013$). Taip pat, esant menopauzei, pacientėms nustatyti didesni B-Ch, MTL-C, TG, ApoE rodikliai.

Programos populiacijoje teigiama KŠL anamnezė buvo nustatyta ketvirtadaliui tiriamųjų, sergančių dislipidemija (52,0 proc. vs. 44,2 proc., $p < 0,001$). Tiriant perspektyviosios tyrimo dalies pacientus, asmenys, sergantys SD, dažniau turėjo teigiamą KŠL anamnezę, palyginti su kontroline grupe (64,5 proc. vs. 20,4 proc., $p < 0,001$). Svarbu tai, jog

teigiama KŠL šeiminė anamnezė padidino galimybę sirgti SD net septynis kartus. Šie rezultatai rodo, kad ypač daug dėmesio turėtų būti skiriama pacientams, turintiems ankstyvą KŠL šeiminę anamnezę, kaip ir nurodyta ŠH patikros algoritmuose [11, 13, 76].

Analizuojant pirminės prevencijos programos duomenis, paaiškėjo, kad nepakankamas fizinis aktyvumas buvo nustatytas daugiau negu pusei vidutinio amžiaus Lietuvos žmonių, sergančių dislipidemija (52,0 proc. vs. 44,2 proc., $p < 0,001$). Nagrinėjant perspektyviosios dalies duomenis, nustatyta, kad tarp tiriamųjų, sergančių sunkia dislipidemija, net 6 iš 10 pacientų buvo nepakankamai fiziškai aktyvūs ir tai padidino galimybę sirgti SD daugiau negu du kartus. Gauti rezultatai rodo sveiko gyvenimo būdo įtaką, norint pagerinti lipidų rodiklius kraujyje ir sumažinti ŠKL riziką. Gyvenimo būdo rekomendacijos prevencinės programos populiacijai ypač svarbios – tyrimas skirtas tik sąlygiškai jaunesnio amžiaus asmenims, dar nepasireiškus ŠKL, kad rizikos veiksnių korekcija būtų laiku.

4.3.5. Dislipidemija ir ŠKL rizikos vertinimas

Pavienių ŠKL rizikos veiksnių veikimas yra plačiai aptartas moksliniuose tyrimuose, bet ŠKL rizikos įvertinimas reikalauja visapusiško požiūrio ir kelių rizikos veiksnių vertinimo ir modifikavimo vienu metu. Rizikos veiksniai labai retai randami izoliuoti nuo kitų, o kartu veikdami turi ne tik sudėtinį, bet ir sinerginį efektą absoliučiajai asmens ŠKL rizikai [27, 287, 288]. D. M. Wu ir bendraautorijų studijos duomenimis, du ar daugiau ŠKL rizikos veiksnių buvo nustatyti 36,0 proc. jaunų vyrų, 67,4 proc. 50–59 m. amžiaus vyrų ir 6,5 proc. jaunų ir 50,3 proc. vyresnių (50–59 m.) moterų [289]. Kelių rizikos veiksnių buvimas kartu dažnesnis vyresniems vyrams ir moterims, palyginti su jaunesniais asmenimis [289]. Programos anketų analizės duomenimis, dislipidemija buvo dažnai nustatoma kartu su kitais ŠKL rizikos veiksniais – beveik du trečdaliai vidutinio amžiaus žmonių, sergančių dislipidemija, turėjo tris ir daugiau ŠKL rizikos veiksnių ir tik 7,5 proc. neturėjo jokių kitų rizikos veiksnių, be dislipidemijos. Vidutinio amžiaus Lietuvos gyventojas, kuriam nustatyta aukšta ŠKL rizika, dažniausiai serga dislipidemija, arterine hipertenzija ir turi pilvinį nutukimą [7]. Mokslinėje literatūroje nurodoma, kad didesnis ŠKL rizikos veiksnių skaičius yra atitinkamai susijęs su blogesnėmis klinikinėmis išėtimis [290]. Tai rodo, jog tinkamiausia ŠKL prevencijos strategija turėtų būti skirta keliems rizikos veiksniais modifikuoti vienu metu [181].

Įvertinus svarbiausius ŠKL rizikos veiksnius, asmuo priskiriamas tam tikrai ŠKL rizikos kategorijai pagal EKD rekomenduojamą SCORE lentelę, kuri įvertina mirštamumo nuo ŠKL riziką per dešimt metų [261]. Ji pritaikoma specifinei populiacijai pagal mirštamumą nuo ŠKL ir rizikos veiksnių paplitimą, tad Lietuvoje naudojama aukštos ŠKL rizikos šalims pritaikyta lentelės modifikacija [291]. Nepaisant labai didelio dislipidemijos paplitimo, dažno kelių ŠKL rizikos veiksnių egzistavimo kartu ir didelio mirtingumo nuo ŠKL Lietuvoje, vidutinė nustatyta rizika mirti nuo ŠKL per 10 metų pagal SCORE studiją populiacijoje buvo tik vidutinė (1,87 proc.). EURIKA tyrimo duomenimis, vidutinis SCORE įvertis tarp pirminės prevencijos centrų pacientų Europoje buvo 8,2 proc. [54]. Šie rezultatai rodo, jog didelės ŠKL rizikos šalims skirta SCORE lentelė nepakankamai įvertina Lietuvos ir kitų Rytų Europos šalių pacientų mirties nuo ŠKL riziką – šiam teiginiui patvirtinti reikalingi tolesni moksliniai tyrimai, kurie nagrinėtų šios populiacijos sergamumą ir mirštamumą nuo ŠKL. Viena iš nedidelio vidutinio SCORE įverčio priežasčių galėtų būti didelis rizikos veiksnių, neįeinančių į šios lentelės vertinimą, paplitimas Lietuvoje – nėra atsižvelgiama į tokius rizikos veiksnius, kaip nepakankamas fizinis aktyvumas, pilvinis nutukimas, šeiminė KŠL anamnezė ir pan. [27, 54]. O. Vikhireva'os ir bendraautorių tyrimo duomenimis, didelės ŠKL rizikos šalims skirta SCORE lentelė buvo geras ŠKL rizikos prognostinis žymuo Lietuvoje ir kitose šio regiono šalyse [292].

4.4. Sunkios dislipidemijos, sunkios hipercholesterolemijos ir sunkios hipertrigliceridemijos paplitimo, dinamikos bei širdies ir kraujagyslių ligų rizikos profilių analizė

2009–2016 m. tarp vidutinio amžiaus Lietuvos gyventojų stebima sunkios dislipidemijos paplitimo mažėjimo tendencija. Sunkios dislipidemijos paplitimas tarp moterų (14,63 proc.) buvo didesnis negu tarp vyrų (10,5 proc.). Moterų grupėje didžiausias sunkios dislipidemijos paplitimas stebėtas vyresnėms moterims (60–64 m.), tai galėtų būti susiję su hormoniniais pokyčiais po menopauzės. Vertinant sunkios dislipidemijos paplitimą, kaip ir dislipidemijos paplitimo ypatumus, stebima ta pati nerimą kelianti tendencija – 45–49 m. vyrų pogrupis, kuriame nustatytas ryškus sunkios dislipidemijos dažnio padidėjimas. Ši darbingo amžiaus vyrų grupė reikalauja ypatingo dėmesio ir intervencijų, norint sumažinti jų ŠKL riziką.

Disertacijoje pristatomoje studijoje sunki hipercholesterolemija, apibrėžta kaip MTL-C ≥ 6 mmol/l, buvo nustatyta 3,2 proc. programos

populiacijos. JAV duomenimis, apie 7 proc. suaugusių amerikiečių turi sunkią hipercholesterolemiją, kuri apibūdinta kaip MTL-C $\geq 4,9$ mmol/l [8]. Tyrimo rezultatai parodė, kad sunkios hipercholesterolemijos paplitimo dinamikoje stebima palanki tendencija – SH dažnis tarp vidutinio amžiaus Lietuvos gyventojų nuo 2009 m. iki 2016 m. nedaug padidėjo. Tai galėtų būti jau daugiau negu dešimtmetį vykdomos programos nuopelnas – daugiau negu 200 000 paslaugų yra suteikiama vidutinio amžiaus Lietuvos gyventojams, kurie kasmet patikrinami pagal programos protokolą, o didelę ŠKL riziką turintys pacientai siunčiami į specializuotus prevencijos centrus toliau tirtis ir gydytis. Remiantis retrospektyviniu tyrimo duomenimis, visų analizuotų tradicinių ŠKL rizikos veiksnių, išskyrus CD, buvimas, padidino galimybę sirgti sunkia hipercholesterolemija – pavyzdžiui, metabolinis sindromas buvo susijęs su daugiau negu du kartus didesne galimybe sirgti sunkia hipercholesterolemija.

Detali MTL-C įverčių analizė programos populiacijoje parodė, kad MTL-C $\geq 6,5$ mmol/l (neprieštarauja ŠH diagnozei, remiantis Olandų lipidų klinikos kriterijais) buvo nustatyta 1,5 proc. tyrimo populiacijos, o MTL-C $\geq 8,5$ mmol/l (atitinka neabejotinos ŠH diagnozę, remiantis Olandų lipidų klinikos kriterijais) rasta 0,1 proc. tiriamųjų. Australijoje atliktos oportunistinės patikros laboratorijoje metu MTL-C $\geq 6,5$ mmol/l buvo rastas 0,25 proc. lipidogramų [293].

Sunki hipertrigliceridemija, apibūdinta kaip TG $\geq 4,5$ mmol/l, nustatyta 2,0 proc. asmenų. Nuo 2009 m. iki 2016 m. stebėtas nedidelis sunkios hipertrigliceridemijos dažnio didėjimas (nuo 2,20 proc. iki 2,26 proc.). Disertacijoje pristatomas nustatytas sunkios hipertrigliceridemijos paplitimas neprieštarauja užsienio literatūros duomenims – J. B. Christian ir bendraautoriai JAV ištyrė 5 680 suaugusiųjų ir 1,7 proc. iš jų nustatė sunkią hipertrigliceridemiją (5,65–22,6 mmol/l) [294]. ICARIA studijoje nustatytas sunkios hipertrigliceridemijos paplitimas – 1 iš 3 000 [295]. Programos populiacijoje visi analizuoti ŠKL rizikos veiksniai reikšmingai siejosi su sunkia hipertrigliceridemija. CD lėmė tirtų asmenų riziką turėti TG $\geq 4,5$ mmol/l net 4,7 karto dažniau negu nesergant CD. Vidutinio amžiaus asmenims, sergantiems MetS, galimybė susirgti sunkia hipertrigliceridemija padidėja net iki 21,8 karto, tiriamiesiems, kuriems pripažįstamas nutukimas, – 4 kartus.

Palyginus sunkia hipercholesterolemija ir sunkia hipertrigliceridemija sergančių pacientų ŠKL rizikos veiksniais, paaiškėjo, kad didesnis ŠKL rizikos veiksnių skaičius ir mažiau palankus ŠKL rizikos profilis buvo būdingas pacientams, sergantiems sunkia hipertrigliceridemija.

Hipertrigliceridemija buvo būdinga jaunesniems tyrimo dalyviams, o sunki hipercholesterolemija – vyresnei amžiaus grupei (54,14±6,22 m.). Programos populiacijoje visi ŠKL rizikos veiksniai, išskyrus CD, siejosi su didesne galimybe išsivystyti sunkiai hipercholesterolemijai. Rūkymas siejosi su mažesne galimybe turėti saikią hipercholesterolemiją (ŠS: 0,895; 95 proc. PI: 0,86; 0,93), bet didino galimybę sirgti sunkia hipercholesterolemija (ŠS: 1,213; 95 proc. PI: 1,1; 1,337).

Epidemiologiniais tyrimais patvirtinta, kad trigliceridų koncentracija yra glaudžiai susijusi su kūno mase ir kūno riebalų pasiskirstymu. Pacientams, turintiems metabolinį sindromą, dukart dažniau, negu sveikiems asmenims, buvo randama padidėjusi TG koncentracija (> 1,7 mmol/l) [296, 297]. Stipriai padidėjusi MTL-C koncentracija yra siejama su šeiminių dislipidemijos formomis, atsirandančiomis dėl genetinių mutacijų. Nors SH buvo rečiau, palyginti su sunkia hipertrigliceridemija, susijęs su kitais ŠKL rizikos veiksniais, tačiau dėl ilgalaikio MTL-C padidėjimo ir didelės ŠKL įvykių rizikos šiems pacientams laiku atlikta diagnostika ir gydymas buvo labai svarbūs. Sunkiai hipertrigliceridemijai koreguoti labai svarbus gretutinių rizikos veiksnių, tokių kaip nutukimas, nesubalansuota mityba, mažas fizinis aktyvumas, metabolinis sindromas, modifikavimas.

Nagrinęjant programos duomenis, analizuojamoje sunkios dislipidemijos populiacijoje siekta išryškinti sunkios hipercholesterolemijos pogrupį – norėta išskirti galimus šeiminių hipercholesterolemijos atvejus, reikalaujančius ankstyvos diagnostikos ir laiku skirto agresyvaus gydymo. 1,4 proc. suaugusiųjų nustatyta MTL-C 6,5–8,49 mmol/l, neatsižvelgiant į TG koncentraciją, o MTL-C 6,5–8,49 mmol/l, įvertinus TG ≤ 1,7 mmol/l, aptikta 0,6 proc. tyrimo dalyvių.

4.5 Programos populiacijos lipidų profilio įvertinimas

Išsamus atskirų lipidų, lipoproteinų frakcijų ir jų sąryšio įvertinimas yra svarbi ŠKL rizikos vertinimo dalis [140]. Nors tam tikri reti lipoproteinų apykaitos sutrikimai gali pasireikšti kliniškai ir būti aptinkami objektyvaus ištyrimo metu (pvz., esant šeiminei hipercholesterolemijai, gali atsirasti ksanteliazmų odoje), laboratorinis tyrimas išlieka pagrindinis ir svarbiausias tyrimas, diagnozuojant dislipidemiją [33]. Tarp vidutinio amžiaus žmonių, nesergančių ŠKL, vyrauja B-Ch ir MTL-C padidėjimas (atitinkamai 81,7 proc. ir 79,3 proc.). Prieš dešimt metų pristatyta *Prospective Studies Collaboration* metaanalizė, įtraukusi daugiau negu 60 perspektyviųjų studijų ir beveik 900 000 tiriamųjų, įrodė bendrojo cholesterolio koncentracijos

tiesioginį ryšį su mirtingumu nuo ŠKL vidutinio ir vyresnio amžiaus žmonių grupėse [152]. Gydymo efektyvumas MTL-C koncentraciją mažinančiais medikamentais [298] ir Mendelio randomizacijos būdu atliktos genetinės studijos [299] įrodė, kad plazmos MTL-C yra priežastiniais ryšiais susietas su MI išsivystymu. MTL-C koncentracijos mažėjimas tiesiogiai siejasi su mažėjančia koronarinės širdies ligos rizika – didesnis lipidų koncentracijos sumažėjimas yra susijęs su didesniu ŠKL rizikos sumažėjimu [298]. Remiantis mūsų duomenimis, visi tyrinėti ŠKL rizikos veiksniai buvo susiję su didesne galimybe turėti B-Ch $\geq 7,5$ mmol/l. Taip pat visi kardiovaskulinės rizikos veiksniai, išskyrus CD, siejosi su saikiai (MTL-C >3 mmol/l ir <6 mmol/l) ar labai padidėjusiu MTL-C (≥ 6 mmol/l). Rūkymas buvo siejamas su sumažėjusia saikiai padidėjusio MTL-C (ŠS: 0,895) ir didesne SH galimybe (ŠS: 1,213).

2016 m. EKD gairėse rekomenduojama MTL-C koncentracija žemos ar vidutinės ŠKL rizikos pacientams yra mažiau negu 3 mmol/l [8]. Retrospektyvinės programos analizės duomenimis, tik kas penktam vidutinio amžiaus Lietuvos gyventojui, nesergančiam ŠKL, nustatyta MTL-C koncentracija <3 mmol/l, taigi net 80,2 proc. tiriamųjų MTL-C koncentracija buvo didesnė ar lygi 3 mmol/l. Palyginti su užsienio duomenimis, EUROASPIRE IV studijoje MTL-C $<2,5$ mmol/l nustatyta tik 10,7 proc. dalyvių, turinčių aukštą ŠKL riziką, kuriems nenustatyta ŠKL ir kurie nevartojo lipidų kiekį mažinančių medikamentų [300]. Vertinant MTL-C įverčių dinamiką 2009–2016 m., stebėtas pacientų, kurių MTL-C <3 mmol/l, skaičiaus sumažėjimas. Ši tendencija pastebėta tiek moterų, tiek vyrų grupėje.

J. E. Hokanson'o ir bendraautorių studijoje teigiama, kad nors didelė TG koncentracija yra dažnai siejama su mažu DTL-C kiekiu, trigliceridai yra nuo DTL-C koncentracijos nepriklausomas rizikos veiksnys [141]. Hipertigliceridemija pasireiškia dėl per didelės produkcijos ar sumažėjusio trigliceridų prisotintų dalelių katabolizmo ir tiesiogiai daro įtaką MTL ir DTL sudėčiai ir metabolizmui [29]. Trigliceridų koncentraciją kraujyje gali paveikti endokrininiai susirgimai, tokie kaip hipotireozė ar cukrinis diabetas, labai svarbu atsižvelgti ir į vartojamus vaistus, tokius kaip hormoniniai preparatai, antipsichotiniai vaistai, alfa-interferonas, ir į alkoholio vartojimą [29]. Mirtingumas nuo ŠKL ir įvairių kitų priežasčių, didėjant TG koncentracijai plazmoje per 1 mmol/l, atitinkamai didėjo daugiau negu 13 proc. ir 12 proc. [301]. Taigi trigliceridų koncentracija, priklausomai nuo dydžio, siejosi su didesne mirtingumu nuo ŠKL ir įvairių kitų priežasčių rizika. Taip pat įrodyta, kad trigliceridų koncentracija yra labiau susijusi su

didesne mirties nuo ŠKL rizika moterims negu vyrams [301]. Tad augantis nutukimo, metabolinio sindromo ir cukrinio diabeto paplitimas skatina tyrinėti trigliceridus kaip galimus šių specifinių grupių ŠKL rizikos prognostinius žymenis ir terapinius taikinius [142, 143]. Tyrimai rodo, kad DTL-C ir trigliceridų koncentracijos kontrolė yra nepakankama, o dislipidemija išlieka pacientams, vartojantiems statinų grupės preparatus [269]. Keliose studijose asmenims, vartojantiems statinus, būtent sumažėjusi DTL-C cholesterolio ir padidėjusi TG koncentracija siejosi su liekamąja ŠKL rizika [258, 271]. Hipertrigliceridemijos paplitimas programos populiacijoje (22,3 proc.) sutapo su EURIKA tyrime nustatytu dažniu – padidėjusi trigliceridų koncentracija buvo rasta 20,8 proc. Europos pirminės prevencijos pacientų, turinčių bent vieną ŠKL rizikos veiksnį [60].

Hipertrigliceridemijos, kaip nepriklausomo ŠKL rizikos veiksnio, svarba išlieka kontraversiška. Vienose studijose teigiama, kad padidėjusi trigliceridų koncentracija yra svarbus nepriklausomas ŠKL rizikos veiksnys, kiti tyrimai neparodo aiškių TG ir sergamumo KŠL sąsajų, ypač atmetus kitų, dažnai su hipertrigliceridemija nustatomų rizikos veiksnių įtaką [139, 140]. Kopenhagos miesto širdies studija, stebėjusi daugiau negu 13 tūkstančių žmonių 31-erius metus, nustatė, kad trigliceridų koncentracija, išmatuota ne po rekomenduojamo nevalgymo laikotarpio (angl. *nonfasting*), buvo susijusi su pacientų mirštamumo rodikliais ir buvo patikimas prognostinis miokardo infarkto rizikos žymuo moterų grupėje [302]. Programos populiacijoje hipertrigliceridemija reikšmingai siejosi su kitais ŠKL rizikos veiksniais – CD, AH, rūkymu, nutukimu, MetS, KŠL anamneze, nesubalansuota mityba, nepakankamu fiziniu aktyvumu. Išanalizavus tyrimo populiacijos trigliceridų kiekio kraujyje pasiskirstymą, paaiškėjo, kad viena trečioji vidutinio amžiaus suaugusiųjų turėjo padidėjusią TG koncentraciją ($\geq 1,7$ mmol/l). Šie rezultatai sutapo su JAV duomenimis, kur apie 31 proc. amerikiečių nustatyta hipertrigliceridemija ($\geq 1,69$ mmol/l) [29]. Panašūs skaičiai nustatyti ir šalyse, dalyvavusiose DYSIS studijoje: padidėjusi TG koncentracija ($\geq 1,7$ mmol/l) rasta 36,8 proc. didelės ŠKL rizikos pacientų, gydomų statiniais Ispanijoje [272], 47,3 proc. – Vokietijoje [273], 36,9 proc. – Kanadoje [274] ir 39 proc. suaugusiųjų – Portugalijoje [275]. Nuo 2009 m. iki 2016 m. stebėtas asmenų, kuriems nustatyta rekomenduojama TG koncentracija, skaičiaus sumažėjimas (nuo 69,69 proc. iki 69,09 proc.). Ši tendencija buvo ryški tarp vyrų (nuo 64,31 proc. iki 63,63 proc.), tačiau paplitimas išliko stabilus moterų grupėje.

4.6. Aterogeninės dislipidemijos širdies ir kraujagyslių ligų rizikos profilis

Didelė širdies ir kraujagyslių ligų rizika, išliekanti sumažinus MTL cholesterolio koncentraciją, yra siejama su didelėmis TG ir mažomis DTL-C koncentracijomis – šis profilis vadinamas aterogenine dislipidemija [303]. Nustatyta, jog MTL dalelės dažniau yra mažos ir tankios (aterogeniškos), esant mažai DTL-C koncentracijai ir daug TG plazmoje [140].

Dabartinė nutukimo, metabolinio sindromo ir II tipo cukrinio diabeto epidemija glaudžiai siejasi su aterogeninės dislipidemijos fenotipu [217]. Tyrimo metu nustatytas aterogeninės dislipidemijos paplitimas tarp vidutinio amžiaus Lietuvos gyventojų, kuriems nediagnozuota ŠKL, buvo 8,1 proc. Kitų autorių duomenimis, AD dažnis varijuoja nuo 5,7 proc. tarp darbingo amžiaus žmonių [304], 9,9 proc. – pirminės prevencijos populiacijoje, turinčioje bent vieną ŠKL rizikos veiksni [60], 27,1 proc. – tarp pirminės prevencijos pacientų, priklausančių vidutinės ir labai didelės ŠKL rizikos grupėms [305], ir net 40,0 proc. pacientų, kuriems dėl MI ar nestabilios krūtinės anginos atlikta vainikinių arterijų angiografija [306].

Remiantis mūsų tyrimo duomenimis, pacientai, kuriems nustatyta izoliuota hipertrigliceridemija, turėjo didesnę SCORE indekso įvertį, palyginti su pacientais, sergančiais AD. Nepaisant to, tiriamieji, sergantys AD, išsiskyrė mažiau palankiu ŠKL rizikos profiliu, palyginti su pacientais, kuriems nustatyta izoliuota hipertrigliceridemija ar sumažėjusi DTL-C koncentracija. Visų tirtų ŠKL rizikos veiksnių paplitimas buvo didžiausias AD grupėje. Todėl svarbu atkreipti dėmesį, kad SCORE indeksas galimai nepakankamai įvertina pacientų, sergančių AD, širdies ir kraujagyslių ligų riziką. Visi tirti ŠKL rizikos veiksniai didino galimybę sirgti tiek aterogenine dislipidemija, tiek hipertrigliceridemija (išskyrus rūkymą vyrų grupėje). Nutukimas tris kartus padidina galimybę pasireikšti aterogeninei dislipidemijai, o metabolinio sindromo buvimas susijęs su daugiau negu 22 kartus didesne galimybe sirgti AD ir keturis kartus didesne galimybe turėti hipertrigliceridemiją. Šios sąsajos parodo gyvenamosios modifikavimo svarbą aterogeninės dislipidemijos išsivystymo prevencijai ir gydymui.

