

VILNIAUS UNIVERSITETAS

Svetlana
SOLOVJOVA

**Arterijų funkcijos ir struktūros rodiklių
pokyčio ir kairiojo skilvelio diastolinės
disfunkcijos sąsajų tyrimas metabolinį
sindromą turinčių asmenų grupėje**

DAKTARO DISERTACIJA

Biomedicinos mokslai,
Medicina [06 B]

VILNIUS 2018

Disertacija rengta 2013 – 2017 metais Vilniaus Universitete.

Moksliniai vadovai:

prof. habil. dr. Aleksandras Laucevičius

(Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06B). Nuo 2013-10-01 iki 2015-05-10;

dr. Ligita Ryliškytė

(Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06B). Nuo 2015-05-11 iki 2017-09-30;

Moksliniai konsultantai:

prof. habil. dr. Aleksandras Laucevičius

(Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06B). Nuo 2015-05-11 iki 2015-09-13;

prof. dr. Jelena Čelutkienė

(Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06B). Nuo 2015-09-14 iki 2017-09-30.

TURINYS

SANTRUMPOS	6
1. ĮVADAS	10
1.1. Tiriamoji problema.....	10
1.2. Darbo aktualumas ir reikšmė.....	12
1.3. Darbo tikslas ir uždaviniai.....	14
1.4. Ginamieji teiginiai.....	14
1.5. Darbo mokslinis naujumas	15
2. LITERATŪROS APŽVALGA	16
2.1. Metabolinis sindromas	16
2.1.1. Metabolinio sindromo diagnostiniai kriterijai.....	17
2.1.2. Metabolinio sindromo patogenezė	20
2.2. Arterijų standumas	27
2.2.1 Arterijų standumo pokyčius lemiantys veiksniai	28
2.2.2. Arterijų standumo tyrimo metodai	30
2.2.3. Arterijų standumas, kardiovakuliniai rizikos veiksniai, širdies ir kraujagyslių ligų rizika.....	35
2.3. Kairiojo skilvelio diastolinė disfunkcija ir išsaugotos kairiojo skilvelio išstūmio frakcijos širdies nepakankamumas	35
2.3.1. Kairiojo skilvelio diastolinės disfunkcijos ir ankstyvojo širdies nepakankamumo patofiziologiniai mechanizmai.....	36
2.3.2. Kairiojo skilvelio diastolinė disfunkcija ir arterijų standumas.....	40
2.3.3. Metabolinis sindromas, arterijų standumas ir kairiojo skilvelio diastolinė disfunkcija.....	42
2.3.4. Kairiojo skilvelio diastolinės disfunkcijos ir išsaugotos kairiojo skilvelio išstūmio frakcijos širdies nepakankamumo diagnostika	45
3. TIRIAMIEJI ASMENYS IR TYRIMO METODIKA	48
3.1. Tiriamieji asmenys	48
3.2. Tyrimo eiga	49
3.3. Laboratoriniai tyrimai.....	51
3.4. Instrumentiniai tyrimai.....	51
3.4.1. Arterijų standumo ir centrinio arterinio kraujospūdžio tyrimas aplanacinės tonometrijos metodu	51
3.4.2. Bendrosios miego arterijos standumo ir intimos–medijos storio matavimas.....	53

3.4.3. Širdies – kulkšnies kraujagyslių indekso ir kulkšnies – žasto indekso matavimas	53
3.4.4. Echokardiografinis tyrimas	54
3.4.5. Kardiopulmoninis krūvio mėginys (spiroegometrija)	56
3.5. Kartotiniai tyrimai	56
3.6. Statistiniai metodai	58
4. REZULTATAI	60
4.1. Arterijų sienelės rodiklių ir kairiojo skilvelio diastolinės disfunkcijos tarpusavio sąsajos: skerspjūvio analizė	60
4.1.1. Tirtos kohortos bendrosios charakteristikos	60
4.1.2. Arterijų sienelės struktūros ir funkcijos rodikliai, echokardiografijos parametrai ir jų tarpusavio ryšys	62
4.2. Arterijų sienelės rodiklių pokyčio įtaka kairiojo skilvelio diastolinės funkcijos dinamikai išilginio stebėjimo metu	71
4.2.1. Tirtų asmenų bendros charakteristikos, laboratoriniai rodikliai ir jų pokyčiai per stebėjimo laikotarpį	71
4.2.2. Vartojami medikamentai	73
4.2.3. Arterijų struktūros ir funkcijos rodiklių reikšmės pirminio ištyrimo metu ir jų pokyčiai per stebėjimo laikotarpį	74
4.2.4. Echokardiografijos parametru ir kairiojo skilvelio diastolinės disfunkcijos laipsnių pokyčiai stebėjimo laikotarpiu	76
4.2.5. Kairiojo skilvelio geometrijos pokyčiai stebėjimo laikotarpiu	79
4.2.6. Kairiojo skilvelio diastolinės funkcijos dinamika ir pulsinės bangos greičio pokytis	80
4.3. Ankstyvojo širdies nepakankamumo nustatymas, vertinant deguonies apykaitą bei plaučių ventiliaciją fizinio krūvio metu ir natriuretino peptido koncentraciją	90
4.3.1. Tiriamųjų grupių sudarymas	90
4.3.2. Tiriamųjų charakteristika ir grupių palyginimas	91
4.3.3. Arterijų sienelės rodiklių ir ankstyvojo širdies nepakankamumo tarpusavio sąsajos	96
5. REZULTATŲ APTARIMAS	100
5.1. Tyrime dalyvavusiųjų charakteristikos	101
5.2. Arterijų sienelės rodiklių ir kairiojo skilvelio diastolinės funkcijos tarpusavio sąsajos	104