Sumažėjusi DLT-C koncentracija, palyginti su aterogenine dislipidemija ar izoliuota hipertrigliceridemija, buvo susijusi su palankiausiu ŠKL rizikos profiliu. Sumažėjusi DTL-C koncentracija ir padidėjusi TG koncentracija šio tyrimo populiacijoje siejosi su nepakankamu fiziniu aktyvumu. Tai būtų galima paaiškinti per sąsajas su nutukimu ir per dideliu suvartojamų kalorijų kiekiu, kurie lemia trigliceridų turtingų lipoproteinų gamybą, padidėjusią kepenų lipazės ekspresiją ir sumažėjusią DTL-C

koncentraciją [159]. Rezultatai išryškino gyvenamosios įpročių modifikavimo (rekomenduojama subalansuota mityba, didesnis fizinis aktyvumas) svarbą gydant aterogeninę dislipidemiją. Tyrimai rodo, kad svorio sumažėjimas 5–10 proc. yra siejamas su MTL-C koncentracijos sumažėjimu apie 15 proc., TG – 20–30 proc., o DTL-C koncentracijos padidėjimu apie 8–10 proc. [307, 308]. Tyrimo duomenimis, gyvenimo būdo pokyčiai būtų ypač naudingi vidutinio amžiaus moterims, nes AD profilis buvo stipriai susijęs su nesubalansuota mityba moterų grupėje (ŠS: 1,68; 95 proc. PI: 1,56–1,80).

4.7. Didelio tankio lipoproteinų cholesterolio kiekybiniai ir kokybiniai tyrimai

Disertacijoje pristatomo tyrimo duomenimis, sumažėjusi DTL-C koncentracija nustatyta kas aštuntam (13,7 proc.) programos pacientui, o paplitimas tarp vyrų ir moterų reikšmingai nesiskyrė. EURIKA tyrimo populiacijoje (tyrusioje vyresnius negu 50 metų amžiaus europiečius, turinčius bent vieną ŠKL rizikos veiksnių) sumažėjusi DTL-C koncentracija buvo rasta 22,1 proc. pacientų [60], o PERU MIGRANT studijoje (tyrimo dalyviai – vyresni negu 30 m. amžiaus Peru gyventojai) – net 56,5 proc. tiriamųjų [309]. Studijos Ispanijoje, Vokietijoje ir Portugalijoje sumažėjusią DTL-C koncentraciją (<1,0 mmol/l (vyrams) ir <1,2 mmol/l (moterims)) aptiko atitinkamai 23,2 proc. [272], 22,7 proc. [273] ir 22 proc. [275] tyrimo dalyvių. Kita apklausa, vykdyta 11 Europos šalių (n = 8545), sumažėjusią DTL-C koncentraciją (<1,03 mmol/l vyrams ir <1,29 mmol/l moterims) nustatė 37 proc. (Jungtinėje Karalystėje), 30 proc. (Prancūzijoje), 49 proc. (Nyderlanduose), 34 proc. (Suomijoje), 31 proc. (Šveicarijoje) and 43 proc. (Italijoje) tiriamųjų [310].

Nepaisant to, kad dislipidemijos paplitimas tarp vidutinio amžiaus Lietuvos gyventojų yra labai didelis (89,7 proc.), izoliuotai sumažėjusios DTL-C koncentracijos paplitimas šioje populiacijoje buvo labai mažas (5,6 proc.). Sumažėjusi DTL-C koncentracija yra žinomas KŠL rizikos veiksnys, nepriklausantis nuo lyties, rasės ar tautybės [92]. Jis atvirkščiai siejasi su svoriu, liemens apimtimi, TG koncentracija, mažų tankių MTL dalelių skaičiumi, sisteminiu uždegiminiu atsaku ir rūkymu [311]. Pagal EKD rekomendacijas, mažesnę ŠKL riziką nurodanti DTL-C koncentracija yra >1,0 mmol/l vyrams ir >1,2 mmol/l moterims [8]. Dvi Danijos mokslininkų perspektyviosios studijos, įtraukusios daugiau negu 100 000 pacientų, nustatė, kad mažiausias mirtingumas buvo stebėtas tarp vyrų, turinčių DTL-C koncentraciją 1,9 mmol/l, ir moterų, kurių DTL-C koncentracija – 2,4

mmol/l [312]. Paradoksalu, tačiau labai didelės DTL-C koncentracijos buvo susijusios su didėjančiu ŠKL mirštamumu [312]. Genetiniai tyrimai parodė, kad didelės ar labai didelės DTL-C koncentracijos ($\geq 2,0$ mmol/L [313], ar $\geq 3,0$ mmol/L [312]) siejasi su didesne ŠKL rizika, tad sergamumo ŠKL priklausomybė nuo DTL-C koncentracijos yra U formos kreivė – maži ir labai dideli DTL-C kiekiai lemia didesnę mirtingumą. Labai dideli DTL-C kiekiai populiacijoje yra reti ir dažniausiai susiję su genetinėmis mutacijomis [314]. Didelės DTL-C koncentracijos JAV populiacijoje randamos 32 proc. moterų ir 16 proc. vyrų, labai didelės – 1 proc. moterų ir 0,7 proc. vyrų [315]. Nors kai kurie tyrėjai siūlo, jog didelė DTL-C koncentracija galėtų būti laikoma vos ≥ 60 mg/dl, t. y. 1,55 mmol/l, o labai didelė – ≥ 100 mg/dl, t. y. 2,59 mmol/l [14], bendro sutarimo, koks DTL-C kiekis galėtų būti „per didelis“, nėra.

Retrospektyviniame tyrime pacientai, turintys sumažėjusią DTL-C koncentraciją, pasižymėjo palankesniu ŠKL rizikos profiliu, palyginti su kitomis lipidų profilio grupėmis. M. Walter'io ir bendraautorių tyrimas parodė, kad DTL-C koncentracija vyrų kraujyje sumažėja paauglystės ir jaunystės metais, bet vyresniame amžiuje ji nekinta ar nesmarkiai didėja [155]. Moterų DTL-C koncentracija būna stabili, bet po menopauzės sumažėja [156]. Disertacijoje pristatomoje studijoje tiriamieji, kuriems nustatyta sumažėjusi DTL-C koncentracija, buvo jaunesni už pacientus, turinčius padidėjusią DTL-C koncentraciją, o mažiausias amžiaus vidurkis nustatytas asmenims, kurių DTL-C koncentracija yra normali. Kaip ir tikėtasi, moterys, kurių DTL-C koncentracija sumažėjusi, buvo vyresnės už tas, kurių DTL-C koncentracija buvo normali ar padidėjusi, o vyrai, kurių DTL-C koncentracija padidėjusi, buvo vyresni už vyrus, turinčius normalų ar sumažėjusį DTL-C kiekį. Visi analizuoti ŠKL rizikos veiksniai atliktame tyrime buvo susiję su didesne galimybe turėti sumažėjusią DTL-C koncentraciją. Sumažėjusios DTL-C koncentracijos grupė, palyginti su pacientais, turinčiais normalų ar padidėjusį DTL-C kiekį, pasižymėjo didesniu ŠKL rizikos veiksniais, išskyrus rūkymą, paplitimu, patvirtindama sumažėjusios DTL-C koncentracijos sąsajas su kitais ŠKL rizikos veiksniais. Sumažėjusios DTL-C koncentracijos grupės, palyginti su normalią ir padidėjusią DTL-C koncentraciją turinčiųjų grupe, TG koncentracijos vidurkis buvo didžiausias ($2,38 \pm 1,87$ mmol/l). Tai rodo polinkį į aterogeninės dislipidemijos fenotipą.

Palyginti su kitų šalių duomenimis, sumažėjusi DTL-C koncentracija nėra Lietuvos populiacijoje paplitęs lipidų metabolizmo sutrikimas. Nustatyta vidutinė DTL-C koncentracija tirtoje populiacijoje ($n =$

92373) yra didelė – $1,54 \pm 0,46$ mmol/l, o, esant sumažėjusiai DTL-C koncentracijai, stebimas palankus šių pacientų ŠKL rizikos profilis. Šie radiniai mūsų šalyje, kuriai būdingas labai didelis dislipidemijos paplitimas, paskatino tyrinėti kokybines mūsų šalies gyventojų DTL savybes. Standartinis klinikinis DTL įvertinimas šiuo metu apsiriboja DTL pernešamo cholesterolio kiekio nustatymu lipidogramoje, neatsižvelgiant į DTL subfrakcijas, bet, daugėjant įrodymų, kad DTL gali turėti įtakos uždegiminiams, oksidaciniams procesams, endotelio funkcijai, insulino sekrecijai ir kitiems aterogenezę veikiantiems procesams, aiškėja, kad šis vertinimas neatspindi daugybės svarbių DTL funkcijų [14, 124]. Šiuo metu vis plačiau tyrinėjama DTL svarba imuninėje sistemoje ir jos sąsajos su sergamumu infekcinėmis ligomis. Nustatyta, kad pacientai, esant labai didelei DTL-C koncentracijai, turėjo 43 proc. didesnę infekcinių ligų riziką, o pacientai, kurių DTL-C koncentracija labai maža, – net 75 proc. didesnę riziką sirgti infekcinėmis ligomis, palyginti su kontroline grupe [316]. Siekiama atrasti ir į klinikinę praktiką įtraukti su DTL susijusius naujus žymenis, kurie galėtų prisidėti prie tikslesnio ŠKL rizikos nustatymo ir naujų terapinių priemonių, veikiančių specifinius ateroprotekcinis DTL komponentus, vystymo [14].

DTL išnešimo geba (angl. *Cholesterol efflux capacity*) yra kokybinis DTL tyrimas, apibūdinantis svarbiausią DTL funkciją – atvirkštinį cholesterolio transportą. Šis žymuo yra atvirkščiai susijęs su ŠKL įvykių tikimybe [317]. Atvirkštinis ryšys tarp DTL atgalinio transporto gebos ir aterosklerozės buvo išsamiai apibūdintas ne viename tyrime su gyvūnais [317]. Nepriklausomai nuo DTL-C ir ApoA1 koncentracijos, DTL cholesterolio atgalinio transporto geba buvo atvirkščiai proporcinga miego arterijų intimos ir medijos storio įverčiui, kuris laikomas aterosklerozės žymeniu [318]. X. M. Li ir bendraautorių studijoje buvo stebima 1 150 pacientų, turinčių aukštą ŠKL riziką, kuriems buvo išmatuota jų DTL cholesterolio atgalinio transporto geba. Paradoksalu, tačiau pacientų, turinčių didžiausią DTL atgalinio transporto gebą, MI ir mirties nuo ŠKL rizika taip pat buvo didžiausia [319]. Dalaso širdies studija (angl. *Dallas Heart Study*), įtraukusi beveik 3 000 žemos rizikos grupės pacientų, nesergančių ŠKL, parodė, kad DTL funkcija yra susijusi su ŠKL įvykių rizika [317]. Mokslinės literatūros duomenimis, tarp pacientų, sergančių KŠL, buvo stebimas vidutiniškai 14–17 proc. DTL funkcijos sumažėjimas [320].

Perspektyviojoje disertacijos tyrimo dalyje buvo įvertinti 93 tyrimo dalyvių DTL-C kiekybiniai ir kokybiniai parametrai. Sunkia dislipidemija sergantys pacientai dažniau, palyginti su kontroline grupe, turėjo

sumažėjusią DTL-C koncentraciją. Minimali DTL-C reikšmė tarp tiriamųjų buvo 0,75 mmol/l, maksimali – 2,16 mmol/l. Kaip ir programos populiacijoje, moterų DTL-C koncentracijos buvo didesnės, palyginti su vyrų. Disertacijoje pristatomame tyrime, ištyrus DTL funkciją tarp pacientų, sergančių SD, nustatytas DTL funkcionalumo mažėjimas, didėjant DTL-C koncentracijai ($r = -0,335$). Tai rodo, kad nors Lietuvos vidutinio amžiaus žmonių populiacijoje tik nedidelė dalis pacientų turėjo sumažėjusią DTL-C koncentraciją, normalus ar padidėjęs DTL-C kiekis galimai buvo susijęs su nepakankama DTL funkcija. Mažesnė DTL funkcija nustatyta net dviems trečdaliams tiriamųjų. Mažesnė DTL funkcija dažniau buvo stebima moterų grupėje. Visoje tyrimo populiacijoje buvo nustatytas DTL funkcijos atvirkštinis ryšys su DTL-C koncentracija kraujyje ($r = -0,228$; $p < 0,05$), tačiau ryšys tarp DTL funkcijos ir sunkios dislipidemijos nebuvo reikšmingas galimai dėl mažos tyrimo imties. Užsienio studijose DTL cholesterolio atgalinio transporto geba taip pat koreliavo su DTL-C koncentracija ($r = 0,4$; $p < 0,0001$) ir ApoA1 kiekiu ($r = 0,22$; $p < 0,0001$) [321].

Analizuojant DTL funkcijos sąsajas su ŠKL rizikos veiksniais, DTL funkcija reikšmingai siejosi tik su kūno svoriu – mažesnė DTL funkcija dažniau nustatyta pacientams, turintiems normalų kūno svorį ir pirmo laipsnio nutukimą. Pagal 33,33 proc. DTL-C koncentracijos procentiles tiriamuosius suskirsčius į tris grupes, paaiškėjo, kad vidutinė DTL-C koncentracija (1,08–1,40 mmol/l) dažniausiai nustatyta pacientams, turintiems pirmo laipsnio nutukimą ir vartojantiems alkoholį. Didelės apimties EPIC-Norfolk studijos duomenimis, DTL funkcija buvo atvirkščiai susijusi su II tipo CD ($r = -0,18$; $p < 0,0001$) ir tiesiogiai siejosi su suvartojamo alkoholio kiekiu ($r = 0,12$; $p < 0,0001$) [321]. Pastebėta, kad, didėjant KMI ir liemens apimčiai, DTL-C koncentracija mažėjo. Kiti ŠKL rizikos veiksniai nebuvo susiję su DTL funkcija [322]. Šie duomenys sutapo su A. Rohatgi'io ir bendraautorių studijos duomenimis, kur DTL-C koncentracija siejosi su dauguma ŠKL rizikos veiksnių, o DTL atgalinio transporto gebos rodiklis šių ryšių nepatvirtino, bet buvo susijęs su ŠKL įvykiais [317]. Mokslinės literatūros duomenimis, nutukimas yra siejamas su mažesne DTL funkcija, bet svorio sumažėjimas nebuvo susijęs su geresne DTL funkcija [323, 324].

4.8. Sunkia dislipidemija sergančių pacientų klinikinis ištyrimas

Atlikus perspektyviosios tyrimo dalies pacientų duomenų analizę, paaiškėjo, kad lipidų parametrai, kaip ir tikėtasi, skyrėsi tarp grupių, priklausomai nuo tyrimo įtraukimo kriterijų. Remiantis moksline literatūra, nustatyta, kad jaunos moterys turi mažiau aterogenišką lipidų profilį palyginti su to paties amžiaus vyrais (didesnę DTL-C ir mažesnę MTL-C, TG bei LMTL-C koncentraciją) dėl lytinių hormonų ir kitų metabolinių veiksnių poveikio lipidų metabolizmui, tad ir disertacijoje pristatomame tyrime moterys turėjo didesnę vidutinę DTL-C (ir apo A1) koncentraciją, palyginti su vyrais, nors daugiau negu dviem trečdaliams moterų buvo nustatyta menopauzė [325]. Įdomu, kad vidutinė kontrolinės grupės moterų bendrojo cholesterolio ir apo E koncentracija buvo didesnė, palyginti su kontrolinės grupės vyrų lipidų rodikliais. Šio skirtumo priežastis galėtų būti didesnis vidutinis moterų grupės amžius nagrinėtoje kohortoje.

Sunkia dislipidemija sergančiųjų perspektyviojoje grupėje SD diagnozė 8,2 proc. (n = 9) atvejų buvo nustatyta pirmą kartą. Sunkia dislipidemija sergančių tiriamųjų lipoproteinų elektroforezės rezultatai parodė, kad perspektyviojo tyrimo populiacijoje dažniausiai buvo nustatytas IIa tipas, kuriam būdingas MTL-C ir B-Ch padidėjimas – disertacijoje pristatomo tyrimo grupė buvo atrinkta būtent pagal šių lipidogramos parametrų nukrypimus. Apie penktadaliui tiriamųjų buvo nustatyta IIb tipo dislipoproteinemija, kuriai būdingas MTL-C ir TG padidėjimas. Tai reiškia, kad padidėjusi TG koncentracija kraujyje taip pat būdinga tiriamiesiems, kuriems padidėjęs cholesterolis.

Tik trečdalis tirtų pacientų, sergančių SD, vartojo lipidų kiekį kraujyje mažinančius medikamentus. Tai dar kartą patvirtina, jog dislipidemijos diagnostika Lietuvoje yra nelauku ir nepakankama. Mokslinėje literatūroje nurodoma, kad dislipidemija dažnai nustatoma kartu su kitais ŠKL rizikos veiksniais, ypač arterine hipertenzija ir nutukimu [325]. Pagal prevencijos programos duomenis pacientai, sergantys sunkia dislipidemija, dažniau turėjo daugelį kitų širdies ir kraujagyslių rizikos veiksnių negu asmenys, sunkia dislipidemija nesergantys – sunkios dislipidemijos grupėje net 84,1 proc. tiriamųjų rasti ≥ 3 ŠKL rizikos veiksniai [19]. Kaip ir programos populiacijoje, perspektyviojo tyrimo dalyje SD grupėje dažniau nustatyta arterinė hipertenzija, šeiminė KŠL anamnezė, nepakankamas fizinis aktyvumas, o rūkymo dažnis tarp SD ir kontrolinės grupės nesiskyrė. Įrodyta, jog kelių veiksnių veikimas kartu sinergiškai didina širdies ir kraujagyslių ligų riziką, tad šiai didelei ŠKL rizikos

pacientų grupei svarbus kompleksiškas požiūris ir kombinuotas ŠKL rizikos veiksnių modifikavimas, siekiant sumažinti jų absoliučiąją riziką [326].

4.8.1. Ultragarsinių tyrimų naudingumas tiriant pacientus, sergančius sunkia dislipidemija

Perspektyviojo tyrimo duomenimis, remiantis atliktų ultragarsinių tyrimų išvadomis, Achilo sausgyslių echoskopija buvo susijusi su SD tiek moterų, tiek vyrų grupėje, o kiti ultragarsiniai tyrimai (vidaus organų, aortos) nebuvo pakankamai naudingi, norint skringuoti ar iširti SD sergančių asmenį. Trūksta mokslinių tyrimų, kuriais būtų analizuojamas sunkios dislipidemijos poveikis įvairioms organų sistemoms, ne tik širdžiai ar kraujagyslėms.

Disertacijoje pristatomame tyrime ultragarsu vertinti pilvinės aortos, aortos vožtuvo, kepenų, tulžies pūslės, kasos ir riešo sausgyslių pakitimai. Išskyrus pilvinę aortą, kiti parametrai tarp sunkios dislipidemijos ir kontrolinės grupių nesiskyrė. Aterosklerotiniai pilvinės aortos pakitimai buvo būdingesni kontrolinės grupės vyrams, palyginti su sergančiais SD (55,8 proc. vs. 35,7 proc., $p = 0,036$), tačiau svarbu paminėti, kad aterosklerozės procesą lemia ne tik dislipidemija, bet ir daug kitų veiksnių. Aterosklerozė dažniausiai pažeidžia miego arterijos bifurkaciją, vainikines arterijas, pilvinę aortą ir periferines arterijas kojose [327]. Nors dislipidemija svarbi aterosklerozei išsivystyti, kitų ŠKL rizikos faktorių įtaka skirtingoms organų sistemoms šioje studijoje vertinta nebuvo [328, 329].

Pakitimai Achilo sausgyslių ultragarsiniame tyrime buvo susiję su sunkia dislipidemija – ji 1,815 karto padidina galimybę pasireikšti Achilo sausgyslių tendinopatijai. Disertacijoje pristatomos studijos tiriamiesiems nebuvo atsižvelgta į ankstesnę Achilo sausgyslės traumavimą, kuris galėtų paaiškinti Achilo sausgyslės pažeidimus kontrolinėje grupėje. Taip pat, palyginus vyrų ir moterų grupes, tiek Achilo sausgyslės, tiek riešo sausgyslių pažeidimų dažniau buvo rasta vyrams, galimai dėl aktyvesnio gyvenimo būdo ir traumų.

Achilo sausgyslės pažeidimų dažnis tarp pacientų, sergančių dislipidemija, skirtingose studijose varijuoja, priklausomai nuo įtraukimo kriterijų, tiriamųjų amžiaus, tyrimo metodikos [330–332]. Tuose tyrimuose, kur sausgyslių ksantomos yra vienas iš įtraukimo kriterijų, buvo stebėta daugiau Achilo sausgyslės pažeidimų [333]. Ultragarsinis Achilo sausgyslės

tyrimas yra tikslesnis už klinikinį – tyrimo jautrumas siekia 75 proc., nors aukštesniu specifiškumu pasižymi apčiuopos būdu diagnozuotos sausgyslių ksantomos [330, 331]. M. Junyent ir bendraautoriai nustatė, kad, nesant ŠH, Achilo sausgyslės ultragarsiniai pakitimai nėra aptinkami. Todėl sausgyslių echoskopija galėtų būti naudinga, norint patvirtinti įtariamą šeiminę hipercholesterolemiją, nes radiniai yra specifiški šiai būklei [334]. Hipercholesterolemijos sukelti sausgyslių pažeidimai gali atrodyti kaip ksantomos ar lokalūs sustorėjimai, o sausgyslės pločio padidėjimas taip pat gali būti siejamas su ateroskleroze [335, 336]. Achilo sausgyslės tendinopatijai diagnozuoti naudojami įvairūs vaizdinimo metodai: ultragarsinis tyrimas, rentgenograma, kompiuterinė tomografija ar magnetinio rezonanso tomografija [32, 330, 334, 337]. Sausgyslių ultragarsinio tyrimo metu galima nustatyti sausgyslės storį ir ksantomas, esančias giliai sausgyslės viduje [330, 338]. Tai patogus, pigus ir plačiai prieinamas tyrimo būdas. Įrodyta, jog tiek ksantomų, tiek aterosklerotinių plokštelių vystymasis gali būti sustabdytas, naudojant cholesterolio koncentraciją mažinančius vaistus, o ksantomų ar plokštelių sumažėjimas gali būti nusatatomas ir sekamas ultragarsinio tyrimo metu [339, 340].

Sausgyslių echoskopija galėtų būti pritaikoma ne tik didelės ŠKL rizikos pacientų atrankai, bet ir gydymo efektyvumui vertinti. Šio metodo taikymas sausgyslėms vertinti nėra paplitęs, tad medicinos profesionalams trūksta patirties, norint sausgyslių patologijos vertinimą ultragarsu naudoti kasdienėje klinikinėje praktikoje. Nors hipercholesterolemija yra pati dažniausia sausgyslių ksantomų priežastis, ji turi būti diferencijuojama nuo kitų ligų, kurios gali sukelti sausgyslių pakitimų: sitosterolemijos, cerebrtendininės ksantomatozės ir vaistų sukeltos hiperlipidemijos (dėl antiretrovirusinio gydymo) [338, 341, 342]. Ksantomų, nors ir retai, gali sukelti ligos, kurioms būdinga normali lipidų koncentracija kraujyje, pavyzdžiui, monokloninė gamopatija [341]. Vertinant tyrimo duomenis, Achilo sausgyslių ultragarsinį tyrimą būtų tikslinga įtraukti į sunkia dislipidemija sergančių pacientų tyrimo ir sekimo rekomendacijas.

4.8.2. Kraujagyslinių tyrimų naudingumas tiriant pacientus, sergančius sunkia dislipidemija

Analizuojant kraujagyslinių tyrimų pritaikomumą, miego arterijų ultragarsinis tyrimas buvo naudingas tiriant pacientus, sergančius SD, – pakitimų miego arterijose (plokštelės, IM sustorėjimas) pacientams, sergantiems SD, buvo nustatyta dažniau negu kontrolinėje grupėje. Miego

arterijose plokštelių rasta net dviems trečdaliams tiriamųjų, sergančių SD (kontrolinėje grupėje – tik trečdaliui tiriamųjų). IM sustorėjimas nustatytas beveik kas antram pacientui, sergančiam SD. Miego arterijų aterosklerozė mokslinėje literatūroje yra siejama su ŠKL rizikos veiksniais [343]. Ankstesni tyrimai mūsų klinikoje parodė, kad miego arterijų IM storiui įtakos turi MTL-C [389]. Mūsų tyrime SD keturis kartus padidino galimybę turėti aterosklerotinių plokštelių miego arterijose ir buvo susijusi su daugiau negu du kartus didesne IM sustorėjimo galimybe. Šie radiniai sutapo su užsienio studijų duomenimis: dislipidemija buvo siejama su didesne aterosklerotinių plokštelių išsivystymo rizika [344], hipercholesterolemija lėmė padidėjusį intimos ir medijos storį [345].

Arterijų standumas yra vienas iš labiausiai tyrinėjamų ir daug žadančių parametru, naudingų, norint geriau įvertinti asmens ŠKL riziką [346]. 27 mokslines studijas apėmusi metaanalizė įrodė teigiamą, stiprų ir linijinį ryšį tarp pulsinės bangos greičio (arterijų standumo parametro) ir sergamumo bei mirštamumo nuo ŠKL ir kitų priežasčių [347]. Arterijų standumo padidėjimas siejamas su su metabolinio sindromo komponentais, tokiais kaip didelė TG koncentracija, padidėjęs kraujospūdis ir pilvinis nutukimas [390]. E. Ter Avest'as ir bendraautoriai, ištyrę pacientus, sergančius mišriąja šeimine hiperlipidemija, nustatė, kad šiai grupei būdingas arterijų standumo padidėjimas [348]. Kitas tyrimas parodė, kad arterijų standumo parametrai siejosi su KŠL pacientų, kuriems būdinga šeiminių hipercholesterolemija, grupėje [349]. Disertacijoje pristatomame tyrime SD siejosi su arterijų išsitempimo sumažėjimu ir standumo padidėjimu. Pacientams, sergantiems SD, nustatytas didesnis DBMA ir KBMA standumas, didesnis KBMA IM storis bei mažesnis DBMA I ir KBMA išsitempimas, palyginti su kontroline grupe. Atlikus pulsinės bangos greičių analizę, paaiškėjo, kad pacientai, sergantys SD, turėjo didesnę PBG femoralinėje arterijoje, palyginti su kontroline grupe. Taip pat SD grupė išsiskyrė didesniu pagal ŠSD koreguotu augmentacijos indeksu negu kontrolinė grupė. Miego arterijų ultragarsiniai ir arterijų standumo tyrimai turėtų būti įtraukti į sunkia dislipidemija sergančių pacientų tyrimo ir sekimo rekomendacijas.

4.8.3. Vainikinių arterijų kalcio indekso nustatymo naudingumas tiriant pacientus, sergančius sunkia dislipidemija

Nors vainikinių arterijų kalcio indeksas (VAKI) yra nepriklausomas kardiovaskulinių įvykių prognostinis žymuo [350–352], naudingas ūmių

koronarinių sindromų rizikos klasifikacijai [352], dar nėra žinoma, ar verta taikyti asimptominių pacientų patikrą dėl vainikinių arterijų kalcifikacijos [353, 354]. Vainikinių arterijų kalcifikacija parodo šių arterijų aterosklerotines plokšteles, tačiau ryšys su ūminiais koronariniais sindromais nėra aiškus. Svarbu suprasti, kad vainikinių arterijų kalcifikacijos nebuvimas nepaneigia KŠL buvimo [356]. Mokslinėse studijose statinų vartojimo sąsajos su vainikinių arterijų kalcifikacija yra įvairios: nuo VAKI sumažėjimo iki įtakos nebuvimo ar VAKI padidėjimo [354]. Galimas statinų prokalcifikacinis efektas ateromai sutampa su žinomu šių vaistų aterosklerotinę plokštelę stabilizuojančiu poveikiu [354, 357]. Kai kurios studijos net siūlo naudoti VAKI gydymo statiniais stebėsenai, ypač jei statinai turi didelį poveikį gyvenimo kokybei ar yra labai brangūs [358].

Disertacijoje, ištyrus didelę grupę pacientų, kuriems būdinga sunki dislipidemija, ir kontrolinę grupę, nustatyta, kad VAKI tarp šių grupių tiriamųjų nesiskyrė ir SD nebuvo susijusi su vainikinių arterijų kalcifikacija. Manoma, kad reikšmingų skirtumų, vertinant VAKI, nerasta dėl mažos tiriamųjų imties. Kaip nurodo L. J. Shaw ir bendraautoriai, egzistuoja tiesioginis ryšys tarp vainikinių arterijų kalcifikacijos ir amžiaus [355]. Mūsų darbe tirti 18–60 m. amžiaus asmenys, tad kai kurie iš jų galėjo būti per jauni, kad turėtų padidėjusį VAKI. Nors minėtoje L. J. Shaw ir bendraautorių studijoje nebuvo nustatyti VAKI procentilių pasiskirstymo skirtumai tarp vyrų ir moterų nei bendrojoje tyrimo populiacijoje, nei SD grupėje, kituose moksliniuose darbuose skirtumai tarp lyčių nurodomi – vyrai buvo labiau linkę turėti didesnę VAKI negu moterys [359]. Disertacijos duomenys neleidžia patvirtinti VAKI kaip naudingo diagnostikos įrankio pacientams, sergantiems SD, todėl, manytina, kad nėra tikslinga įtraukti VAKI į sunkia dislipidemija sergančių pacientų tyrimo ir sekimo rekomendacijas.

Mokslinėje literatūroje su ŠKL išsivystymu siejami tiek lipoproteinas (a), tiek vainikinių arterijų kalcifikacija [350–352, 360, 361]. Disertacijoje pristatomame tyrime Lp(a) koncentracija koreliavo su VAKI, kaip ir kitose mokslinėse studijose, kur didesni Lp(a) įverčiai siejosi su VAKI didėjimu per ketverius stebėjimo metus [362, 363]. Tai rodo, kad svarbu atkreipti dėmesį į pacientus, turinčius padidėjusį Lp(a), nes jų ŠKL rizika yra labai didelė.

4.8.4. Kūno sudėties analizės naudingumas tiriant pacientus, sergančius sunkia dislipidemija

Atlikus perspektyviosios tyrimo dalies pacientų ištyrimą bioelektrinio impedanso analizės metodu, nustatyta, kad pacientų grupės skyrėsi pagal PRI pasiskirstymą – daugiau pacientų, sergančių SD, palyginti su kontrolinės grupės tiriamaisiais, turėjo nutukimą pagal PRI (60 proc. vs 39,8 proc., $p = 0,008$). Normali procentinė riebalų masė nustatyta trečdaliui kontrolinės grupės tiriamųjų ir šeštadaliui sunkia dislipidemija sergančiųjų. Remiantis PRI, nutukimas mūsų tyrimo populiacijoje diagnozuotas dažniau negu naudojant KMI rodiklį: sunkios dislipidemijos grupėje nutukimas pagal PRI – 60 proc., pagal KMI – 26,4 proc., kontrolinės grupės tiriamųjų grupėje nutukimas pagal PRI – 39,8 proc., pagal KMI – 20,4 proc. PRI rodiklis nusako riebalų masės padidėjimą, tad jis tiksliau diagnozavo nutukimą tyrimo kohortoje. Be to, šis skirtumas buvo ypač ryškus SD sergančių tiriamųjų grupėje, kur pagal procentinės riebalų masės padidėjimą daugiau negu pusė sergančių SD tiriamųjų buvo klasifikuojami kaip nutukę, o pagal KMI – vos ketvirtadalis. Procentinės riebalų masės pasiskirstymas skyrėsi tarp lyčių, nors šis skirtumas nebuvo stebimas pagal KMI – daugiau vyrų pagal PRI buvo nutukę, o daugiau moterų turėjo stiprų nutukimą. To priežastis galėtų būti biologiniai nutukimo vystymosi skirtumai, nes moterys fiziologiškai turi daugiau riebalų masės ir negali sukaupti tiek metaboliškai aktyvios liesosios kūno masės kaip vyrai [366].

Mūsų gauti rezultatai neprieštarauja literatūros duomenims, kur procentinė kūno riebalų masė nurodoma kaip tikslesnis rodiklis negu KMI, siekiant išskirti sveikus ir turinčius nutukimą asmenis dėl gebėjimo išdiferencijuoti pasyviąją ir aktyviąją kūno masę [367]. Autorių nuomonė dėl PRI prognostinės vertės mirštamumui nuo ŠKL skiriasi – Ortega ir bendraautoriai, apibūdinę KMI rodiklį kaip plačiausiai naudojamą ir labiausiai kritikuojamą, atskleidė jo svarbą, įrodydami, kad KMI turėjo didesnę prognostinę vertę mirštamumui nuo ŠKL negu PRI ar kiti kūno sudėties analizės parametrai [368]. Tačiau Šveicarų studijoje nutukimas, nustatytas pagal PRI naudojant kūno sudėties analizatorių, labiau siejosi su mirties nuo ŠKL rizika per dešimt metų, apskaičiuojama pagal SCORE, negu kiti, tradiciškai naudojami antropometriniai parametrai – KMI, JA, JKS [369].

Nepaisant to, kad formuojant SD grupę buvo atmestos tokios antrinės dislipidemijos priežastys, kaip cukrinis diabetas, skydliaukės disfunkcija, inkstų ligos, kepenų ligos, įvertinus rezultatus nustatyta, jog

riebalų padidėjimą turėjo dauguma (85,5 proc.) SD sergančių asmenų. PRI padidėjimas nustatytas ir 61,2 proc. kontrolinės grupės asmenų. Lamb ir bendraautorių tyrimo duomenimis, procentinė kūno riebalų masė, išmatuota BIA metodu, gali padėti identifikuoti asmenis su padidėjusia ŠKL rizika tarp žmonių, turinčių antsvorio, nustatyto pagal KMI (KMI 25–30 kg/m²), ir gali būti naudojama pacientų su padidėjusia ŠKL rizika šioje KMI kategorijoje atrankai [369]. Mūsų tyrime didžiausia pacientų, sergančių SD, dalis (beveik pusė) pagal KMI klasifikaciją turėjo antsvorį, tad procentinės riebalų masės nustatymas galėtų būti naudingas šių pacientų rizikos stratifikacijai.

Tiriant raumenų masės kitimus pastebėta, kad raumenų masės netekimas yra dažnai susijęs su didėjančiu KMI, nes, mažėjant raumenų masei, paprastai daugėja riebalų [370]. Įrodyta, kad BIA metodu galima greitai ir tiksliai nustatyti asmens raumenų masę [371]. Mūsų tiriamajame darbe SD grupė išsiskyrė raumenų, baltymų ir liesosios kūno masės sumažėjimu. Sumažėjusi liesoji kūno masė nustatyta net 84,4 proc. atvejo grupės tiriamųjų, tačiau ir kontrolinėje grupėje 62,1 proc. asmenų rastas LKM sumažėjimas. Analizuojant raumenų masės sumažėjimo klinikinę reikšmę, P. Srikanthan ir bendraautorių tyrime nustatyta, kad grupėse, kurioms būdinga sumažėjusi raumenų masė, yra blogesnis išgyvenamumas, nepriklausomai nuo riebalų kiekio, o asmenys, turintys daug raumenų, pasižymėjo mažesniu mirštamumu nuo širdies ir kraujagyslių ligų, turėdami normalią ar didelę riebalų masę [372]. Ši nerimą kelianti tendencija reikalauja tolesnių tyrimų, kurie padėtų nustatyti mūsų atradimo klinikinę reikšmę, nes liesosios kūno masės sumažėjimas galėtų turėti daugiau įtakos pacientų išgyvenamumui negu riebalų masės padidėjimas. Todėl kai kurie autoriai, vertinant asmens ŠKL riziką, siūlo atsižvelgti tiek į raumenų, tiek į riebalų masę [372]. Be to, yra žinoma, kad didesnė raumenų masė, kaip didesnės baltymų atsargos, lemia geresnį išgyvenamumą esant lėtinėms ligoms [373].

BIA metodu nustatoma mineralų masė yra sudaryta iš kaulų ir elektrolitų masės. Mūsų tyrime mineralų masės pasiskirstymas tarp atvejo ir kontrolės grupių nesiskyrė, bet įdomu, kad daugiau negu pusei (53,6 proc.) sunkia dislipidemija sergančių vyrų buvo nustatytas mineralų masės sumažėjimas. Nors moterys šiame tyrime buvo vyresnės negu vyrai ir dviem trečdaliams jų nustatyta menopauzė, mineralų masės sumažėjimas buvo aptiktas vos 3,7 proc. sunkia dislipidemija sergančių moterų. Kūno sudėties analizės rodiklių reikšmė nustatant osteoporozę yra nagrinėjama ne vienoje studijoje, analizuojant šių parametrų koreliacijas su kaulų dvisrautės radioabsorbcimetrijos tyrimu nustatytu kaulų mineraliniu tankiu, bet šių

rodiklių sąsaja išlieka neaiški [374]. Epidemiologinės studijos atskleidė sąsajas tarp širdies ir kraujagyslių ligų bei osteoporozės rizikos, iškeliant hipotezę, kad dislipidemija gali turėti įtakos kaulų mineralų tankiui [375]. Tačiau mineralų masės, nustatytos bioelektrinio impedanso analizės metodu, negalime laikyti kaulų mineralinės masės ar mineralinio tankio rodikliu, todėl reikalingi išsamesni kaulų mineralinio tankio tyrimai, norint nustatyti, ar šis mineralų masės sumažėjimas turi klinikinę reikšmę.

Kūno sudėties tyrimas BIA metodu yra taikomas stebint asmens riebalų masės kitimą – kartotiniai kūno sudėties analizės tyrimai tam pačiam asmeniui leidžia stebėti kūno sandaros komponentų dinamiką veikiant išoriniams veiksniams ar intervencijoms [253, 376]. M. P. Schneider'io et al. studijoje sumažintas kalorijų kiekis dietoje ir padidėjęs fizinio aktyvumo intensyvumas nesumažino tiriamųjų KMI, bet sumažino riebalų ir padidino raumenų kiekį [255]. Šie tyrimai leidžia daryti prielaidą apie galimą BIA pritaikomumą stebint pacientus, sergančius SD, ir sekant jų kūno sandaros kitimą, taikant sveiką gyvenseną skatinančias programas ir prevencines priemones.

Ne vienas tyrimas, kuriame norėta palyginti įvairių antropometrinių parametrų reikšmę vertinant asmens ŠKL įvykių riziką ir sąsajas su mirštamumu, nustatė JKS rodiklio pranašumą [378–380]. INTERHEART studijoje, kuri įtraukė pacientus iš 52 valstybių, įrodytas reikšmingas ryšys tarp JKS ir miokardo infarkto rizikos [381]. Mūsų tyrimo duomenimis, JKS padidėjimo paplitimas nesiskyrė tarp sunkia dislipidemija sergančių ir kontrolinės grupės asmenų. Daugiau negu du trečdaliai visų tiriamųjų turėjo pilvinio tipo nutukimą pagal JKS – tai buvo tiek kontrolinės, tiek sunkia dislipidemija sergančių žmonių problema mūsų tyrimo kohortoje, tad, galima daryti prielaidą, kad šio rizikos veiksnio korekcija yra svarbi visoje populiacijoje. Visceralinis riebalinis audinys yra stipriau susijęs su nutukimu sietinomis ligomis negu poodiniai riebalai [382]. Manoma, jog visceralinių riebalų pasiskirstymo rodiklis yra nepriklausomas veiksnys aterogeninės dislipidemijos išsivystymui ateityje [383].

Mūsų duomenimis, lyginant sunkia dislipidemija sergančiųjų grupės pilvo srities analizės rezultatus su kontrolinės grupės duomenimis, riebalų pasiskirstymas lygiais buvo panašus – daugiau negu 60 proc. visų tiriamųjų buvo nustatytas I ar II laipsnio visceralinių riebalų lygis, o subalansuotas pilvo srities riebalų pasiskirstymas rastas vos 5,5 proc. tiriamųjų su sunkia dislipidemija ir 16,7 proc. kontrolinės grupės. Daugiau vyrų buvo nustatytas I laipsnio visceralinių riebalų lygis, o daugiau moterų – II laipsnio visceralinių riebalų lygis. Pagal visceralinių riebalų pasiskirstymo rodiklį,

išreikštą cm^2 , skirtumų tarp atvejo ir kontrolės grupių nebuvo rasta, bet net 72,7 proc. tiriamųjų, kuriems nustatyta sunki dislipidemija, ir 61,2 proc. kontrolinės grupės asmenų turėjo visceralinį nutukimą. Disertacijoje pristatomame tyrime atlikta pilvo srities analizė parodė, kad pilvinis (visceralinis) nutukimas nėra charakteringas SD sergantiems žmonėms ir yra tiek sveikų, tiek lipidogramos pakitimų turinčių asmenų problema.

Disertacijoje pristatomas tyrimas atskleidė, kad vieni iš dažniausiai matuojamų lipidų rodiklių – bendrojo cholesterolio ir MTL cholesterolio koncentracija – sudarė koreliacinius ryšius tik su kūno sudėties analizės tyrimu nustatytais riebalų masės ir procentinės riebalų masės parametrais. Šiuos rezultatus patvirtina kitų autorių darbai, kuriuose procentinės kūno riebalų masės kitimas buvo stipriau susijęs su MTL cholesterolio koncentracija, negu KMI ar JA rodikliai [254]. Tiriant tradicinę lipidogramą, nenustatomi apolipoproteinų rodikliai, atspindintys pačių lipoproteinų koncentraciją, bet ne jų pernešamo cholesterolio kiekį, mūsų studijoje koreliavo su daugiau tyrinėtiais kūno sandaros parametrais negu tradiciniai lipidogramos parametrai (apo A1 koncentracija siejosi su 11 iš 12 kūno sandarą atspindinčių rodiklių). Aterogeniškų ir ateroprotekcinų dalelių pusiausvyrą atspindintis apo B/apo A1 santykis taip pat siejosi su dauguma tirtų antropometrinių rodiklių. Šis lipoproteinų santykis literatūroje yra glaudžiau siejamas su ŠKL rizika negu bendrojo cholesterolio ir DTL cholesterolio santykis [384].

4.8.5. Genetinis pacientų, sergančių sunkia dislipidemija, ištyrimas

Paveldimi lipidų metabolizmo sutrikimai yra dažnesni nei buvo manyta iki šiol. Jie siejasi su ankstyva širdies ir kraujagyslių bei kitų organų ligų, tokių kaip pankreatitas, rizika [209]. Įtarti genetinį sindromą gali padėti jauname amžiuje smarkiai padidėjusi cholesterolio koncentracija, šeiminės hiperlipidemijos ar ankstyvų ŠKL įvykių anamnezė, sausgyslių ksantomos ar nepakankamas atsakas į medikamentinį lipidų koncentraciją mažinančią gydymą [71]. Antrinės dislipidemijos yra dažniausias lipidų apykaitos sutrikimas populiacijoje, todėl būtina įvertinti paciento mitybą, gretutines ligas ir vaistų vartojimą [62]. Antrinę dislipidemiją padėtų įtarti staiga atsiradę lipidų profilio pokyčiai ar neigiama jų dinamika. Svarbiausios priežastys: hipotiroidizmas, cukrinis diabetas, inkstų ligos, rūkymas ir alkoholizmas [31, 71].

Genetiniais tyrimais [299] nustatyta, kad ankstyvas MTL cholesterolio padidėjimas, kuris dažniausiai išsivysto dėl MTL receptorių

mutacijų, lemia ankstyvą aterosklerozę. Aterosklerozė sveikų žmonių populiacijoje dažniausiai pasireiškia 5–6 dešimtmečiu, bet individams, kurie paveldėjo vieną kopiją defektyvaus MTL receptoriaus geno (heterozigotinė šeiminė hipercholesterolemija), klinikiniai aterosklerozės požymiai pasireiškia jau keturiasdešimtaisiais gyvenimo metais. Asmenys, turintys dvi defektyvaus geno kopijas (homozigotinė šeiminė hipercholesterolemija), gali patirti MI ar insultą ankstyvoje jaunystėje ar net vaikystėje [116].

Genetinis tyrimas, įtariant ŠH, multidisciplininio konsiliumo sprendimu Lietuvoje atliekamas pacientams, kuriems, remiantis Olandų lipidų klinikos kriterijais, nustatoma neabejotina ŠH diagnozė. Mūsų tyrime genetinis tyrimas buvo numatytas 13 pacientų, sergančių SD, keturiems iš jų buvo nustatyta MTL receptoriaus mutacija, patvirtinanti ŠH diagnozę. Mokslinės literatūros duomenimis, ryšys tarp ŠH genotipo ir ŠH fenotipo nėra tiesioginis – tarp pacientų, kuriems pagal Olandų lipidų klinikos kriterijus nustatyta neabejotinos ŠH klinikinė diagnozė, MTL receptoriaus ar ApoB patogeniniai variantai nustatyti 62,9 proc. tiriamųjų [385]. Pacientams, kuriems nustatyta klinikinė ŠH diagnozė, galimai nebūna aptikta mutacijų dėl nežinomų su ŠH susijusių mutacijų ar poligeninės ŠH kilmės [386]. Vienos studijos duomenimis, net 60 proc. pacientų, kuriems nustatyta klinikinė galimos ar neabejotinos ŠH diagnozė, nebuvo nustatyta žinomų genetinių mutacijų, nes ŠH fenotipas galėjo būti nulemtas daugelio ne tokių reikšmingų, bet kartu veikiančių, MTL-C koncentraciją galinčių padidinti alelių [387]. Pavyzdžiui, vien MTL receptoriaus gene yra daugiau negu 1 700 galimų skirtingų mutacijų, tad yra didelė tikimybė, kad įprasti genetiniai tyrimai gali jų visų neaptikti [388].

4.9. Tyrimo ribotumai

Disertacijoje pristatomas tyrimas turėjo keletą ribotumų, kurie galėjo turėti įtakos tyrimo rezultatams.

Retrospektyvinė tyrimo dalis:

- pagal pirminės prevencijos programos įtraukimo kriterijus skiriasi tiriamųjų vyrų ir moterų amžius: tiriami 40–54 m. vyrai ir 50–64 m. moterys (šių amžiaus tarpsnių asmenys pasirinkti programos pradžioje pagal mokslinės literatūros rekomendacijas, vyrų ir moterų sergamumą ir mirštamumą nuo ŠKL bei 2006m. EKD prevencijos gaires);
- nors programa pradėta 2006 m., į šią analizę įtrauktos anketos nuo 2009 m. iki 2016 m., nes tik nuo 2009 m. turima pakankama anketų imtis, reikalinga informatyviai duomenų analizei; vėliau duomenų

analizė papildomai pagerinta įdiegus elektroninę Prevencijos programos duomenų bazę;

- programos anketose nėra detaliau analizuojamas dalyvių fizinis aktyvumas, mitybos įpročiai, nevertinamas maisto papildų vartojimas;
- tyrime neatsižvelgiama į galimai rezultatams įtakos turinčius kitus ŠKL rizikos veiksnius, tokius kaip socialinė ir ekonominė padėtis, išsilavinimas, psichologiniai ir emociniai veiksniai, menopauzė moterims;
- laboratoriniai tyrimai atlikti įvairiose biocheminių tyrimų laboratorijose, o ne viename centre – tai taip galėjo turėti nereikšmingos, nedidelės įtakos rezultatams.

Perspektyvioji tyrimo dalis:

- nepakankama tyrimo imtis, siekiant smulkios rodiklių analizės, vertinant lyties kriterijų;
- į tyrimą įtrauktos moterys buvo statistiškai reikšmingai vyresnės negu vyrai;
- analizuoti ultragarsiniai ir antropometriniai parametrai yra subjektyvūs matmenys, galintys turėti paklaidą, nors visus vienos rūšies matavimus atliko vienas tyrėjas;
- atliekant tyrimą, kūno sudėties analizei nustatyti naudotas bioelektrinio impedanso analizės metodas, kurio rezultatus gali veikti daug veiksnių: kūno padėtis, hidratacijos statusas, neseniai suvartotas maistas, gėrimai ir fizinis aktyvumas, patalpos drėgmė ir kūno temperatūra [68];
- atliktas tyrimas yra momentinis ir neparodo priežastinio ryšio tarp matuotų rodiklių;
- pacientų, sergančių sunkia dislipidemija, fenotipas buvo vertintas objektyvios apžiūros metu, tačiau į statistinę analizę neįtrauktas dėl labai retai aptinkamų reikšmingų požymių, riboto duomenų kiekio;
- DTL kokybinis tyrimas buvo pilotinis, atliktas nedideliame skaičiui pacientų. Siekiant patikimesnių rezultatų, būtų tikslinga tęsti DTL funkcijos tyrimus ateityje.

4.10. Tolesnių tyrimų kryptys

- Sveikatos apsaugos ministerijos finansuojama asmenų, priskirtinų širdies ir kraujagyslių ligų didelės rizikos grupei, atrankos ir prevencijos priemonių programa, pradėta vykdyti 2006 m., toliau tęsiama;

- svarstoma praplėsti pirminės prevencijos programoje dalyvaujančių asmenų amžiaus ribas;
- numatyta pirminės prevencijos programos pacientų atokių kardiovaskulinių įvykių analizė: sergamumo ir mirtingumo vertinimas;
- tęsiamas šeiminės hipercholesterolemijos atrankos ir stebėsenos sistemos kūrimas ir tarptautinis bendradarbiavimas;
- genetinių tyrimų plėtojimas, siekiant verifikuoti šeiminės hipercholesterolemijos diagnozę;
- sunkių dislipidemijų paiešką tikslinga išplėsti į jaunesnes amžiaus grupes, plėtoti bendradarbiavimą su pediatrais ir šeimos daktarais;
- tolesnė didelio tankio lipoproteinų kokybinių rodiklių analizė, ieškant pakitimų, būdingų Lietuvos populiacijai.

IŠVADOS

1. Dislipidemija yra vienas svarbiausių, labiausiai paplitusių (89,7 proc.) širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnių, kurio dažnis Lietuvoje 2009–2016m. statistiškai reikšmingai didėjo (nuo 89,1 proc. iki 89,5 proc.). Dislipidemijos diagnostika ir gydymas yra nepakankami ir atliekami nelaiku.
2. Visi pagrindiniai rizikos veiksniai (PAH, pilvinis nutukimas, metabolinis sindromas, CD, nutukimas), išskyrus rūkymą, dažniau nustatyti pacientams, sergantiems dislipidemija. Nesubalansuota mityba, nepakankamas fizinis aktyvumas, teigiama šeiminė KŠL anamnezė taip pat būdingesnė dislipidemija sergantiems asmenims.
3. Aterogeniška dislipidemija yra susijusi su sunkesniu kardiovaskulinės rizikos profiliu, dažniau, palyginti su izoliuotos hipertrigliceridemijos ar sumažėjusios DTL-C koncentracijos profiliais, nustatomi kiti širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksniai.
4. 2009–2016 m. Lietuvoje reikšmingai didėjo sunkios hipertrigliceridemijos (nuo 2,2 proc. iki 2,3 proc.), tačiau mažėjo sunkios dislipidemijos (nuo 12,1 proc. iki 11,6 proc.) ir sunkios hipercholesterolemijos (nuo 2,9 proc. iki 2,8 proc.) paplitimas. Lietuvai būdingos dažnio fliuktuacijos – periodiniai pakilimai. Sunki hipertrigliceridemija dažniau, palyginti su sunkia hipercholesterolemija, nustatoma su kitais širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksniais, išskyrus teigiamą KŠL anamnezę.
5. Perspektyviojo tyrimo metu sunkia dislipidemija sergantiems pacientams dažniau buvo nustatomas nutukimas, pirminė arterinė hipertenzija, teigiama šeiminė KŠL anamnezė, menopauzė, nepakankamas fizinis aktyvumas. Sunkia dislipidemija sergančiam pacientui iširti ir stebėti šalia įprasto kardiologinio tyrimo tikslinga būtų taikyti: kūno sudėties analizę, achilo sausgyslių ir miego arterijų ultragarsinį tyrimą, bei pagal galimybes atlikti genetinius tyrimus, siekiant geresnio bendradarbiavimo, vaistų vartojimo ir tolesnio pakopinio šeimos tyrimo.
6. Nepakankama DTL funkcija nustatyta 67,7 proc. tiriamųjų. Nustatytas reikšmingas atvirkštinis ryšys tarp DTL funkcijos ir DTL-C koncentracijos kraujyje ($r = -0,228$).

PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

- Būtina gerinti savalaikę dislipidemijos diagnostiką, gydymą, paciento ir gydytojo bendradarbiavimą, nes dislipidemija išlieka viena svarbiausių vidutinio amžiaus asmenų sveikatos problemų Lietuvoje.
- Svarbu atkreipti dėmesį, kad dislipidemija dažnai nustatoma su kitais širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksniais, o tai reikalauja ypatingo dėmesio, vertinant paciento širdies ir kraujagyslių ligų riziką.
- Būtina daugiau dėmesio skirti sunkių dislipidemijų diagnostikai, gydymui, stebėsenai, gretutinių rizikos veiksnių vertinimui bei korekcijai, paieškai jaunesnio amžiaus asmenų grupėse.
- Didinti visų specialybių ir visų grandžių medikų bei visuomenės informuotumą apie sunkios dislipidemijos žalą bei šeiminei - genetinę prigimtį
- Kūno sudėties tyrimas reikalingas ir naudingas, tiriant pacientus, sergančius sunkia dislipidemija, bei stebint jų kūno sandaros pokyčius, taikant prevencines priemones, siekiant koreguoti kardiovaskulinę riziką.
- Ultragaršiniai miego arterijų, achilo sausgyslių tyrimai naudingi ir tikslingi, tiriant ir stebint pacientus, sergančius sunkia dislipidemija.
- Trūksta įrodymų vainikinių arterijų kalcio indekso rutininiam pritaikymui pacientams, sergantiems sunkia dislipidemija. Tyrimai siekiant patikslinti indikacijas turi būti toliau tęsiami.
- Įtariant šeimines hipercholesterolemijos diagnozę, genetinis ištyrimas būtų tikslingas, siekiant išaiškinti sergančias šeimas ir atlikti pakopinį šeimos narių ištyrimą, geresnio gydytojo-paciento bendradarbiavimo, siekiant parinkti tikslesnį ir efektyvesnį gydymą ir perspėti ankstyvą ŠKL pasireiškimą bei mirtis.
- Reikėtų tęsti DTL funkcijos tyrimus, siekiant rasti daugiau atsakymų, susijusių su paradoksaliai aukšta Lietuvos gyventojų DTL-C koncentracija bei dideliu sergamumu ir mirtingumu dėl širdies ir kraujagyslių ligų Lietuvoje.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Naghavi M, Wang H, Lozano R, et al. 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age–sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015; 385: 117–171.
2. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004; 364(9438): 937–952.
3. Ni W, Liu X, Xu J, et al. Serum lipids and associated factors of dyslipidemia in the adult population in Shenzhen. *Lipids In Health And Disease* [serial online], July 14, 2015; 14: 71.
4. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44: 720–732.
5. Dalal JJ, Padmanabhan TN, Jain P, Patil S, Vasawala H, Gulati A. LIPITENSION: Interplay between dyslipidemia and hypertension. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012; 16(2): 240–245.
6. Li YR. Overview of Dyslipidemias and Drug Therapy. *Cardiovascular Diseases: From Molecular Pharmacology to Evidence-Based Therapeutics*. Hoboken, New Jersey, John Wiley & Sons, 2015; 51. Print.
7. Laucevičius A, Rinkūnienė E, Skorniakov V, et al. High-risk profile in a region with extremely elevated cardiovascular mortality. *Hellenic J Cardiol*. 2013; 54(6): 441–447.
8. Catapano AL, Graham I, De backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016.
9. Ellis KL, Hooper AJ, Burnett JR, Watts GF. Progress in the care of common inherited atherogenic disorders of apolipoprotein B metabolism. *Nat Rev Endocrinol*. 2016; 12(8): 467–484.
10. Khera AV, Won HH, Peloso GM, et al. Diagnostic Yield and Clinical

- Utility of Sequencing Familial Hypercholesterolemia Genes in Patients With Severe Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67(22): 2578–2589.
11. Wong B, Kruse G, Kutikova L, Ray KK, et al. Cardiovascular disease risk associated with familial hypercholesterolemia: a systematic review of the literature, 2016 May.; 38(7): 1696–1709.
 12. Kirke A, Watts GF, Emery J. Detecting familial hypercholesterolaemia in general practice. *Aust Fam Physician.*, 2012 Dec; 41(12): 965–968.
 13. Robinson JG. Management of familial hypercholesterolemia: a review of the recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Manag Care Pharm.* 2013 Mar; 19(2): 139–149.
 14. Toth PP, Barter PJ, Rosenson RS, et al. High-density lipoproteins: a consensus statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol.* 2013; 7(5): 484–525.
 15. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW, et al. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. *JAMA* 1986; 256(20): 2835–2838.
 16. Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A, et al. Highdensity lipoprotein cholesterol as a predictor of coronary heart disease risk. The PROCAM experience and pathophysiological implications for reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis* 1996 (124 Suppl): S11–20.
 17. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *Lancet* 2012; 380(9841): 572–580.
 18. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007; 357(21): 2109–2122.
 19. Rinkūnienė E. Didelės kardiovaskulinės rizikos asmenų nustatymo ir aktyvios pirminės prevencijos metodų optimizavimas. *Daktaro disertacija.* Vilnius, 2014.
 20. Disorders of Lipid Metabolism- ClinicalKey. Prieiga internete: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3-s2.0/B9781455750177002063?scrollTo=%23hl0001314>.
 21. Ceska R, Freiburger T, Vaclova M, et al. *Familial Hypercholesterolemia.* Triton: Praha 2015.

22. Steinberg D. In celebration of the 100th anniversary of the lipid hypothesis of atherosclerosis. *J Lipid Res.* 2013; 54(11): 2946–2949.
23. Verschuren WM, Jacobs DR, Bloemberg BP, et al. Serum total cholesterol and long-term coronary heart disease mortality in different cultures. Twenty-five-year follow-up of the seven countries study. *JAMA.* 1995; 274(2): 131–136.
24. Dawber TR, Moore FE, Mann GV. Coronary heart disease in the Framingham study. *Am J Public Health Nations Health* 1957; 47: 4–24.
25. Fredrickson DS, Levy RI, Lees RS. Fat transport in lipoproteins – an integrated approach to mechanisms and disorders. *N Engl J Med.* 1967; 276(5): 273–281 concl.
26. Rifkind BM. Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial: results and implications. *Am J Cardiol.* 1984; 54(5): 30C–34C.
27. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016.
28. Otvos JD, Jeyarajah EJ, Cromwell WC. Measurement issues related to lipoprotein heterogeneity. *Am J Cardiol.* 2002; 90(8A): 22i–29i.
29. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, et al. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2011;123(20): 2292–2333.
30. Barter PJ, Ballantyne CM, Carmena R, et al. Apo B versus cholesterol in estimating cardiovascular risk and in guiding therapy: report of the thirty-person/ten-country panel. *J Intern Med.* 2006; 259(3): 247–258.
31. Semenkovich CF, Goldberg AC, Goldberg IJ. Disorders of Lipid Metabolism. *Williams Textbook of Endocrinology*, 2016; Chapter 37, 1660–1700.
32. Garg A (ed.). *Dyslipidemias: Pathophysiology, Evaluation and Management.* Humana Press; 2015. (Contemporary Endocrinology).
Prieiga internete:
<<https://www.springer.com/br/book/9781607614234>>.
33. Genest J. Lipoprotein Disorders and Cardiovascular Disease.

- Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 2015; 45, 980–1000.
34. Clinical Lipidology: A Companion to Braunwald's Heart Disease - 2nd Edition. Prieiga internete: <<https://www.elsevier.com/books/clinical-lipidology-a-companion-to-braunwalds-heart-disease/ballantyne/978-0-323-28786-9>>.
 35. Dominiczak MH. Lipoprotein Metabolism and Atherogenesis. Medical Biochemistry. Saunders; 2014, 214–235.
 36. Douglas G, Channon KM. The pathogenesis of atherosclerosis. Medicine 2014; 42(9): 480–484.
 37. Carman TL, Orringer C. Atherosclerotic Risk Factors: Hyperlipidemia. Rutherford's Vascular Surgery. Philadelphia, PA: Elsevier / Saunders; 2014, p. 439–452.e3. Prieiga internete: <<https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3-s2.0-B9781455753048000297>>.
 38. Wang T, Palucci D, Law K, Yanagawa B, Yam J, Butany J. Atherosclerosis: pathogenesis and pathology. Diagnostic Histopathology 2012; 18(11): 461–735.
 39. The Vascular Biology of Atherosclerosis – ClinicalKey. Prieiga internete: <<https://www.clinicalkey.com/#!/content/3-s2.0-B978145575134100041X?scrollTo=%23c00041>>.
 40. Carotid Artery Disease – ClinicalKey. Prieiga internete: <<https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3-s2.0-B9780323295444000220?scrollTo=%23h10000195>>.
 41. Martin MJ, Hulley SB, Browner WS, Kuller LH, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, and mortality: Implications from a cohort of 361,662 men. Lancet 2 1986; 933–936.
 42. Ala Alwan TA, Bettcher D, Branca F, et al. Global status report on noncommunicable diseases 2010. World Health Organization; 2011.
 43. Epidemiology and Management of Hyperlipidemia. AJMC. Prieiga internete: <<http://www.ajmc.com/journals/supplement/2017/pcsk9-inhibitors-a-guide-for-managed-care/epidemiology-and-management-of-hyperlipidemia-article?p=6>>.
 44. World health organization. Global Atlas CVD Prevention / Control. Geneva, Switzerland: WHO, 2011.
 45. Farzadfar F, Finucane MM, Danaei G, et al. National, regional, and global trends in serum total cholesterol since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies

- with 321 country-years and 3.0 million participants. *Lancet*. 2011; 377(9765): 578–586.
46. Pu J, Romanelli R, Zhao B, Azar KMJ, Hastings KG, Nimbale V, et al. Dyslipidemia in Special Ethnic Populations. *Cardiol Clin*. 2015; 33(2): 325–333.
 47. Dyslipidemia – ClinicalKey. Prieiga internete: <<https://www.clinicalkey.com#!/content/21-s2.0-1014732?transactionId>>.
 48. Liu H-H, Li J-J. Aging and dyslipidemia: A review of potential mechanisms. *Ageing Research Reviews*. 2015; 19: 43–52.
 49. Pan L, Yang Z, Wu Y, et al. The prevalence, awareness, treatment and control of dyslipidemia among adults in China. *Atherosclerosis* 2016; 248: 2–9.
 50. Huang Y, Gao L, Xie X, Tan SC. Epidemiology of dyslipidemia in Chinese adults: meta-analysis of prevalence, awareness, treatment, and control. *Popul Health Metr*. 2014; 12(1): 28.
 51. Tóth PP, Potter D, Ming EE. Prevalence of lipid abnormalities in the United States: the National Health and Nutrition Examination Survey 2003–2006. *J Clin Lipidol*. 2012; 6(4): 325–330.
 52. Steinhagen-Thiessen E, Bramlage P, Löscher C, et al. Dyslipidemia in primary care – prevalence, recognition, treatment and control: data from the German Metabolic and Cardiovascular Risk Project (GEMCAS). *Cardiovasc Diabetol*. 2008; 7: 31.
 53. Joshi SR, Anjana RM, Deepa M, et al. Prevalence of dyslipidemia in urban and rural India: the ICMR-INDIAB study. *PLoS ONE*. 2014; 9(5): e96808.
 54. Guallar E, Banegas JR, Blasco-Colmenares E, et al. Excess risk attributable to traditional cardiovascular risk factors in clinical practice settings across Europe – The EURIKA Study. *BMC Public Health*. 2011; 11: 704.
 55. Grabauskas VJ, Klumbienė J, Petkevičienė J, et al. Risk factors for noncommunicable diseases in Lithuanian rural population: CINDI survey 2007. *Medicina* 2008; 44: 633–639.
 56. Domarkienė S, Tamošiūnas A, Rėklaitienė R, et al. Trends in main cardiovascular risk factors among middle-aged Kaunas population between 1983 and 2002. *Medicina* 2003; 39: 1193–1199.
 57. Coj A, Molytė A, Kučinskienė ZA, Arasimavičius J, Kučinskas V. Aterosklerozės žymenų tyrimai lietuvių šeimose. *Laboratorinė medicina* 2013; 3(59): 119-25.

58. Kristenson M, Kucinskienė Z, Bergdahl B, Calkauskas H, Urmonas V, Orth-gomér K. Increased psychosocial strain in Lithuanian versus Swedish men: the LiVicordia study. *Psychosom Med.* 1998;60(3):277-82.
59. Coj A., Kučinskienė Z. A., Kasiulevičius V., Kučinskas V. Tradiciniai aterosklerozės žymenys lietuvių populiacijoje. *Laboratorinė medicina* 2013; 1(57): 29–39.
60. Halcox JP, Banegas JR, Roy C, et al. Prevalence and treatment of atherogenic dyslipidemia in the primary prevention of cardiovascular disease in Europe: EURIKA, a cross-sectional observational study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017; 17(1):160.
61. Kučinskienė Z. A. Klinikinės biochemijos ir laboratorinės diagnostikos pagrindai. Vilnius: Vilniaus universiteto leidykla, 2008.
62. Vodnala D, Rubenfire M, Brook RD. Secondary causes of dyslipidemia. *Am J Cardiol.* 2012; 110(6): 823–825.
63. Subramanian S, Chait A. Hypertriglyceridemia Secondary to Obesity and Diabetes. *Biochimica Et Biophysica Acta (BBA)*, 2012; 1821(5): 819–825.
64. Nahar N, Dubey S, Joshi A, Phadnis S, Sharma VK. Association of anthropometric indices of obesity with diabetes, hypertension and dyslipidemia: a study from central India. *Indian J of Medical Specialities*, 2012; 3(1): 6–11.
65. Kelishadi R, Poursafa P. Impact of Climate Change and Air Pollution on Dyslipidemia and the Components of Metabolic Syndrome. In: Kelishadi R(Ed.). *Dyslipidemia – From Prevention to Treatment.* InTech., 2012; 74–78.
66. Marcondes FK, Neves VJ, Costa R, Sanches A, Cunha TS, Costa Sampaio Moura MJ, et al. Dyslipidemia induced by stress. In: Kelishadi R (ed.). *Dyslipidemia – From Prevention to Treatment.* Croatia, InTech., 2012; 368–390.
67. Fredrickson DS, Lees RS. A System for Phenotyping Hyperlipoproteinemia. *Circulation.* 1965 Mar; 31: 321–327.
68. Wong S, Al-Sarraf A, Ignaszewski A, Frohlich J. Dr D.S. Fredrickson: Founding father of the field of lipidology. *Br Columbia Med J.* 2012 Sep 1; 54(7): 336–340.
69. Jawalekar S. The Hyperlipoproteinemia – An Approach to Diagnosis and Classification. *Biochem Physiol Open Access.* 2012; 01(01). Prieiga internete: <<http://www.omicsgroup.org/journals/the>

- hyperlipoproteinemia-an-approach-to-diagnosis-and-classification-2168-9652.1000e105.php?aid=5424>.
70. Gotoda T, Shirai K, Ohta T, Kobayashi J, Yokoyama S, Oikawa S, et al. Diagnosis and management of type I and type V hyperlipoproteinemia. *J Atheroscler Thromb*. 2012; 19(1): 1–12.
 71. Nelson RH. Hyperlipidemia as a Risk Factor for Cardiovascular Disease. *Prim Care*. 2013 Mar; 40(1): 195–211.
 72. Benlian P, De Gennes JL, Foubert L, Zhang H, Gagné SE, Hayden M. Premature atherosclerosis in patients with familial chylomicronemia caused by mutations in the lipoprotein lipase gene. *N Engl J Med*. 1996 Sep 19; 335(12): 848–854.
 73. Bays HE, Jones PH, Brown WV, Jacobson TA, National Lipid Association. National Lipid Association Annual Summary of Clinical Lipidology 2015. *J Clin Lipidol*. 2014 Dec; 8(6 Suppl): S1–36.
 74. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J*. 2015 Sep 21; 36(36): 2425–2437.
 75. Vogt A. The genetics of familial hypercholesterolemia and emerging therapies. *Appl Clin Genet*. 2015 Jan 28; 8: 27–36.
 76. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2014 Jul 22; ehu274.
 77. Innerarity TL, Mahley RW, Weisgraber KH, Bersot TP, Krauss RM, Vega GL, et al. Familial defective apolipoprotein B-100: a mutation of apolipoprotein B that causes hypercholesterolemia. *J Lipid Res*. 1990 Aug; 31(8): 1337–1349.
 78. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2006 Mar 23; 354(12): 1264–1272.
 79. Sjouke B, Kusters DM, Kindt I, Besseling J, Defesche JC, Sijbrands EJG, et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome. *Eur Heart J*. 2015 Mar 1; 36(9): 560–565.
 80. Jansen ACM, van Aalst-Cohen ES, Tanck MW, Trip MD, Lansberg PJ, Liem AH, et al. The contribution of classical risk factors to

- cardiovascular disease in familial hypercholesterolaemia: data in 2400 patients. *J Intern Med.* 2004 Dec; 256(6): 482–490.
81. Varghese MJ. Familial hypercholesterolemia: A review. *Ann Pediatr Cardiol.* 2014; 7(2): 107–117.
 82. Teramoto T, Sasaki J, Ishibashi S, Birou S, Daida H, Dohi S, et al. Other Types of Primary Hyperlipoproteinemia (Hyperlipidemia). *J Atheroscler Thromb.* 2014; 21(2): 82–85.
 83. Genest JJ, Martin-Munley SS, McNamara JR, Ordovas JM, Jenner J, Myers RH, et al. Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. *Circulation.* 1992 Jun 1; 85(6): 2025–2033.
 84. Gaddi A, Galetti C, Paucullo P, Arca M. Familial combined hyperlipoproteinemia: experts panel position on diagnostic criteria for clinical practice. Committee of experts of the Atherosclerosis and Dysmetabolic Disorders Study Group. *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD.* 1999 Dec; 9(6): 304–311.
 85. De Castro-Orós I, Cenarro A, Tejedor MT, Baila-Rueda L, Mateo-Gallego R, Lamiquiz-Moneo I, et al. Common genetic variants contribute to primary hypertriglyceridemia without differences between familial combined hyperlipidemia and isolated hypertriglyceridemia. *Circ Cardiovasc Genet.* 2014 Dec; 7(6): 814–821.
 86. Solanas-Barca M, de Castro-Orós I, Mateo-Gallego R, Cofán M, Plana N, Puzo J, et al. Apolipoprotein E gene mutations in subjects with mixed hyperlipidemia and a clinical diagnosis of familial combined hyperlipidemia. *Atherosclerosis.* 2012 Jun; 222(2): 449–455.
 87. Sniderman AD, Ribalta J, Castro Cabezas M. How should FCHL be defined and how should we think about its metabolic bases? *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD.* 2001 Aug; 11(4): 259–273.
 88. Mahley RW, Huang Y, Rall SC. Pathogenesis of type III hyperlipoproteinemia (dysbetalipoproteinemia). Questions, quandaries, and paradoxes. *J Lipid Res.* 1999 Nov; 40(11): 1933–1949.
 89. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, Goldberg IJ, Sacks F, Murad MH, et al. Evaluation and Treatment of Hypertriglyceridemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Sep; 97(9): 2969–2989.

90. Yuan G, Al-Shali KZ, Hegele RA. Hypertriglyceridemia: its etiology, effects and treatment. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can.* 2007 Apr 10; 176(8): 1113–1120.
91. Teslovich TM, Musunuru K, Smith AV, Edmondson AC, Stylianou IM, Koseki M, et al. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids. *Nature.* 2010 Aug 5; 466(7307): 707–713.
92. Brahm A, Hegele RA. Hypertriglyceridemia. *Nutrients.* 2013 Mar 22; 5(3): 981–1001.
93. Gofman JW, Young W, Tandy R. Ischemic Heart Disease, Atherosclerosis, and Longevity. *Circulation.* 1966 Oct 1; 34(4): 679–697.
94. Zhong S, Sharp DS, Grove JS, Bruce C, Yano K, Curb JD, et al. Increased coronary heart disease in Japanese-American men with mutation in the cholesteryl ester transfer protein gene despite increased HDL levels. *J Clin Invest.* 1996 Jun 15; 97(12): 2917–2923.
95. Rader DJ. Molecular regulation of HDL metabolism and function: implications for novel therapies. *J Clin Invest.* 2006 Dec 1; 116(12): 3090–3100.
96. Fazio S, Linton MF. Elevated High-Density Lipoprotein (HDL) Levels due to Hepatic Lipase Mutations Do Not Reduce Cardiovascular Disease Risk: Another Strike against the HDL Dogma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Apr; 94(4): 1081–1083.
97. Musunuru, et al. Ion Mobility Analysis of Lipoprotein Subfractions. 2009. Prieiga internete: <<https://pdfs.semanticscholar.org/df39/2c169e8ea2a52e273633df1414755a8148f8.pdf>>.
98. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. *J Lipid Res.* 2009; 50 Suppl: S172–7.
99. Manjunath CN, Rawal JR, Irani PM, Madhu K. Atherogenic dyslipidemia. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013 Nov 1; 17(6): 969.
100. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JJ, Donato KA, 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 Oct 20; 120(16): 1640–1645.

101. Austin MA, King MC, Vranizan KM, Krauss RM. Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation*. 1990 Aug 1; 82(2): 495–506.
102. Alsheikh-Ali AA, Lin J-L, Abourjaily P, Ahearn D, Kuvin JT, Karas RH. Prevalence of low high-density lipoprotein cholesterol in patients with documented coronary heart disease or risk equivalent and controlled low-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol*. 2007 Nov 15; 100(10): 1499–1501.
103. Ninomiya JK, L'Italien G, Criqui MH, Whyte JL, Gamst A, Chen RS. Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation*. 2004 Jan 6; 109(1): 42–46.
104. Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P, Huttunen JK, Mänttari M, Heinonen OP, et al. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. Implications for treatment. *Circulation*. 1992 Jan; 85(1): 37–45.
105. Arca M, Montali A, Valiante S, Campagna F, Pigna G, Paoletti V, et al. Usefulness of atherogenic dyslipidemia for predicting cardiovascular risk in patients with angiographically defined coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2007 Nov 15; 100(10): 1511–1516.
106. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002; 106(25): 3143–3421.
107. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972; 18(6): 499–502.
108. Meeusen JW, Donato LJ, Jaffe AS. Should apolipoprotein B replace LDL cholesterol as therapeutic targets are lowered?. *Curr Opin Lipidol*. 2016; 27(4): 359–366.
109. Tabas I, Williams KJ, Borén J. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications. *Circulation* 2007; 116(16): 1832–1844.
110. Otvos JD, Mora S, Shalurova I, Greenland P, Mackey RH, Goff DC. Clinical implications of discordance between low-density

- lipoprotein cholesterol and particle number. *J Clin Lipidol*. 2011; 5(2): 105–113.
111. Ip S, Lichtenstein AH, Chung M, Lau J, Balk EM. Systematic review: association of low-density lipoprotein subfractions with cardiovascular outcomes. *Ann Intern Med*. 2009; 150(7): 474–484.
112. Kamigaki AS, Siscovick DS, Schwartz SM, Psaty BM, Edwards KL, Raghunathan TE, et al. Low density lipoprotein particle size and risk of early-onset myocardial infarction in women. *Am J Epidemiol*. 2001; 153(10): 939–945.
113. Mora S, Otvos JD, Rifai N, Rosenson RS, Buring JE, Ridker PM. Lipoprotein particle profiles by nuclear magnetic resonance compared with standard lipids and apolipoproteins in predicting incident cardiovascular disease in women. *Circulation* 2009; 119(7): 931–939.
114. Cromwell WC, Otvos JD, Keyes MJ, Pencina MJ, Sullivan L, Vasan RS, et al. LDL Particle Number and Risk of Future Cardiovascular Disease in the Framingham Offspring Study – Implications for LDL Management. *J Clin Lipidol*. 2007; 1(6): 583–592.
115. Whelton SP, Meeusen JW, Donato LJ, et al. Evaluating the atherogenic burden of individuals with a Friedewald-estimated low-density lipoprotein cholesterol <70 mg/dL compared with a novel low-density lipoprotein estimation method. *J Clin Lipidol*. 2017; 11(4): 1065–1072.
116. Ridker PM. LDL cholesterol: controversies and future therapeutic directions. *Lancet*. 2014; 384(9943): 607–617.
117. Chou R, Dana T, Blazina I, Daeges M, Jeanne TL. Statins for Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2016; 316(19): 2008–2024.
118. Saleheen D, Scott R, Javad S, Zhao W, Rodrigues A, Picataggi A, et al. Association of HDL cholesterol efflux capacity with incident coronary heart disease events: a prospective case-control study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015; 3(7): 507–513.
119. Rye K-A, Ong KL. HDL function as a predictor of coronary heart disease events: time to re-assess the HDL hypothesis? *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2015; 3(7): 488–489.

120. Risk Markers and the Primary Prevention of Cardiovascular Disease – ClinicalKey. Prieiga internete: <<https://www.clinicalkey.com/#!/content/3-s2.0->>.
121. McPherson RA, Pincus MR. Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods E-Book. Elsevier Health Sciences; 2011. 1769 p.
122. Kontush A, Chapman MJ. Functionally defective high-density lipoprotein: a new therapeutic target at the crossroads of dyslipidemia, inflammation, and atherosclerosis. *Pharmacol Rev.* 2006; 58(3): 342–374.
123. Sorrentino SA, Besler C, Rohrer L, et al. Endothelial-vasoprotective effects of high-density lipoprotein are impaired in patients with type 2 diabetes mellitus but are improved after extended-release niacin therapy. *Circulation* 2010; 121(1): 110–122.
124. Francis GA. The complexity of HDL. *Biochim Biophys Acta.* 2010; 1801(12): 1286–1293.
125. Keene D, Price C, Shun-shin MJ, Francis DP. Effect on cardiovascular risk of high density lipoprotein targeted drug treatments niacin, fibrates, and CETP inhibitors: meta-analysis of randomised controlled trials including 117,411 patients. *BMJ.* 2014; 349: g4379.
126. Dodani S, Grice DG, Joshi S. Is HDL function as important as HDL quantity in the coronary artery disease risk assessment? *J Clin Lipidol.* 2009; 3(2): 70–77.
127. Hafiane A, Genest J. High density lipoproteins: Measurement techniques and potential biomarkers of cardiovascular risk. *BBA Clin.* 2015; 3: 175–188.
128. Rohatgi A, Khera A, Berry JD, Givens EG, Ayers CR, Wedin KE, et al. HDL cholesterol efflux capacity and incident cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2014; 371(25): 2383–2393.
129. Pownall HJ, Gotto AM. New Insights into the High-Density Lipoprotein Dilemma. *Trends Endocrinol Metab.* 2016; 27(1): 44–53.
130. Rohatgi A, Khera A, Berry JD, Givens EG, Ayers CR, Wedin KE, et al. HDL cholesterol efflux capacity and incident cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2014; 371(25): 2383–2393.
131. Lüscher TF, Landmesser U, von Eckardstein A, Fogelman AM. High-density lipoprotein: vascular protective effects, dysfunction, and potential as therapeutic target. *Circ Res.* 2014; 114(1): 171–182.

132. Smith L, Mosley J, Yates J, Caswell L. The New Face of Hyperlipidemia Management: Proprotein Convertase Subtilisin / Kexin Inhibitors (PCSK-9) and Their Emergent Role As An Alternative To Statin Therapy. *J Pharm Pharm Sci.* 2016; 19(1): 137–146.
133. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2012; 367(22): 2089–2099.
134. Lee M, Saver JL, Towfighi A, Chow J, Ovbiagele B. Efficacy of fibrates for cardiovascular risk reduction in persons with atherogenic dyslipidemia: a meta-analysis. *Atherosclerosis* 2011; 217(2): 492–498.
135. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med.* 2011; 365(24): 2255–2267.
136. Ganjali S, Momtazi AA, Banach M, Kovanen PT, Stein EA, Sahebkar A. HDL abnormalities in familial hypercholesterolemia: Focus on biological functions. *Prog Lipid Res.* 2017; 67: 16–26.
137. Barylski M, Toth PP, Nikolic D, Banach M, Rizzo M, Montalto G. Emerging therapies for raising high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and augmenting HDL particle functionality. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2014; 28(3): 453–461.
138. Rosenson RS, Brewer HB, Chapman MJ, Fazio S, Hussain MM, Kontush A, et al. HDL measures, particle heterogeneity, proposed nomenclature, and relation to atherosclerotic cardiovascular events. *Clin Chem.* 2011; 57(3): 392–410.
139. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation.* 2007; 115(4): 450–458.
140. Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA.* 2009; 302(18): 1993–2000.
141. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk.* 1996; 3(2): 213–219.

142. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27(5): 1047–1053.
143. Wyatt SB, Winters KP, Dubbert PM. Overweight and obesity: prevalence, consequences, and causes of a growing public health problem. *Am J Med Sci*. 2006; 331(4): 166–174.
144. Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *artJAMA*. 2007; 298(3): 309–316.
145. Freiberg JJ, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, Nordestgaard BG. Nonfasting triglycerides and risk of ischemic stroke in the general population. *JAMA*. 2008; 300(18): 2142–2152.
146. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA*. 2007; 298(3): 299–308.
147. Varbo A, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A, Schnohr P, Jensen GB, Benn M. Nonfasting triglycerides, cholesterol, and ischemic stroke in the general population. *Ann Neurol*. 2011; 69(4): 628–634.
148. Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, Kolovou G, Baum H, Bruckert E, et al. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points—a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Eur Heart J*. 2016; 37(25): 1944–1958.
149. High Levels of Remnant Lipoprotein Cholesterol Is a Risk Factor for Large Artery Atherosclerotic Stroke. *Prieiga internete*: [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3259494/>](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3259494/).
150. Kolovou GD, Anagnostopoulou KK, Daskalopoulou SS, Mikhailidis DP, Cokkinos DV. Clinical relevance of postprandial lipaemia. *Curr Med Chem*. 2005; 12(17): 1931–1945.
151. Arsenault BJ, Rana JS, Stroes ES, et al. Beyond low-density lipoprotein cholesterol: respective contributions of non-high-density lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, and the total cholesterol/high-density lipoprotein cholesterol ratio to coronary heart disease risk in apparently healthy men and women. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 55(1): 35–41.

152. Lewington S, Whitlock G, Clarke R, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet*. 2007; 370(9602): 1829–1839.
153. Kannel WB, Wilson PW. Comparison of risk profiles for cardiovascular events: implications for prevention. *Adv Intern Med*. 1997; 42: 39–66.
154. Abbott RD, Garrison RJ, Wilson PW, Epstein FH, Castelli WP, Feinleib M, LaRue C. Joint distribution of lipoprotein cholesterol classes. The Framingham study. *Arteriosclerosis* 1983; 3: 260–272.
155. Gobal F.A., Mehta J.L. Management of dyslipidemia in the elderly population. *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis*. 2010; 4: 375–383.
156. Walter M. Interrelationships among HDL metabolism, aging, and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009; 29(9): 1244–1250.
157. Ericsson, S., Eriksson, M., Vitols, S., Einarsson, K., Berglund, L., Angelin, B. et al. Influence of age on the metabolism of plasma low density lipoproteins in healthy males. *J Clin Invest* 1991; 87: 591–596.
158. Ferrara A, Barrett-Connor E, Shan J. Total, LDL, and HDL cholesterol decrease with age in older men and women. The Rancho Bernardo Study 1984–1994. *Circulation* 1997; 96(1): 37–43.
159. Kreisberg RA, Kasim S. Cholesterol metabolism and aging. *Am J Med*. 1987; 82(1B): 54–60.
160. Gillum RF, Taylor HL, Brozek J, Anderson J, Blackburn H. Blood lipids in young men followed 32 years. *J Chronic Dis*. 1982; 35(8): 635–641.
161. Hershcopf RJ, Elahi D, Andres R, Baldwin HL, Raizes GS, Schocken DD, Tobin JD. Longitudinal changes in serum cholesterol in man: an epidemiologic search for an etiology. *J Chronic Dis*. 1982; 35: 101–114.
162. McEvoy JW, Whelton Seamus P, Blumenthal RS. 38 – Dyslipidemia. Bakris GL, Sorrentino MJ, sudarytojai. *Hypertension: A Companion to Braunwald’s Heart Disease (Third Edition)*. Elsevier; 2018, p. 353–360. Prieiga internete: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978032342973300038X>>.

163. Tall AR, Yvan-Charvet L. Cholesterol, inflammation and innate immunity. *Nat Rev Immunol.* 2015; 15(2): 104–116.
164. Sniderman AD, Islam S, McQueen M, Pencina M, Furberg CD, Thanassoulis G, et al. Age and Cardiovascular Risk Attributable to Apolipoprotein B, Low-Density Lipoprotein Cholesterol or Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol. *J Am Heart Assoc.* 2016; 5(10).
 Prieiga internete:
[<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5121475/>](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5121475/).
165. Imes CC, Austin MA. Low-density lipoprotein cholesterol, apolipoprotein B, and risk of coronary heart disease: from familial hyperlipidemia to genomics. *Biol Res Nurs.* 2013; 15(3): 292–308.
166. McPherson RA, Pincus MR. *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods E-Book.* Elsevier Health Sciences; 2011. 1769 p.
167. Darabi M, Guillas-Baudouin I, Le Goff W, Chapman MJ, Kontush A. Therapeutic applications of reconstituted HDL: When structure meets function. *Pharmacol Ther.* 2016; 157: 28–42.
168. van Capelleveen JC, Bochem AE, Boekholdt SM, Mora S, Hoogeveen RC, Ballantyne CM, et al. Association of High-Density Lipoprotein-Cholesterol Versus Apolipoprotein A-I With Risk of Coronary Heart Disease: The European Prospective Investigation Into Cancer-Norfolk Prospective Population Study, the Atherosclerosis Risk in Communities Study, and the Women's Health Study. *J Am Heart Assoc.* 2017; 6(8).
169. Riwanto M, Landmesser U. High density lipoproteins and endothelial functions: mechanistic insights and alterations in cardiovascular disease. *J Lipid Res.* 2013; 54(12): 3227–3243.
170. Maïga SF, Kalopissis A-D, Chabert M. Apolipoprotein A-II is a key regulatory factor of HDL metabolism as appears from studies with transgenic animals and clinical outcomes. *Biochimie* 2014; 96: 56–66.
171. Melchior JT, Street SE, Andraski AB, Furtado JD, Sacks FM, Shute RL, et al. Apolipoprotein A-II alters the proteome of human lipoproteins and enhances cholesterol efflux from ABCA1. *J Lipid Res.* 2017; 58(7): 1374–1385.
172. Zhu YM, Verma S, Fung M, McQueen MJ, Anderson TJ, Lonn EM. Association of Apolipoproteins B and A-I With Markers

- of Vascular Health or Cardiovascular Events. *Can J Cardiol.* 2017; 33(10): 1305–1311.
173. Kim S, Oh D, Jung KS, Lee JE, Kim H, Kim HJ, et al. The association between the apolipoprotein B/A-I ratio and coronary calcification may differ depending on kidney function in a healthy population. *PLOS ONE.* 2017; 12(9): e0185522.
174. Qian LJ, Gao Y, Zhang YM, Chu M, Yao J, Xu D. Therapeutic efficacy and safety of PCSK9-monoclonal antibodies on familial hypercholesterolemia and statin-intolerant patients: A meta-analysis of 15 randomized controlled trials. *Sci Rep.* 2017; 7. Prieiga internete: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5428249/>>.
175. Walldius G. The apoB/apoA-I Ratio is a Strong Predictor of Cardiovascular Risk. *Lipoproteins – Role in Health and Diseases.* Prieiga internete: <<http://www.intechopen.com/books/lipoproteins-role-in-health-and-diseases/the-apob-apoa-i-ratio-is-a-strong-predictor-of-cardiovascular-risk>>.
176. Dallmeier D, Koenig W. Strategies for vascular disease prevention: the role of lipids and related markers including apolipoproteins, low-density lipoproteins (LDL)-particle size, high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA₂) and lipoprotein (a) (Lp(a)). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2014; 28(3): 281–294.
177. Subedi BH, Joshi PH, Jones SR, Martin SS, Blaha MJ, Michos ED. Current guidelines for high-density lipoprotein cholesterol in therapy and future directions. *Vasc Health Risk Manag.* 2014; 10: 205–216.
178. Mora S, Glynn RJ, Boekholdt SM, Nordestgaard BG, Kastelein JJP, Ridker PM. On-treatment non-high-density lipoprotein cholesterol, apolipoprotein B, triglycerides, and lipid ratios in relation to residual vascular risk after treatment with potent statin therapy: JUPITER (justification for the use of statins in prevention: an intervention trial evaluating rosuvastatin). *J Am Coll Cardiol.* 2012; 59(17): 1521–1528.
179. Liu CC, Liu CC, Kanekiyo T, Xu H, Bu G. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy. *Nature Reviews. Neurology* 2013; 9(2): 106–118.

180. Yamauchi K. [Electrophoretic Analysis of Serum Lipoproteins: Its Usefulness and Problems]. *Rinsho Byori*. 2014; 62(11): 1079–1087.
181. Chapman MJ, Sposito AC. Hypertension and dyslipidaemia in obesity and insulin resistance: pathophysiology, impact on atherosclerotic disease and pharmacotherapy. *Pharmacol Ther*. 2008; 117(3): 354–373.
182. Wong ND, Lopez V, Tang S, Williams GR. Prevalence, treatment, and control of combined hypertension and hypercholesterolemia in the United States. *Am J Cardiol*. 2006; 98(2): 204–208.
183. Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham study. *Am J Hypertens* 2000; 13: 3S–10S.
184. Borghi C, Dormi A, Veronesi M, Sangiorgi Z, Gaddi A. Association between different lipid-lowering treatment strategies and blood pressure control in the Brisighella Heart Study. *Am Heart J*. 2004; 148(2): 285–92.
185. Association Between Cigarette Smoking and Metabolic Syndrome | Diabetes Care. Prieiga internete: <<http://care.diabetesjournals.org/content/29/2/482.2>>.
186. Tan XJ, Jiao GP, Ren YJ, Gao XR, Ding Y, Wang XR, et al. Relationship between smoking and dyslipidemia in western Chinese elderly males. *J Clin Lab Anal*. 2008; 22(3): 159–63.
187. Lee MH, Ahn SV, Hur NW, Choi DP, Kim HC, Suh II. Gender differences in the association between smoking and dyslipidemia: 2005 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Clin Chim Acta* 2011; 412(17–18): 1600–1605.
188. Association between cigarette smoking and dyslipidemia – ScienceDirect. Prieiga internete: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923253213000306>>.
189. Mouhamed HD, Ezzaher A, Ne ati F, Gaha L, Douki W, Najjar MF. Association between cigarette smoking and dyslipidemia. *IBS*, 2013; 28(4): 195–200.
190. Schuitemaker GE, Dinant GJ, van der Pol GA, van Wersch JW. Relationship between smoking habits and low-density lipoprotein-cholesterol, high-density lipoprotein-cholesterol, and

- triglycerides in a hypercholesterolemic adult cohort, in relation to gender and age. *Clin Exp Med* 2002; 2: 83–88.
191. Kuzuya M, Ando R, Iguchi A, Shimokata H. Effect of smoking habit on age-related changes in serum lipids: a cross-sectional and longitudinal analysis in a large Japanese cohort. *Atherosclerosis* 2006; 185: 183–190.
192. Nahar N, Dubey S, Joshi A, Phadnis S, Sharma VK. Association of anthropometric indices of obesity with diabetes, hypertension and dyslipidemia: a study from central India. *Indian Journal of Medical Specialities* 2012; 3(1): 6–11.
193. Paccaud F, Schlüter-Fasmeyer V, Wietlisbach V, Bovet P. Dyslipidemia and abdominal obesity: an assessment in three general populations. *J Clin Epidemiol.*, 2000; 53(4): 393–400.
194. Onat A, Ayhan E, Hergenç G, Can G, Barlan MM. Smoking inhibits visceral fat accumulation in Turkish women: relation of visceral fat and body fat mass to atherogenic dyslipidemia, inflammatory markers, insulin resistance, and blood pressure. *Metab Clin Exp.* 2009; 58(7): 963–970.
195. Nguyen NT, Magno CP, Lane KT, Hinojosa MW, Lane JS. Association of hypertension, diabetes, dyslipidemia, and metabolic syndrome with obesity: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2004. *J Am Coll Surg.* 2008; 207(6): 928–934.
196. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet.* 2010; 375(9733): 2215–2222.
197. Laakso M. Cardiovascular disease in type 2 diabetes: challenge for treatment and prevention. *J Intern Med* 2001; 249: 225–235.
198. Wu L, Parhofer KG. Diabetic dyslipidemia. *Metab Clin Exp.* 2014; 63(12): 1469–1479.
199. Taskinen MR, Boren J. New Insights into the Pathophysiology of Dyslipidemia in Type 2 Diabetes. *Atherosclerosis* 2015; 239(2): 483–495.
200. Qi Q, Liang L, Doria A, Hu FB, Qi L. Genetic predisposition to dyslipidemia and type 2 diabetes risk in two prospective cohorts. *Diabetes* 2012; 61(3): 745–752.
201. Lim S, Park YM, Sakuma I, Koh KK. How to control residual

- cardiovascular risk despite statin treatment: focusing on HDL-cholesterol. *Int J Cardiol.* 2013; 166(1): 8–14.
202. Goldberg IJ. Clinical review 124: Diabetic dyslipidemia: causes and consequences. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86(3): 965–971.
203. Huri HZ. Dyslipidemia and Type 2 Diabetes Mellitus: Implications and Role of Antiplatelet Agents in Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Diabetes Mellitus.* 15.
204. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care.* 2001; 24: 683–689.
205. Lakka H-M, Laaksonen DE, Lakka TA et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288: 2709–2716.
206. Shen Z, Munker S, Wang C, Xu L, Ye H, Chen H, et al. Association between alcohol intake, overweight, and serum lipid levels and the risk analysis associated with the development of dyslipidemia. *J Clin Lipidol.* 2014; 8(3): 273–278.
207. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Mutations causative of familial hypercholesterolaemia: screening of 98 098 individuals from the Copenhagen General Population Study estimated a prevalence of 1 in 217. *Eur Heart J* 2016; 37: 1384–1394.
208. World Health Organisation. Familial hypercholesterolaemia (FH): report of a second WHO consultation. Geneva: World Health Organization, 1999.
209. Parhofer KG, Watts GF. Essentials of Familial Hypercholesterolemia. London, Springer Healthcare, 2014. Print.
210. Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, et al; National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. Familial hypercholesterolemias: prevalence, genetics, diagnosis and screening recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2011; 5: S9–17.
211. American Academy of Pediatrics. 2014 Recommendations for Pediatric Preventive Health Care. American Academy of Pediatrics Web site. Prieiga internete: <<http://pediatrics.aappublications.org/content/133/3/568.full.pdf+html>>. Accessed May 2, 2015.
212. Repas T, Tanner J. Preventing Early Cardiovascular Death in

- Patients With Familial Hypercholesterolemia. *JAOA*, 2014; 114(2): 99–108.
213. Santos RD, gidding SS, Hegele RA, et al. Defining severe familial hypercholesterolaemia and the implications for clinical management: a consensus statement from the International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel. *Lancet.*, 2016 Oct; 4(10): 850–861.
214. Alluri K, Joshi PH, Henry TS, Blumenthal RS, Nasir K, Blaha MJ. Scoring of coronary artery calcium scans: History, assumptions, current limitations, and future directions. *Atherosclerosis* 2015 Mar 1; 239(1): 109–117.
215. Carvalho MSL de, Gonçalves P de A, Garcia-Garcia HM, Sousa PJ de, Dores H, Ferreira A, et al. Prevalence and predictors of coronary artery disease in patients with a calcium score of zero. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2013 Dec 1; 29(8): 1839–1846.
216. McEvoy JW, Blaha MJ, Defilippis AP, Budoff MJ, Nasir K, Blumenthal RS, et al. Coronary artery calcium progression: an important clinical measurement? A review of published reports. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Nov 9; 56(20): 1613–1622.
217. Musunuru K, Orho-Melander M, Caulfield MP, et al. Ion mobility analysis of lipoprotein subfractions identifies three independent axes of cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009; 29(11): 1975–1980.
218. Rader DJ, Hobbs HH. Disorders of Lipoprotein Metabolism. In: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J, editors. *Harrisons Princ. Intern. Med.* 19e, New York, NY: McGraw-Hill Education; 2015.
219. Ames PRJ, Longo UG, Denaro V, Maffulli N. Achilles tendon problems: not just an orthopaedic issue. *Disabil Rehabil* 2008; 30: 1646–1650.
220. Tsouli SG, Kiortsis DN, Argyropoulou MI, Mikhailidis DP, Elisaf MS. Pathogenesis, detection and treatment of Achilles tendon xanthomas. *Eur J Clin Invest* 2005; 35: 236–244.
221. Csonka C, Baranyai T, Tiszlavicz L, Fébel H, Szűcs G, Varga ZV, et al. Isolated hypercholesterolemia leads to steatosis in the liver without affecting the pancreas. *Lipids Health Dis* 2017; 16. doi:10.1186/s12944-017-0537-z.

222. Descamps OS, Leysen X, Van Leuven F, Heller FR. The use of Achilles tendon ultrasonography for the diagnosis of familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2001; 157: 514–518.
223. Beeharry D. Familial hypercholesterolaemia commonly presents with Achilles tenosynovitis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 312–315. doi:10.1136/ard.2005.040766.
224. Zak A, Zeman M, Slaby A, Vecka M. Xanthomas: clinical and pathophysiological relations. *Biomed Pap* 2014. doi:10.5507/bp.2014.016.
225. Libby P. The vascular biology of atherosclerosis. *Heart Dis Textb Cardiovasc Med* 2001; 1: 995–1009.
226. Tall AR, Small DM, Lees RS. Interaction of collagen with the lipids of tendon xanthomata. *J Clin Invest* 1978; 62: 836–846. doi:10.1172/JCI109196.
227. Artieda M, Cenarro A, Junquera C, Lasiera P, Martínez-Lorenzo MJ, Pocoví M, et al. Tendon xanthomas in familial hypercholesterolemia are associated with a differential inflammatory response of macrophages to oxidized LDL. *FEBS Lett* 2005; 579: 4503–4512. doi:10.1016/j.febslet.2005.06.087.
228. Oosterveer DM, Versmissen J, Yazdanpanah M, Defesche JC, Kastelein JJP, Sijbrands EJG. The risk of tendon xanthomas in familial hypercholesterolaemia is influenced by variation in genes of the reverse cholesterol transport pathway and the low-density lipoprotein oxidation pathway. *Eur Heart J* 2010; 31: 1007–1012. doi:10.1093/eurheartj/ehp538.
229. Oosterveer DM, Versmissen J, Yazdanpanah M, Hamza TH, Sijbrands EJG. Differences in characteristics and risk of cardiovascular disease in familial hypercholesterolemia patients with and without tendon xanthomas: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2009; 207: 311–317. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2009.04.009.
230. Civeira F. Tendon Xanthomas in Familial Hypercholesterolemia Are Associated With Cardiovascular Risk Independently of the Low-Density Lipoprotein Receptor Gene Mutation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 1960–1965. doi:10.1161/01.ATV.0000177811.14176.2b.
231. Jarauta E, Junyent M, Gilabert R, Plana N, Mateo-Gallego R, de Groot E, et al. Sonographic evaluation of Achilles tendons and carotid atherosclerosis in familial hypercholesterolemia.

- Atherosclerosis 2009; 204: 345–347.
doi:10.1016/j.atherosclerosis.2008.09.040.
232. De bruin TW, Georgieva AM, Brouwers MC, Heitink MV, Van der kallen CJ, Van greevenbroek MM. Radiological evidence of nonalcoholic fatty liver disease in familial combined hyperlipidemia. *Am J Med.* 2004; 116(12): 847–849.
233. Kim ED, Kim JS, Kim SS, et al. Association of abdominal aortic calcification with lifestyle and risk factors of cardiovascular disease. *Korean J Fam Med.* 2013; 34(3): 213–220.
234. Allison MA, Criqui MH, Wright CM. Patterns and risk factors for systemic calcified atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004; 24: 331–336.
235. Kim EJ, Kim BH, Seo HS, et al. Cholesterol-induced non-alcoholic fatty liver disease and atherosclerosis aggravated by systemic inflammation. *PLoS ONE.* 2014; 9(6): e97841.
236. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, Bianchi G, Bugianesi E, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am. J. Med* 1999; 107: 450–455.
237. Wobser H, Dorn C, Weiss TS, Amann A, Bollheimer C, et al. Lipid accumulation in hepatocytes induces fibrogenic activation of hepatic stellate cells. *Cell Res* 2009; 19: 996–1005.
238. Kleemann R, Verschuren L, van Erk MJ, Nikolsky Y, Cnubben NH, et al. Atherosclerosis and liver inflammation induced by increased dietary cholesterol intake: a combined transcriptomics and metabolomics analysis. *Genome Biol* 2007; 8: R200.
239. Marchesini G, Moscatiello S, Di Domizio S, Forlani G. Obesity-associated liver disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2008; 93: S74–S80.
240. Dick TJ, Lesser IA, Leipsic JA, Mancini GB, Lear SA. The effect of obesity on the association between liver fat and carotid atherosclerosis in a multi-ethnic cohort. *Atherosclerosis* 2013; 226: 208–213.
241. Sung KC, Wild SH, Kwag HJ, Byrne CC. Fatty liver, insulin resistance, and features of metabolic syndrome: relationships with coronary artery calcium in 10,153 people. *Diabetes Care* 2012; 35: 2359–2364.
242. Csonka C, Baranyai T, Tiszlavicz L, et al. Isolated hypercholesterolemia leads to steatosis in the liver without affecting the pancreas. *Lipids Health Dis.* 2017; 16(1): 144.

243. Malik AA, Wani ML, Tak SI, Irshad I, Ul-hassan N. Association of dyslipidaemia with cholelithiasis and effect of cholecystectomy on the same. *Int J Surg*. 2011; 9(8): 641–642.
244. Shirwany NA, Zou MH. Arterial stiffness: a brief review. *Acta Pharmacol Sin*. 2010; 31(10): 1267–1276.
245. 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 Mar 30; 55(13): 1318–1327.
246. Ten Kate GJR, Bos S, Decid A, Neess LA, Kurata A, et al. Increased Aortic Valve Calcification in familial Hypercholesterolemia. *JACC*, 2015 Dec.; vol 66, Issue 24, 2687–2695.
247. Bogers RP, Bemelmans WJ, Hoogenveen RT, et al. Association of overweight with increased risk of coronary heart disease partly independent of blood pressure and cholesterol levels: a meta-analysis of 21 cohort studies including more than 300 000 persons. *Arch Intern Med*. 2007; 167(16): 1720–1728.
248. Lee CM, Huxley RR, Wildman RP, Woodward M. Indices of abdominal obesity are better discriminators of cardiovascular risk factors than BMI: a meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 2008; 61: 646–653.
249. Duren DL, Sherwood RJ, Czerwinski SA, Lee M, Choh AC, Siervogel RM, et al. Body Composition Methods: Comparisons and Interpretation. *J Diabetes Sci Technol*. 2008 Nov; 2(6): 1139–1146.
250. Marques-Vidal P, Bochud M, Mooser V, et al. Obesity markers and estimated 10-year fatal cardiovascular risk in Switzerland. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009; 19: 462–468.
251. Sun G, French CR, Martin GR, Youngusband B, Green RC, Xie YG, et al. Comparison of multifrequency bioelectrical impedance analysis with dual-energy X-ray absorptiometry for assessment of percentage body fat in a large, healthy population. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 74–78.
252. Mialich M, Sicchieri JM, Jordao A. Analysis of body composition: A critical review of the use of bioelectrical impedance analysis. *Int J Clin Nutr* 2014; 2: 1–10.
253. Kyle U, Bosaeus I, Lorenzo A, et al. Bioelectrical impedance analysis – part II: utilization in clinical practice. *Clin Nutr* 2004; 23: 1430–1453.

254. Datillo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis, *Am J Clin Nutr.* 1992; 56: 320–328.
255. John S, Schneider MP, Delles C, et al. Lipid-independent effects of statins on endothelial function and bioavailability of nitric oxide in hypercholesterolemic patients. *Am Heart J.* 2005; 149: 4–73.
256. Blum A, Shamburek R. The pleiotropic effects of statins on endothelial function, vascular inflammation, immunomodulation, and thrombogenesis. *Atherosclerosis* 2009; 203: 325–330.
257. Zhou Q, Liao JK. Statins and cardiovascular diseases: from cholesterol lowering to pleiotropy. *Curr Pharm Des.* 2009; 15(5): 467–478.
258. Kastelein JJ, Van der steeg WA, Holme I, et al. Lipids, apolipoproteins, and their ratios in relation to cardiovascular events with statin treatment. *Circulation.* 2008; 117(23): 3002–3009.
259. Ridker PM, Genest J, Boekholdt SM, et al. HDL cholesterol and residual risk of first cardiovascular events after treatment with potent statin therapy: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet.* 2010; 376(9738): 333–339.
260. Skoumas J, Liontou C, Chrysohoou C, et al. Statin therapy and risk of diabetes in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia or familial combined hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 2014 Nov; 237(1): 140–145.
261. Laucevicius A, Kasiulevicius V, Jatuzis D, et al. Lithuanian High Cardiovascular Risk (LitHiR) primary prevention programme – rationale and design. *Seminars in Cardiovascular Medicine* 2012; 18: 3.
262. Goff DC, Bertoni AG, Kramer H, et al. Dyslipidemia prevalence, treatment, and control in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA): gender, ethnicity, and coronary artery calcium. *Circulation* 2006; 113(5): 647–656.
263. Tóth PP, Potter D, Ming EE. Prevalence of lipid abnormalities in the United States: the National Health and Nutrition Examination Survey 2003–2006. *J Clin Lipidol.* 2012; 6(4): 325–330.
264. Mills EJ, Wu P, Chong G, et al. Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170,255 patients from 76 randomized trials. *QJM.* 2011; 104(2): 109–124.

265. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010; 376(9753): 1670–1681.
266. Martin SS, Blumenthal RS, Miller M. LDL cholesterol: the lower the better. *Med Clin North Am*. 2012; 96(1): 13–26.
267. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2007; 357(22): 2248–2261.
268. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2009; 360(14): 1395–1407.
269. Jameson K, Amber V, D'oca K, Mills D, Giles A, Ambegaonkar B. Impact of lipid-lowering therapy on the prevalence of dyslipidaemia in patients at high-risk of cardiovascular events in UK primary care – a retrospective database study. *Int J Clin Pract*. 2013; 67(12): 1228–1237.
270. Gitt AK, Drexel H, Feely J, et al. Persistent lipid abnormalities in statin-treated patients and predictors of LDL-cholesterol goal achievement in clinical practice in Europe and Canada. *Eur J Prev Cardiol*. 2012; 19(2): 221–230.
271. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *JAMA*. 2012; 307(12): 1302–1309.
272. González-Juanatey JR, Millán J, Alegría E, Guijarro C, Lozano JV, Vitale GC. [Prevalence and characteristics of lipid abnormalities in patients treated with statins in primary and secondary prevention in Spain. DYSIS-Spain Study]. *Rev Esp Cardiol*. 2011; 64(4): 286–294.
273. Gitt AK, Jünger C, Smolka W, Bestehorn K. Prevalence and overlap of different lipid abnormalities in statin-treated patients at high cardiovascular risk in clinical practice in Germany. *Clin Res Cardiol*. 2010; 99(11): 723–733.
274. Goodman SG, Langer A, Bastien NR, et al. Prevalence of dyslipidemia in statin-treated patients in Canada: results of the DYSlipidemia International Study (DYSIS). *Can J Cardiol*. 2010; 26(9): e330–335.
275. Da Silva PM, Cardoso SM. Persistent lipid abnormalities in

- patients treated with statins: Portuguese results of the Dyslipidemia International Study (DYSIS). *Rev Port Cardiol.* 2011; 30(1): 47–63.
276. Pastor-barriuso R, Banegas JR, Damián J, et al. Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and pulse pressure: an evaluation of their joint effect on mortality. *Ann Intern Med.* 2003; 139(9): 731–739.
277. Doll R, Peto R, Boreham J, et al. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ.* 2004; 328(7455): 1519.
278. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet.* 2005; 366(9493): 1267–1278.
279. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2016; 387(10022): 957–967.
280. Pirie K, Peto R, Reeves GK, et al. The 21st century hazards of smoking and benefits of stopping: a prospective study of one million women in the UK. *Lancet.* 2013; 381(9861): 133–141.
281. Vasan RS, Sullivan LM, Wilson PWF, et al. Relative Importance of Borderline and Elevated Levels of Coronary Heart Disease Risk Factors. *Ann Intern Med.* 2005; 142: 393–341.
282. Rinkūnienė E., Laucevičius A., Petrulionienė Ž., Badarienė J. Lietuvos didelės kardiovaskulinės rizikos pacientų atrankos ir prevencinių premonių (LitHiR) programos rezultatai: dislipidemijos paplitimas tarp vidurinio amžiaus suaugusių Lietuvos gyventojų. *Medicinos teorija ir praktika* 2012; 18(4.2): 636–642.
283. Jackson R, Lawes CM, Bennett DA, et al. Treatment with drugs to lower blood pressure and blood cholesterol based on an individual's absolute cardiovascular risk. *Lancet.* 2005; 365(9457): 434–441.
284. Rinkūnienė E., Petrulionienė Ž., Dženkevičiūtė V., et al. Tradicinių rizikos veiksnių paplitimas tarp pacientų, sergančių arterine hipertenzija. *Medicinos teorija ir praktika* 2013; T19 (Nr. 2): 124–129.
285. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Worldwide prevalence of hypertension: A systematic review. *J Hypertens.* 2004; 22: 9–11.

286. Kotseva K, Wood D, de Backer G, et al. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2009; 16(2): 121–137.
287. Poulter N. Coronary heart disease is a multifactorial disease. *Am J Hypertens.* 1999; 12(10 Pt 2): 92S-95S.
288. Zannad F, Jakobsen A, Heroys J, et al. Cardiovascular high-risk patients – treat to protect, but whom? *Medscape J Med.* 2008; 10 Suppl: S2.
289. Wu DM, Pai L, Chu NF, et al. Prevalence and clustering of cardiovascular risk factors among healthy adults in a Chinese population: the MJ Health Screening Center Study in Taiwan. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001; 25(8): 1189–1195.
290. Thomas F, Rudnichi A, Bacri AM, et al. Cardiovascular mortality in hypertensive men according to presence of associated risk factors. *Hypertension* 2001; 37(5): 1256–1261.
291. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J.* 2003; 24(11): 987–1003.
292. Vikhireva O, Pajak A, Broda G, et al. SCORE performance in Central and Eastern Europe and former Soviet Union: MONICA and HAPIEE results. *Eur Heart J.* 2014; 35(9): 571–577.
293. Bell DA, Hooper AJ, Bender R, et al. Opportunistic screening for familial hypercholesterolaemia via a community laboratory. *Ann Clin Biochem.* 2012; 49(Pt 6): 534–537.
294. Christian JB, Bourgeois N, Snipes R, Lowe KA. Prevalence of severe (500 to 2,000 mg/dl) hypertriglyceridemia in United States adults. *Am J Cardiol.* 2011; 107(6): 891–897.
295. Valdivielsoa P, Sánchez-Chaparroa MA, Calvo-Bonachob E, Cabrera-Sierra M, Sainz-Gutierrez, et al. Association of moderate and severe hypertriglyceridemia with obesity, diabetes mellitus and vascular disease in the Spanish working population: results of the ICARIA study. *Atherosclerosis* 2009; 207(2): 573–578.
296. Ford ES, Li C, Zhao G, Pearson WS, Mokdad AH. Hypertriglyceridemia and its pharmacologic treatment among US adults. *Arch Intern Med.* 2009; 169(6): 572–578.
297. Suzuki T, Katz R, Jenny NS, et al. Metabolic syndrome, inflammation, and incident heart failure in the elderly: the cardiovascular health study. *Circ Heart Fail.* 2008; 1(4): 242–248.

298. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012; 380(9841): 581–590.
299. Linsel-Nitschke P, Götz A, Erdmann J, et al. Lifelong reduction of LDL-cholesterol related to a common variant in the LDL-receptor gene decreases the risk of coronary artery disease – a Mendelian Randomisation study. *PLoS ONE*. 2008; 3(8): e2986.
300. Kotseva K, De bacquer D, De backer G, et al. Lifestyle and risk factor management in people at high risk of cardiovascular disease. A report from the European Society of Cardiology European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events (EUROASPIRE) IV cross-sectional survey in 14 European regions. *Eur J Prev Cardiol*. 2016; 23(18): 2007–2018.
301. Liu J, Zeng FF, Liu ZM, Zhang CX, Ling WH, Chen YM. Effects of blood triglycerides on cardiovascular and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of 61 prospective studies. *Lipids Health Dis*. 2013; 12: 159.
302. Langsted A, Freiberg JJ, Tybjaerg-hansen A, Schnohr P, Jensen GB, Nordestgaard BG. Nonfasting cholesterol and triglycerides and association with risk of myocardial infarction and total mortality: the Copenhagen City Heart Study with 31 years of follow-up. *J Intern Med*. 2011; 270(1): 65–75.
303. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J*. 2011; 32(11): 1345–1361.
304. Cabrera M, Sánchez-Chaparro MA, Valdivielso P, Quevedo-Aguado L, Catalina-Romero C, Fernández-Labandera C, et al. Prevalence of atherogenic dyslipidemia: association with risk factors and cardiovascular risk in Spanish working population. “ICARIA” study. *Atherosclerosis* 2014 Aug; 235(2): 562–569.
305. Plana N, Ibarretxe D, Cabré A, Ruiz E, Masana L. Prevalence of atherogenic dyslipidemia in primary care patients at moderate-very high risk of cardiovascular disease. Cardiovascular risk perception. *Clin E Investig En Arterioscler Publicacion Of Soc Espanola Arterioscler*. 2014 Dec; 26(6): 274–284.
306. Arca M, Montali A, Valiante S, Campagna F, Pigna G, Paoletti V, et al. Usefulness of atherogenic dyslipidemia for

- predicting cardiovascular risk in patients with angiographically defined coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2007 Nov 15; 100(10): 1511–1516.
307. Vega GL, Grundy SM, Barlow CE, Leonard D, Willis BL, DeFina LF, et al. Association of triglyceride-to-high density lipoprotein cholesterol ratio to cardiorespiratory fitness in men. *J Clin Lipidol.* 2016 Dec; 10(6): 1414–1422.e1.
308. Van LG, Wauters MA, De IL. The beneficial effects of modest weight loss on cardiovascular risk factors. *Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes.* 1997 Mar; 21 Suppl 1: S5-9.
309. Lazo-Porras M, Bernabe-Ortiz A, Málaga G, Gilman RH, Acuña-Villaorduña A, Cardenas-Montero D, et al. Low HDL cholesterol as a cardiovascular risk factor in rural, urban, and rural-urban migrants: PERU MIGRANT cohort study. *Atherosclerosis* 2016 Mar 1; 246(Supplement C): 36–43.
310. Bruckert E, Baccara-dinet M, Mccoy F, Chapman J. High prevalence of low HDL-cholesterol in a pan-European survey of 8545 dyslipidaemic patients. *Curr Med Res Opin.* 2005; 21(12): 1927–1934.
311. Cooney MT, Dudina A, De Bacquer D, Wilhelmsen L, Sans S, Menotti A, et al. HDL cholesterol protects against cardiovascular disease in both genders, at all ages and at all levels of risk. *Atherosclerosis* 2009 Oct; 206(2): 611–616.
312. Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Extreme high high-density lipoprotein cholesterol is paradoxically associated with high mortality in men and women: two prospective cohort studies. *Eur Heart J.* 2017; 38(32): 2478–2486.
313. Wilkins JT, Ning H, Stone NJ, et al. Coronary heart disease risks associated with high levels of HDL cholesterol. *J Am Heart Assoc.* 2014; 3(2): e000519.
314. Motazacker MM, Peter J, Treskes M, Shoulders CC, Kuivenhoven JA, Hovingh GK. Evidence of a polygenic origin of extreme high-density lipoprotein cholesterol levels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013; 33(7): 1521–1528.
315. Ballantyne CM. *Clinical Lipidology: A Companion to Braunwald's Heart Disease.* Elsevier Health Sciences; 2014.
316. Madsen CM, Varbo A, Tybjærg-Hansen A, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG. U-shaped relationship of HDL and risk of infectious disease: two prospective population-based cohort studies.

- Eur Heart J. 2018; 39(14): 1181–1190.
317. Rohatgi A, Khera A, Berry JD, et al. HDL cholesterol efflux capacity and incident cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2014; 371(25): 2383–2393.
 318. Khera AV, et al. Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis. *N Engl J Med.* 2011; 364(2): 127–135.
 319. Li XM, et al. Paradoxical association of enhanced cholesterol efflux with increased incident cardiovascular risks. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013; 33(7): 1696–1705.
 320. Qiu C, Zhao X, Zhou Q, Zhang Z. High-density lipoprotein cholesterol efflux capacity is inversely associated with cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *Lipids Health Dis.* 2017; 16(1): 212.
 321. Saleheen D, Scott R, Javad S, et al. Association of HDL cholesterol efflux capacity with incident coronary heart disease events: a prospective case-control study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015; 3(7): 507–513.
 322. Ishikawa T, Ayaori M, Uto-Kondo H, Nakajima T, Mutoh M, Ikewaki K. High-density lipoprotein cholesterol efflux capacity as a relevant predictor of atherosclerotic coronary disease. *Atherosclerosis* 2015; 242(1): 318–322.
 323. Talbot CPJ, Plat J, Ritsch A, Mensink RP. Determinants of cholesterol efflux capacity in humans. *Prog Lipid Res.* 2018; 69: 21–32.
 324. Talbot CPJ, Plat J, Joris PJ, et al. HDL cholesterol efflux capacity and cholesteryl ester transfer are associated with body mass, but are not changed by diet-induced weight loss: A randomized trial in abdominally obese men. *Atherosclerosis* 2018; 274: 23–28.
 325. Wang X, Magkos F, Mittendorfer B. Sex differences in lipid and lipoprotein metabolism: it's not just about sex hormones. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(4): 885–893.
 326. Kabakci G, Koylan N, Ilerigelen B, et al. Impact of dyslipidemia on cardiovascular risk stratification of hypertensive patients and association of lipid profile with other cardiovascular risk factors: results from the ICEBERG study. *Integr Blood Press Control.* 2008; 1: 5–13.
 327. Moore JE, Xu C, Glagov S, Zarins CK, Ku DN. Fluid wall

- shear stress measurements in a model of the human abdominal aorta: oscillatory behavior and relationship to atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1994; 110: 225–240. doi:10.1016/0021-9150(94)90207-0.
328. Libby P. The vascular biology of atherosclerosis. *Heart Dis Textb Cardiovasc Med* 2001; 1: 995–1009.
329. Libby P. The Pathogenesis, Prevention, and Treatment of Atherosclerosis. In: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J, editors. *Harrisons Princ. Intern. Med.* 19e, New York, NY: McGraw-Hill Education; 2015.
330. Descamps OS, Leysen X, Van Leuven F, Heller FR. The use of Achilles tendon ultrasonography for the diagnosis of familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2001; 157: 514–518.
331. Civeira F. Tendon Xanthomas in Familial Hypercholesterolemia Are Associated With Cardiovascular Risk Independently of the Low-Density Lipoprotein Receptor Gene Mutation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 1960–1965. doi:10.1161/01.ATV.0000177811.14176.2b.
332. Mangili LC, Miname MH, Silva PRS, Bittencourt MS, Rocha VZ, Mangili OC, et al. Achilles tendon xanthomas are associated with the presence and burden of subclinical coronary atherosclerosis in heterozygous familial hypercholesterolemia: A pilot study. *Atherosclerosis* 2017; 263: 393–397. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2017.04.025.
333. Neil HAW, Huxley RR, Hawkins MM, Durrington PN, Betteridge DJ, Humphries SE. Comparison of the risk of fatal coronary heart disease in treated xanthomatous and non-xanthomatous heterozygous familial hypercholesterolaemia: a prospective registry study. *Atherosclerosis* n.d.; 170: 73–78. doi:10.1016/S0021-9150(03)00233-8.
334. Junyent M. The Use of Achilles Tendon Sonography to Distinguish Familial Hypercholesterolemia from Other Genetic Dyslipidemias. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 2203–2208. doi:10.1161/01.ATV.0000183888.48105.d1.
335. Stefanutti C, Julius U, Watts GF, Harada-Shiba M, Cossu M, Schettler VJ, et al. Toward an international consensus – Integrating lipoprotein apheresis and new lipid-lowering drugs. *J Clin Lipidol* 2017; 11: 858–871.e3. doi:10.1016/j.jacl.2017.04.114.
336. Raal FJ, Santos RD. Homozygous familial

- hypercholesterolemia: Current perspectives on diagnosis and treatment. *Atherosclerosis* 2012; 223: 262–268. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2012.02.019.
337. Michikura M, Ogura M, Yamamoto M, Sekimoto M, Fuke C, Hori M, et al. Achilles Tendon Ultrasonography for Diagnosis of Familial Hypercholesterolemia Among Japanese Subjects. *Circ J* 2017; 81: 1879–1885. doi:10.1253/circj.CJ-17-0041.
338. Zak A, Zeman M, Slaby A, Vecka M. Xanthomas: clinical and pathophysiological relations. *Biomed Pap* 2014. doi:10.5507/bp.2014.016.
339. Yoshio W, Takashi I, Masashi S, Yoshio T, Masao K, Mamoru A, et al. Preventive effect of pravastatin sodium, a potent inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase, on coronary atherosclerosis and xanthoma in WHHL rabbits. *Biochim Biophys Acta BBA - Lipids Lipid Metab* 1988; 960: 294–302. doi:10.1016/0005-2760(88)90037-9.
340. Yamamoto A, Hara H, Takaichi S, Wakasugi J-I, Tomikawa M. Effect of probucol on macrophages, leading to regression of xanthomas and atheromatous vascular lesions. *Second Int Conf Hypercholesterolemia – Examining New Data Probucol Decade Use* 1988; 62: B31–6. doi:10.1016/S0002-9149(88)80048-1.
341. Tsouli SG, Kiortsis DN, Argyropoulou MI, Mikhailidis DP, Elisaf MS. Pathogenesis, detection and treatment of Achilles tendon xanthomas. *Eur J Clin Invest* 2005; 35: 236–244.
342. Koopal C, Visseren FLJ, Marais AD, Westerink J, Spiering W. Tendon xanthomas: Not always familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2016; 10: 1262–1265. doi:10.1016/j.jacl.2016.05.005.
343. Ren L, Cai J, Liang J, Li W, Sun Z. Impact of Cardiovascular Risk Factors on Carotid Intima-Media Thickness and Degree of Severity: A Cross-Sectional Study. *PLoS ONE*. 2015; 10(12): e0144182.
344. Baroncini LAV, De Castro Sylvestre L, Filho RP. Carotid intima-media thickness and carotid plaque represent different adaptive responses to traditional cardiovascular risk factors. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2015; 9: 48–51.
345. Paramsothy P, Knopp RH, Bertoni AG, et al. Association of combinations of lipid parameters with carotid intima-media thickness and coronary artery calcium in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56(13): 1034–1041.

346. Doulas M, Papademetriou V, Athyros V, Karagiannis A. Arterial Stiffness and Emerging Biomarkers: Still a Long Journey to Go. *Angiology* 2015; 66(10): 901–903.
347. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Aortic stiffness for cardiovascular risk prediction: just measure it, just do it. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63(7): 647–649.
348. Ter Avest E, Holewijn S, Bredie SJ, Van Tits LJ, Stalenhoef AF, De Graaf J. Pulse wave velocity in familial combined hyperlipidemia. *Am J Hypertens*. 2007; 20(3): 263–269.
349. Tada H, Kawashiri MA, Nohara A, Inazu A, Mabuchi H, Yamagishi M. Assessment of arterial stiffness in patients with familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2018; 12(2): 397–402.e2.
350. Wilson PWF, D’Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories. *Circulation* 1998 May 1; 97(18): 1837.
351. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, Bild DE, Burke G, Folsom AR, et al. Coronary Calcium as a Predictor of Coronary Events in Four Racial or Ethnic Groups. *N Engl J Med*. 2008 Mar 27; 358(13): 1336–1345.
352. Elias-Smale SE, Proença RV, Koller MT, Kavousi M, van Rooij FJA, Hunink MG, et al. Coronary Calcium Score Improves Classification of Coronary Heart Disease Risk in the Elderly: The Rotterdam Study. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Oct 19; 56(17): 1407–1414.
353. Alluri K, Joshi PH, Henry TS, Blumenthal RS, Nasir K, Blaha MJ. Scoring of coronary artery calcium scans: History, assumptions, current limitations, and future directions. *Atherosclerosis*. 2015 Mar 1; 239(1): 109–117.
354. Nakahara T, Dweck MR, Narula N, Pisapia D, Narula J, Strauss HW. Coronary Artery Calcification. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017 May; 10(5): 582–93.
355. Shaw LJ, Raggi P, Berman DS, Callister TQ. Coronary artery calcium as a measure of biologic age. *Atherosclerosis* 2006 Sep 1; 188(1): 112–119.
356. Carvalho MSL de, Gonçalves P de A, Garcia-Garcia HM, Sousa PJ de, Dores H, Ferreira A, et al. Prevalence and predictors of coronary artery disease in patients with a calcium score of zero. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2013 Dec 1; 29(8): 1839–1846.

357. Puri R, Nicholls SJ, Shao M, Kataoka Y, Uno K, Kapadia SR, et al. Impact of statins on serial coronary calcification during atheroma progression and regression. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Apr 7; 65(13): 1273–1282.
358. Pletcher MJ, Pignone M, Earnshaw S, McDade C, Phillips KA, Auer R, et al. Using the Coronary Artery Calcium Score to Guide Statin Therapy. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2014 Mar; 7(2): 276–284.
359. Otsuka F, Sakakura K, Yahagi K, Joner M, Virmani R. Has Our Understanding of Calcification in Human Coronary Atherosclerosis Progressed? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014 Apr; 34(4): 724–736.
360. Saleheen D, Haycock PC, Zhao W, Rasheed A, Taleb A, Imran A, et al. Apolipoprotein(a) isoform size, lipoprotein(a) concentration, and coronary artery disease: a mendelian randomisation analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017 Jul; 5(7): 524–533.
361. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Nordestgaard BG. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. *JAMA*. 2009 Jun 10; 301(22): 2331–2339.
362. Jiang Y, Guo K, Chen M, Bao J, Shen C, Li Y. Serum Lipoprotein(a) Positively Correlates with Coronary Artery Calcification in Low-Risk Chinese Han Patients: A Study from a Single Center. *PLoS ONE*. 2013 Aug 12.
363. Cho JH, Lee DY, Lee ES, Kim J, Park SE, Park C-Y, et al. Increased risk of coronary artery calcification progression in subjects with high baseline Lp(a) levels: The Kangbuk Samsung Health Study. *Int J Cardiol*. 2016 Nov 1; 222: 233–237.
364. Zaid M, Ameer F, Munir R, et al. Anthropometric and metabolic indices in assessment of type and severity of dyslipidemia. *J Physiol Anthropol*. 2017; 36(1): 19.
365. Statistical Office of the European Communities. European Health Interview Survey. Almost 1 adult in 6 in the EU is considered obese. Luxembourg: EUROSTAT; 2016. Prieiga internete: <<http://ec.europa.eu/eurostat/documents/2995521/7700898/3-20102016-BP-EN.pdf/c26b037b-d5f3-4c05-89c1-00bf0b98d646>>.
366. World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert

- Committee. World Health Organ Tech Rep 1995; Ser 854: 1–452.
367. Kennedy RL, Chokkalingham K et Srinivasan R. Obesity in elderly: who should we be treating, and why, and how? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004; 7(1): 3–9.
368. Goonasegaran AR, Nabila FN, Shuhada NS. Comparison of the effectiveness of body mass index and body fat percentage in defining body composition. *Singapore Med J.* 2012; 53(6): 403–408.
369. Marques-Vidal P, Bochud M, Mooser V, et al. Obesity markers and estimated 10-year fatal cardiovascular risk in Switzerland. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009; 19: 462–468.
370. Bosy-Westphal A, Geisler C, Onur S, et al. Value of body fat mass vs anthropometric obesity indices in the assessment of metabolic risk factors. *Int J Obes (Lond).* 2006; 30(3): 475–483.
371. Boutari C, Mantzoros CS. Decreasing Lean Body Mass with Age: Challenges and Opportunities for Novel Therapies. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2017; 32(4): 422–425.
372. Janssen I, Heymsfield SB, Baumgartner RN, Ross R. Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis. *J Appl Physiol.* 2000; 89(2): 465–471.
373. Srikanthan P, Horwich TB, Tseng CH. Relation of Muscle Mass and Fat Mass to Cardiovascular Disease Mortality. *Am J Cardiol.* 2016; 117(8): 1355–1360.
374. Srikanthan P, Karlamangla AS. Muscle mass index as a predictor of longevity in older adults. *Am J Med.* 2014; 127(6): 547–553.
375. Cvetko D, Drenjacevic I, Nesic N, et al. Possibilities of use bioelectrical impedance analysis as measuring technique in prevention of osteoporosis. *Periodicum Biologorum* 2014, 116.
376. Mandal CC. High Cholesterol Deteriorates Bone Health: New Insights into Molecular Mechanisms. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2015; 6: 165.
377. Amani R. Comparison between bioelectrical impedance analysis and body mass index methods in determination of obesity prevalence in Ahvazi women. *Eur J Clin Nutr.* 2007; 61(4): 478–482.
378. Heitmann BL, Frederiksen P, Lissner L. Hip circumference and cardiovascular morbidity and mortality in men and women. *Obes Res.* 2004; 12(3): 482–487.
379. Myint PK, Kwok CS, Luben RN, Wareham NJ, Khaw KT.

- Body fat percentage, body mass index and waist-to-hip ratio as predictors of mortality and cardiovascular disease. *Heart*. 2014; 100(20): 1613–1619.
380. Sehested TSG, Hansen TW, Olsen MH, et al. Measures of overweight and obesity and risk of cardiovascular disease: a population-based study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010; 17: 486–490.
381. Gelber RP, Gaziano JM, Orav J, et al. Measures of obesity and cardiovascular risk among men and women. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 605–615.
382. Hu D, Hannah J, Gray RS et al: Effects of obesity and body fat distribution on lipids and lipoproteins in nondiabetic American Indians: The Strong Heart Study. *Obes Res*, 2000; 8: 411–421.
383. Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2007; 116: 39–48.
384. Oda E. LDL cholesterol was more strongly associated with percent body fat than body mass index and waist circumference in a health screening population. *Obes Res Clin Pract*. 2017.
385. Damgaard D, Larsen ML, Nissen PH, et al. The relationship of molecular genetic to clinical diagnosis of familial hypercholesterolemia in a Danish population. *Atherosclerosis* 2005; 180(1): 155–160.
386. Troeung L, Arnold-Reed D, Chan She Ping-Delfos W, et al. A new electronic screening tool for identifying risk of familial hypercholesterolaemia in general practice. *Heart*. 2016; 102(11): 855–861.
387. Pears R, Griffin M, Futema M, Humphries SE. Improving the cost-effectiveness equation of cascade testing for familial hypercholesterolaemia. *Curr Opin Lipidol*. 2015; 26(3): 162–168.
388. Leigh SE, Foster AH, Whittall RA, Hubbart CS, Humphries SE. Update and analysis of the University College London low density lipoprotein receptor familial hypercholesterolemia database. *Ann Hum Genet*. 2008; 72(Pt 4): 485–498.
389. Kovaitė M., Petrulionienė Ž., Ryliškytė L., Badarienė J., Čypienė A., Dženkevičiūtė V., Laucevičius A. Arterijų sienelės rodiklių ryšys su širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksniais bei širdies ir kraujagyslių ligų rizika remiantis SCORE vertinimo

- sistema. *Medicina* 2007; 43(7): 529–541.
390. Scuteri A, Cunha PG, Rosei EA, et al. Arterial stiffness and influences of the metabolic syndrome: a cross-countries study. *Atherosclerosis* 2014; 233(2): 654–660.
391. Dobrovolskij V., Stukas R. Lietuvos gyventojų mitybos įpročiai 2013 metais. *Sveikatos mokslai* 2013; 23(4): 34–41.
392. Laucevičius A, Ryliškytė L, Balsytė J, et al. Association of cardio-ankle vascular index with cardiovascular risk factors and cardiovascular events in metabolic syndrome patients. *Medicina* 2015; 51(3): 152–158.
393. Anand SS, Hawkes C, De souza RJ, et al. Food Consumption and its Impact on Cardiovascular Disease: Importance of Solutions Focused on the Globalized Food System: A Report From the Workshop Convened by the World Heart Federation. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 66(14): 1590–1614.
394. Rumawas ME, Meigs JB, Dwyer JT, Mckeown NM, Jacques PF. Mediterranean-style dietary pattern, reduced risk of metabolic syndrome traits, and incidence in the Framingham Offspring Cohort. *Am J Clin Nutr.* 2009; 90(6): 1608–1614.
395. Spence JD, Jenkins DJ, Davignon J. Dietary cholesterol and egg yolks: not for patients at risk of vascular disease. *Can J Cardiol.* 2010; 26(9): e336-9.
396. Ganjali S, Momtazi AA, Banach M, Kovanen PT, Stein EA, Sahebkar A. HDL abnormalities in familial hypercholesterolemia: Focus on biological functions. *Prog Lipid Res.* 2017; 67: 16–26.
397. Banach M, Aronow WS, Serban MC, Rysz J, Voroneanu L, Covic A. Lipids, blood pressure and kidney update, *Lipids Health Dis.* 2015; 14: 167.
398. Hutchins PM, Heinecke JW. Cholesterol efflux capacity, macrophage reverse cholesterol transport and cardioprotective HDL, *Curr. Opin. Lipidol.* 2015; 26(5): 388–393.

PRIEDAI

1 priedas



VILNIAUS UNIVERSITETO MEDICINOS FAKULTETAS
Viešoji įstaiga, Universiteto g. 3, LT-01513 Vilnius, tel. (8 5) 268 7001, faks. (8 5) 272 8646, el. p. infor@cr.vu.lt.
Duomenys kaupiami ir saugomi Juridinių asmenų registre, kodas 211950810.
Fakulteto duomenys: M.K. Čiurlionio g. 21/27, LT-03101 Vilnius, tel. (8 5) 239 8701, (8 5) 239 7800, faks. (8 5) 239 8705,
el. p. mf@mf.vu.lt
VILNIAUS REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS
M.K. Čiurlionio g. 21/27, LT-03101 Vilnius, tel. (8 5) 268 6998, el. p. rbtek@mf.vu.lt

LEIDIMAS

ATLIKTI BIOMEDICININĮ TYRIMĄ

2015-12-08 Nr.158200-15-816-329

Tyrimo pavadinimas:

Dislipidemijų įvertinimo ir modifikavimo įtaka širdies ir kraujagyslių ligų etiopatogenezei bei prevencijai ir sąsajos su kitais aterosklerozę skatinančiais rizikos veiksniais

Protokolo Nr.:

FCH-1

Versija:

2.0

Data:

2015-11-20

Asmens informavimo ir informuoto asmens sutikimo forma:

Kontrolinei grupei

Versija:

2.0

Data:

2015-11-20

Asmens informavimo ir informuoto asmens sutikimo forma:

Tiriamiesiems

Versija:

2.0

Data:

2015-11-20

Pagrindiniai tyrėjai:

Žaneta Petrulionienė

Įstaigos pavadinimas:

Vilniaus universitetas Medicinos fakultetas

Adresas:

M. K. Čiurlionio g. 21, Vilnius

Įstaigos pavadinimas:

VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikos

Adresas:

Santariškių g. 2, Vilnius

Leidimas galioja iki:

2018-10-31

Leidimas išduotas Vilniaus regioninio biomedicininio tyrimų etikos komiteto posėdžio (protokolas Nr. 158200-2015/12), vykusio 2015 m. gruodžio mėn. 08 d., sprendimu.

Vilniaus regioninio biomedicininio tyrimų etikos komiteto ekspertų grupės nariai			
Nr.	Vardas, pavardė	veiklos sritis	dalyvavo posėdyje
1	doc. dr. Laimutė Jakavonytė	filosofija	ne
2	prof.dr. Jolanta Dadonienė	epidemiologija, medicina	taip
3	doc.dr. Jaunius Gumbis	teisė	ne
4	Genovaitė Bulzytė	slauga	taip
5	prof.dr. Augustina Jankauskienė	medicina	taip
6	dr. Laura Malinauskienė	medicina	taip
7	Eglė Zubienė	psichologija	taip
8	prof. Saulius Vosylius	medicina	taip
9	Ugnė Sakūnienė	pacientų teisės	ne

Pirmininkė



Laura Malinauskienė

2 priedas



VALSTYBINĖ DUOMENŲ APSAUGOS INSPEKCIJA

VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės
Santariškių klinikoms
Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius

(reg. laišku ir el. p. greta.burneikaite@santa.lt)

SPRENDIMAS DĖL LEIDIMO VŠĮ VILNIAUS UNIVERSITETO LIGONININĖS SANTARIŠKIŲ KLINIKOMS ATLIKTI ASMENS DUOMENŲ TVARKYMO VEIKSMUS

2016 m. sausio 8 d. Nr. 2R- *AB* (2.6-1.)
Vilnius

Valstybinė duomenų apsaugos inspekcija, išnagrinėjusi VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų 2015-12-30 raštu Nr. SR-7583 pateiktą pranešimą dėl išankstinės patikros Nr. SR-7583 (toliau – Pranešimas) dėl asmens duomenų tvarkymo mokslinio medicininio tyrimo tikslu (Inspekcijoje gauta 2015-12-31, reg. Nr. 1R-8909),

n u s t a t ė.

kad Pranešime nurodyti asmens duomenų tvarkymo veiksmai atitinka Lietuvos Respublikos asmens duomenų teisinės apsaugos įstatyme nustatytus asmens duomenų tvarkymo ir duomenų subjektų teisių įgyvendinimo reikalavimus, bei numatytos tinkamos organizacinės ir techninės duomenų saugumo priemonės.

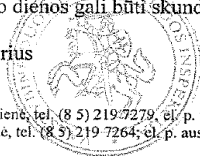
Valstybinė duomenų apsaugos inspekcija, vadovaudamasi Lietuvos Respublikos asmens duomenų teisinės apsaugos įstatymo 33 straipsniu, Valstybinės duomenų apsaugos inspekcijos direktoriaus 2006 m. vasario 2 d. įsakymu Nr. 1T-6 patvirtintų Išankstinės patikros atlikimo taisyklių 11 ir 18.1 punktais,

n u s p r e n d ž i a

VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikoms išduoti leidimą atlikti Pranešime nurodytų asmens duomenų apie sveikatą tvarkymo mokslinio medicininio tyrimo „Dislipidemijų įvertinimo ir modifikavimo įtaka širdies ir kraujagyslių ligų etiopatogenezei bei prevencijai ir sąsajos su kitais aterosklerozę skatinančiais rizikos veiksniais“, prot. Nr. FCH-1, tikslu veiksmus.

Šis sprendimas Administracinių bylų teisenos įstatymo nustatyta tvarka per vieną mėnesį nuo jo įteikimo dienos gali būti skundžiamas Vilniaus apygardos administraciniam teismui.

Direktorius



dr. Algirdas Kunčinas

V. Perednienė, tel. (8 5) 219 7279; el. p. vanda.peredniene@ada.lt
A. Gučiėnė, tel. (8 5) 219 7264; el. p. ausra.guciene@ada.lt

Biudžetinė įstaiga
A. Juozapavičiaus g. 6,
LT-09310 Vilnius

Tel. (8 5) 279 1445
Faks. (8 5) 261 9494
El. p. ada@ada.lt

Duomenys kaupiami ir saugomi
Juridinių asmenų registre
Kodas 188607912

3 priedas

PATVIRTINTA
LR Sveikatos apsaugos ministro
2008-12-09 d. įsak. Nr. V-1224

ASMENS ŠIRDIES IR KRAUJAGYSLIŲ LIGŲ RIZIKOS NUSTATYMO ANKETA		VERTINIMO DATA
TIRIAMOJO VARDAS, PAVARDĖ		LYTIS <input type="checkbox"/> VYR. <input type="checkbox"/> MOT.
GIMIMO DATA		AMŽIUS (METAIS) <input type="text"/> <input type="text"/>

Pacientas supažindintas su programos tikslais ir priemonėmis. Pacientas informuotas, kad visi programos įgyvendinimo metu apiešį surinkti demografiniai, medicininiai duomenys ir atliktų tyrimų rezultatai liks konfidencialūs.

Lydintys lėtiniai susirgimai

Ankstesnės ir dabartinės ligos	Šiuo metu vartojami vaistai	Paros dozė

Rizikos veiksniai

Bendras rizikos veiksnių skaičius

Veiksniai	Nėra	Yra
Atterinė hipertenzija (≥ 140/90 mmHg)	<input type="checkbox"/>	YRA, NEGYDOMA <input type="checkbox"/> YRA, GYDOMA <input type="checkbox"/>
Dislipidemija	<input type="checkbox"/>	YRA, NEGYDOMA <input type="checkbox"/> YRA, GYDOMA <input type="checkbox"/>
Cukrinis diabetas, arba gliukozės tolerancijos sutrikimas, arba alkio gliukozės sutrikimas	<input type="checkbox"/>	YRA, NEGYDOMA <input type="checkbox"/> YRA, GYDOMA <input type="checkbox"/>
Pilvinio tipo nutukimas (vyr.>102 cm, mot. >88 cm)	<input type="checkbox"/>	YRA, NEGYDOMA <input type="checkbox"/> YRA, GYDOMA <input type="checkbox"/>
Rūkymas	<input type="checkbox"/>	RŪKO DABAR <input type="checkbox"/> CIG. SK. PER D. <input type="text"/> STAŽAS METŲ <input type="text"/> RŪKĖ ANKSČIAU <input type="checkbox"/> METĖ PRIEŠ METUS <input type="text"/>
Nepakankamas fizinis aktyvumas	<input type="checkbox"/>	YRA <input type="checkbox"/> mažiau kaip 3 k. sav. po 45 min.
Nesubalansuota mityba	<input type="checkbox"/>	YRA <input type="checkbox"/> daug gyvul. riebalų, mažai daržovių
Šeiminė ŠKL ar ankstyvos mirties anamnezė	<input type="checkbox"/>	YRA <input type="checkbox"/> NEŽINOMA <input type="checkbox"/>
Šeiminė cukrinio diabeto anamnezė	<input type="checkbox"/>	YRA <input type="checkbox"/> NEŽINOMA <input type="checkbox"/>

Objektyvi būklė ir atlikti tyrimai

Ūgis	cm	Svoris	kg	Liemens apimtis	cm	KMI
AKS mmHg	/	ŠSD	k./min.	AKS/ŠSD vidurkiai 3 matavimų kas 5 min. sėdint, po 10 min. poilsio		
Tyrimai/radiniai		Rezultatai/komentarai				
Gliukozė veniniame kraujyje (nevalgius 6-12 val.)		mmol/l		jei gliukozės konc. nevalgius 5,6-7,0 mmol/l reikalingas GIT		
Gliukozės tolerancijos mėginys (jei reikalingas)		nevalgius	mmol/l	2 val. po 75 g gliukozės mmol/l		
Lipidograma (nevalgius 8-12 val.)	B. cholest. mmol/l	DTL cholest. mmol/l	MTL cholest. mmol/l	trigliceridai mmol/l		
EKG (12 daravacijų 25 mm/s)	<input type="checkbox"/> norma	<input type="checkbox"/> pakitimai: kairiojo skilvelio hipertrofija				
Metabolinis sindromas	<input type="checkbox"/> nėra	<input type="checkbox"/> yra	yra mažiausiai 3 požymiai iš 5 (NCEPATP.III)			
Bendras širdies ir kraujagyslių ligų rizikos vertinimas			% pagal SCORE			

Patvirtinu, kad buvau informuotas apie širdies ir kraujagyslių ligų profilaktikos priemones ir gavau patarimus kaip stiprinti ir išsaugoti sveikatą

PACIENTO VARDAS, PAVARDĖ	PARAŠAS	DATA
GYDYTOJO VARDAS, PAVARDĖ	PARAŠAS	DATA

4 priedas [491]

Mitybos įpročių analizė

Maisto produktai	Kelis kartus per dieną	Kartą per dieną	3–5 kartus per savaitę	1–2 kartus per savaitę	Rečiau negu kartą per savaitę arba visai nevartoja	Neatsakė
Šviežių daržovių, išskyrus bulves, vartojimas						
Raugintų ar virtų daržovių vartojimas						
Vaisių vartojimas						
Grūdinių produktų, išskyrus duoną, vartojimas						
Duonos vartojimas						
Neriebios žuvies ir jos produktų vartojimas						
Riebios jūrų žuvies vartojimas						
Pieno ir jo produktų vartojimas						

Kokią pieną dažniausiai geriate?

- Natūralų kaimišką karvės pieną
- Natūralų parduotuvėje pirktą pieną
- Vidutinio riebumo 2,5–3,2 proc.
- Liesą 1 proc. ir liesesnį
- Negeria pieno
- Neatsakė

Kokią druską vartojate?

- Paprastą
- Joduotą
- Nežinau kokią
- Druskos nevartoju
- Neatsakė

Ar sūdo valgydami jau pagamintus patiekalus?

- Ne, niekada
- Taip, jei maistas nepakankamai sūrus
- Beveik visada
- Neatsakė

Kokius riebalus dažniausiai vartojate maistui gaminti?

- Tepų riebalų mišinį, pagamintą iš sviesto ir augalinių riebalų
- Sviestą
- Margariną
- Augalinį aliejų
- Gyvulinius taukus
- Navartoju jokių riebalų
- Neatsakė

Kokius riebalus dažniausiai tepate ant duonos?

- Jokių
- Tepų riebalų mišinį, pagamintą iš sviesto ir augalinių riebalų
- Margariną
- Sveistą
- Taukus
- Neatsakė

Kiek kiaušinių (virtų, keptų) suvalgote per savaitę?

- 1
- 2
- 3–4
- 5–6
- 7 ir daugiau
- Nė vieno
- Neatsakė

Ar visada valgote tuo pačiu metu?

- Taip, dažniausiai
- Ne, bet pagal galimybes stengiuosi tai daryti
- Ne

Kiek kartų per dieną valgote?

- Vieną
- Du
- Tris
- Keturis ir daugiau

Ar užkandžiaujate tarp pagrindinių patiekalų?

- Niekada
- Retai
- Kartais
- Dažnai

Ar vartojate vitaminus, mineralus, augalinės kilmės preparatus?

- Taip, nuolat
- Taip, 6 mėnesius per metus ir daugiau
- Taip, 4–6 mėnesius per metus
- Taip, 2–4 mėnesius per metus
- Taip, 1–2 mėnesius per metus
- Taip, bet trumpai ar atsitiktinai

Ar vartojate polinesočiausias riebalų rūgštis (žuvų taukus)?

- Taip, nuolat
- Taip, 6 mėnesius per metus ir daugiau
- Taip, 4–6 mėnesius per metus

- Taip, 2–4 mėnesius per metus
- Taip, 1–2 mėnesius per metus
- Taip, bet trumpai ar atsitiktinai

Informacijos apie mitybą šaltiniai?

- Televizija, radijas
- Laikraščiai, žurnalai
- Maisto produktų pakuotės, etiketės
- Šeima, draugai, bendradarbiai
- Specializuoti leidiniai apie mitybą ir sveikatą
- Gydytojai, vaistininkai, mitybos specialistai
- Internetas
- Kita

Ar pritariate teiginiams (taip / ne)?

- Sveikata didžiąja dalimi priklauso nuo mitybos.
- Reikia vartoti vaisius ir daržoves 5 kartus per dieną.
- Reikia rinktis produktus, kuriuose yra daugiau sočiųjų riebalų ir cholesterolio.
- Gausus valgomosios druskos vartojimas neturi įtakos sveikatai.
- Norint išvengti jodo trūkumo organizme, būtina paprastą valgomąją druską keisti joduota.
- Maistinės skaidulos naudingos sveikatai.

PUBLIKACIJOS IR PRANEŠIMAI DISERTACIJOS TEMA

Publikacijos

1. Rinkuniene E, Laucevicius A, Petrulioniene Z, Dzenkeviciute V, **Kutkiene S**, Skujaite A, Kasiulevicius V. The prevalence of dislipidemia and its relation to others risk factors: the nationwide survey of Lithuania. *Clinical Lipidology* 2015; 10(3): 2019–2225. IF 0,54.
2. **Kutkiene S**, Petrulioniene Z, Laucevicius A, Petrylaite M, Maskeliunaite D, Puronaite R, Kovaite M, Kalibataite I, Rinkuniene E, Dzenkeviciute V, Kasiulevičius V. Severe dyslipidemia and concomitant risk factors in the middle-aged Lithuanian adults: a cross-sectional cohort study. *Lipids in Health and Disease* 2018; 17: 88. Prieiga internete: <<https://doi.org/10.1186/s12944-018-0731-7>>. IF 2,073.
3. **Kutkiene S**, Petrulioniene Z, Laucevicius A, Cerkauskienė R, Staigyte J, Saulyte A, Petrulionyte E, Gargalskaite U, Skiauteryte E, Matuzeviciene G, Kovaite M, Rinkuniene E. Cardiovascular risk profile of patients with Atherogenic Dyslipidemia in middle aged Lithuanian population. *Lipids in Health and Disease* 2018; 17: 208. Prieiga internete: <<https://doi.org/10.1186/s12944-018-0851-0>>. IF 2,073.
4. **Kutkiene S**, Petrulioniene Z, Laucevicius A, Cerkauskienė R, Staigyte J, Saulyte A, Petrulionyte E, Gargalskaite U, Skiauteryte E, Matuzeviciene G, Kovaite M, Rinkuniene E. Lipid profile evaluation and familial hypercholesterolemia screening in middle-aged population according to nationwide primary prevention programme in Lithuania. *Atherosclerosis* 2018, 277: 267–272. IF 4,467.
5. Petrulioniene Z, Gargalskaite U, **Kutkiene S**, Staigyte J, Cerkauskienė R, Laucevicius A. Establishing a national screening programme for familial hypercholesterolemia in Lithuania. *Atherosclerosis* 2018, 277: 407–412. IF 4,467.
6. **Kutkiene S**, Petrulioniene Z, Laucevicius A, Serpytis P, Staigyte J, Saulyte A, Petrulionyte E, Gargalskaite U, Skiauteryte E, Matuzevičiene G, Kovaite M, Rinkuniene E. Cardiovascular risk assessment of dyslipidemic middle-aged adults without overt cardiovascular disease over the period of 2009–2016 in Lithuania. *Lipids in Health and Disease* 2018; 17: 233. Prieiga internete: <<https://doi.org/10.1186/s12944-018-0883-5>>. IF 2,073.
7. **Kutkienė S.**, Petrulionienė Ž., Sausdravas R., Šarapnickienė I., Petrylaitė M., Rutkauskienė I., Gargalskaitė U., Kovaitė M., Rinkūnienė

- E., Dženkevičiūtė V., Kasiulevičius V. Šeiminė hipercholesterolemija. *Medicinos teorija ir praktika* 2016; 22(5): 441–451.
8. **Kutkienė S.**, Petrulionienė Ž., Sausdravas R., Šarapnickienė I., Petrylaitė M., Rutkauskienė I., Gargalskaitė U., Kovaitė M., Rinkūnienė E., Dženkevičiūtė V., Kasiulevičius V. Antrinės dislipidemijų priežastys. *Medicinos teorija ir praktika* 2016; 22(5): 452–458.
 9. Janavičiūtė G., Petrulionienė Ž., **Kutkienė S.** Dislipoproteinemijų klasifikacija ir laboratorinė diagnostika. *Laboratorinė medicina* 2016, 18(2): 93–101.

Pranešimai

1. **Kutkiene S.** Severe dyslipidemia and cardiovascular risk in the middle aged Lithuanian adults. Symposium of the International Atherosclerosis Society ISA conference “Anitschkow days”, June 2–4, 2016, St. Petersburg, Russia. (Stendinis pranešimas) Book of abstracts, p. 293.
2. **Kutkiene S.** Prevalence of cardiovascular risk factors in middle-aged subjects of high risk Lithuanian population. 84th EAS Congress. 29 May–1 June 2016, Innsbruck, Austria. (Žodinis pranešimas)
3. **Kutkiene S.** Gender differences in cardiovascular risk profile in middle-aged subjects of high risk Lithuanian population during the period 2009–2014. The 3rd International Conference “Evolutionary medicine: pre-existing mechanisms and patterns of current health issues”, 14–17 June 2016, Vilnius, Lithuania.
4. **Kutkiene S.** Prevalence and trends in cardiovascular risk factors among middle aged Lithuanian adults with severe dyslipidemia from 2009 to 2015. The 3rd International Conference “Evolutionary medicine: pre-existing mechanisms and patterns of current health issues”, 14–17 June 2016, Vilnius, Lithuania.
5. **Kutkiene S.**, Petrulioniene Z., Laucevicius A., Staigyte J., Saulyte A., Rinkuniene E., Dzenkeviciute V. The analysis of HDL-cholesterol quantity among middle aged Lithuanian adults. 2nd Prague European Days of Internal Medicine, 1–2 December, 2016. Prague, Czech Republic. Book of abstracts, 57. (Poster presentation)
6. **Kutkiene S.**, Petrulioniene Z., Laucevicius A., Staigyte J., Saulyte A., Rinkuniene E., Dzenkeviciute V. The dynamics of serum lipid profile among middle aged Lithuanian adults

with dyslipidemia from 2009 to 2015. 2nd Prague European Days of Internal Medicine, 1–2 December, 2016. Prague, Czech Republic. Book of abstracts, 58. (Poster presentation)

7. **Kutkiene S.**, Petrulioniene Z., Laucevicius A., Gargalskaite U., Saulyte A., Staigyte J., Rinkuniene E., Dzenkeviciute V. Gender differences in cardiovascular risk profile among middle-aged Lithuanian adults with atherogenic dyslipidemia from 2009 to 2015. 3RD World Congress on Clinical Lipidology 10–12 February, 2017 Brisbane, Australia. Programme book, 56–56. (Poster presentation)
8. **Kutkiene S.**, Petrulioniene Z., Laucevicius A., Gargalskaite U., Saulyte A., Staigyte J., Rinkuniene E., Dzenkeviciute V. Comparison of cardiovascular risk profile between isolated low hdl cholesterol group and both low hdl cholesterol and high triglycerides group. 3RD World Congress on Clinical Lipidology 10–12 February, 2017 Brisbane, Australia. Programme book, 58. (Poster presentation)
9. **Kutkiene S.**, Petrulioniene Z., Laucevicius A., Gargalskaite U., Saulyte A., Staigyte J., Rinkuniene E., Dzenkeviciute V. Trends of dyslipidemia profile among middle-aged Lithuanian adults from 2009 to 2015. 3RD World Congress on Clinical Lipidology 10–12 February, 2017 Brisbane, Australia. Programme book, 60. (Poster presentation)
10. **Kutkienė S.** Šeiminė hipercholesterolemija. Skriningas ir ištyrimo algoritmas. VII-oji kasmetinė konferencija „Moksliniai tyrimai – sergančiųjų retomis ligomis viltis“, 2017 m. kovo 17 d., Vilnius, Lietuva. (Žodinis pranešimas)
11. **Kutkiene S.**, Petrulioniene Z., Laucevicius A., Saulyte A., Staigyte J., Rinkuniene E., Dzenkeviciute V. Gender differences in high-density lipoprotein cholesterol quantity among middle-aged Lithuanian adults. European Congress on Preventive Cardiology, 6–8 April 2017, Malaga, Spain. (Poster presentation)
12. **Kutkiene S.**, Petrulioniene Z., Laucevicius A., Saulyte A., Staigyte J., Rinkuniene E., Dzenkeviciute V. Trends in cardiovascular risk factors among middle aged Lithuanian adults with different high-density lipoprotein cholesterol levels. European Congress on Preventive Cardiology, 6–8 April 2017, Malaga, Spain. (Poster presentation)
13. **Kutkiene S.**, Petrulioniene Z., Laucevicius A., Gargalskaite U., Staigyte J., Saulyte A., Rinkuniene E., Dzenkeviciute V. Trends of cardiovascular risk factors among groups with different high density lipoprotein cholesterol and triglycerides serum concentrations. 85th EAS congress, 23–26 April, 2017. Prague, Czech Republic. Atherosclerosis 2017, 263,

E80–E81. (Poster presentation SAG141)

14. **Kutkiene S.**, Petrulioniene Z., Laucevičius A., Gargalskaite U., Staigyte J., Saulyte A., Rinkuniene E., Dzenkeviciute V. Trends in cardiovascular risk profile among middle-aged Lithuanian adults with atherogenic dyslipidemia from 2009 to 2015. 85th EAS CONGRESS 23–26 April, 2017. Prague, Czech Republic. *Atherosclerosis* 2017, 263, E180. (Poster presentation PO226)
15. **Kutkiene S.**, Petrulioniene Z., Laucevičius A., Gargalskaite U., Staigyte J., Saulyte A., Rinkuniene E., Dzenkeviciute V. Comparison of laboratory features between low high-density lipoprotein cholesterol group and both low high-density lipoprotein cholesterol and high triglycerides group. 85th EAS CONGRESS 23–26 April, 2017. Prague, Czech Republic. *Atherosclerosis* 2017, 263, E180. (Poster presentation PO227)
16. **Kutkiene S.**, Petrulioniene Z., Kasiulevicius V., Sausdravas R., Sarapnickiene I., Gargalskaite U., Saulyte A., Staigyte J., Kovaite M., Rinkuniene E., Dzenkeviciute V. Body composition of men with severe dyslipidemia: differences from healthy population. 5. 26th Nordic-Baltic Congress of Cardiology 1–3 June 2017, Vilnius, Lithuania. (Poster presentation)
17. **Kutkiene S.**, Petrulioniene Z., Kasiulevicius V., Sausdravas R., Sarapnickiene I., Gargalskaite U., Saulyte A., Staigyte J., Kovaite M., Rinkuniene E., Dzenkeviciute V. Case-control study of dietary habits among Lithuanian adults with severe dyslipidemia. 5. 26th Nordic-Baltic Congress of Cardiology 1–3 June 2017, Vilnius, Lithuania. (Poster presentation)
18. **Kutkiene S.**, Petrulioniene Z., Kasiulevicius V., Sausdravas R., Sarapnickiene I., Gargalskaite U., Saulyte A., Staigyte J., Kovaite M., Rinkuniene E., Dzenkeviciute V. Cardiovascular risk factors among Lithuanian adults with severe dyslipidemia. 26th Nordic-Baltic Congress of Cardiology 1–3 June 2017, Vilnius, Lithuania. (Poster presentation)
19. **Kutkiene S.**, Petrulioniene Z., Kasiulevicius V., Sausdravas R., Sarapnickiene I., Gargalskaite U., Saulyte A., Staigyte J., Kovaite M., Rinkuniene E., Dzenkeviciute V. Body composition of women with severe dyslipidemia: are they obese? 26th Nordic-Baltic Congress of Cardiology 1–3 June 2017, Vilnius, Lithuania. (Poster presentation)
20. **Kutkiene S.**, Petrulioniene Z., Kasiulevičius V., Žarkova R., Mačiulytė R., Nemuraitė G., Gargalskaitė U., Šaulytė A., Staigyte J., Kovaitė M., Rinkūnienė E., Dženkevičiūtė V. Treatment with statins among Young

Lithuanian adults with coronary heart disease. 26th Nordic-Baltic Congress of Cardiology 1–3 June 2017, Vilnius, Lithuania. (Poster presentation)

21. **Kutkiene S.**, Petrulioniene Z., Laucevicius A., Gargalskaite U., Saulytė A., Kovaite M., Rinkuniene E., Dzenkeviciute V. Association of serum lipid profile and diabetes mellitus among middle aged Lithuanian adults. 86th European Atherosclerosis Society Congress, 5–8 May, 2018, Lisbon, Portugal. (Poster)
22. **Kutkiene S.**, Petrulioniene Z., Laucevicius A., Gargalskaite U., Skiauteryte J., Staigyte J., Kovaite M., Rinkuniene E., Dzenkeviciute V. Associations of serum lipid profile and arterial hypertension among middle-aged Lithuanian adults. 86th European Atherosclerosis Society Congress, 5–8 May, 2018, Lisbon, Portugal. (Poster)
23. **Kutkiene S.**, Petrulioniene Z., Laucevicius A., Gargalskaite U., Staigyte J., Navickiene G., Kovaite M., Rinkuniene E., Dzenkeviciute V. Association of serum lipid profile and dietary habits among middle-aged Lithuanian adults. 86th European Atherosclerosis Society Congress, 5–8 May, 2018, Lisbon, Portugal. (Poster)
24. **Kutkiene S.**, Petrulioniene Z., Laucevicius A., Gargalskaite U., Saulyte A., Petrulionyte E., Kovaite M., Rinkuniene E., Dzenkeviciute V. Association of serum lipid profile and family history of coronary heart disease among middle aged Lithuanian adults. 86th European Atherosclerosis Society Congress, 5–8 May, 2018, Lisbon, Portugal. (Poster)
25. **Kutkiene S.**, Petrulioniene Z., Laucevicius A., Gargalskaite U., Staigyte J., Petrulionyte E., Kovaite M., Rinkuniene E., Dzenkeviciute V. The analysis of non-HDL cholesterol quantity among middle-aged Lithuanian adults with different lipid profiles. 86th European Atherosclerosis Society Congress, 5–8 May, 2018, Lisbon, Portugal. (Poster)
26. **Kutkiene S.**, Petrulioniene Z., Laucevicius A., Gargalskaite U., Saulyte A., Petrulionyte E., Navickaite A., Kovaite M., Rinkuniene E., Dzenkeviciute V. Association of serum lipid profile and physical activity among middle aged Lithuanian adults. 86th European Atherosclerosis Society Congress, 5–8 May, 2018, Lisbon, Portugal. (Poster)
27. **Kutkiene S.**, Petrulioniene Z., Laucevicius A., Gargalskaite U., Skiauteryte E., Petrylaite M., Petrulionyte E., Kovaite M., Rinkuniene E., Dzenkeviciute V. The importance of LDL-cholesterol and triglycerides levels assessment for familial hypercholesterolemia

- screening in the middle-aged Lithuanian adults. 86th European Atherosclerosis Society Congress, 5–8 May, 2018, Lisbon, Portugal. (Poster)
28. **Kutkiene S.**, Petrulioniene Z., Laucevicius A., Gargalskaite U., Staigyte J., Cesnaviciute I., Kovaite M., Rinkuniene E., Dzenkeviciute V. Association of serum lipid profile and cigarette smoking among middle-aged Lithuanian adults. 86th European Atherosclerosis Society Congress, 5–8 May, 2018, Lisbon, Portugal. (Poster)
 29. **Kutkiene S.**, Petrulioniene Z., Laucevicius A., Gargalskaite U., Skiauteryte E., Petrulionyte E., Rinkuniene E., Dzenkeviciute V. The distribution of triglycerides levels in middle-aged Lithuanian men and women during the period of 2009–2016. 86th European Atherosclerosis Society Congress, 5–8 May, 2018, Lisbon, Portugal. (Poster)
 30. **Kutkiene S.**, Petrulioniene Z., Laucevicius A., Gargalskaite U., Skiauteryte E., Petrulionyte E., Rinkuniene E., Dzenkeviciute V. The distribution of LDL-cholesterol levels in middle-aged Lithuanian adults during the period of 2009–2016. 86th European Atherosclerosis Society Congress, 5–8 May, 2018, Lisbon, Portugal. (Poster)

UŽRAŠAMS

Vilniaus universiteto leidykla
Universiteto g. 1, LT-01513 Vilnius
El. p. info@leidykla.vu.lt,
www.leidykla.vu.lt
Tiražas 40 egz.