5.3. Arterijų standumo pokyčio įtaka KS diastolinės funkcijos dinamikai per stebėjimo laikotarpį.....	108
5.4. Ankstyvojo širdies nepakankamumo nustatymo, vertinant deguonies apykaitą bei plaučių ventilaciją fizinio krūvio metu ir natriuretinio peptido koncentraciją, tyrimas	112
6. IŠVADOS.....	115
7. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS.....	116
8. MOKSLINIŲ DARBŲ SĄRAŠAS	117
9. PRIEDAI.....	118
10. LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	119

SANTRUMPOS

- AGE – padidėjusios glikacijos liekanos (angl. *Advanced Glycation End Products*)
Aix – augmentacijos indeksas
AH – arterinė hipertenzija
AHA/NHLBI – Amerikos širdies asociacija ir Nacionalinis širdies, plaučių ir kraujo institutas (angl. *An American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute*)
AKFI – angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai
AKS – arterinis kraujospūdis
ARB – angiotenzino receptorių blokatoriai
AT II – angiotenzinas II
BAB – beta adrenoblokatoriai
BMA – bendroji miego arterija
BNP – B tipo natriuretinis peptidas
Ca²⁺ – kalcio jonai
Ca²⁺-ATPazė – kalcio jonų adenzintrifosfatazė
CAVI – širdies-kulkšnies indeksas (angl. *Cardio-Ankle Vascular Index*)
CD – cukrinis diabetas
Ch – cholesterolis
D – atstumas
dAKS – diastolinis arterinis kraujospūdis
DD – diastolinė disfunkcija
DF – diastolinė funkcija
djCRB – didelio jautrumo C-reaktyvusis baltymas
DTL – didelio tankio lipoproteinai
DTL-Ch – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis
EKD – Europos kardiologų draugija
ES – Europos Sąjunga
ICAM – tarpląstelinė adhezijos molekulė (angl. *Intercellular Adhesion Molecule*)
IDF – Tarptautinė diabeto federacija (angl. *International Diabetes Federation*)
IIFŠN – išsaugotos kairiojo skilvelio išstūmio frakcijos širdies nepakankamumas

IF – išstūmio frakcija

IL-6 – interleukinas-6

IM – intima-medija

IMS – intimos-medijos storis

JAV – Jungtinės Amerikos Valstijos

KA – krūtinės angina

KKB – kalcio kanalų blokatoriai

KMI – kūno masės indeksas

KP – kairysis prieširdis

KS – kairysis skilvelis

KS dd – kairiojo skilvelio diastolinis diametras

TSP – tarpkilvelinė pertvara

KSUS – kairiojo skilvelio užpakalinė sienelė

KŠL – koronarinė širdies liga

KV – kardiovaskulinis

KŽI – kulkšnies-žasto indeksas

LitHiR programa – asmenų, priskirtinų širdies ir kraujagyslių ligų didelės rizikos grupei, atrankos ir prevencijos priemonių programa (angl. *the Lithuanian High Cardiovascular Risk primary prevention program*)

LOX-1 – į lektiną panašus oksiduotų mažo tankio lipoproteinų receptoriaus 1

LP – lipoproteinas

LRL – lygiųjų raumenų ląstelės

LRR – laisvosios riebiosios rūgštys

MESA – Aterosklerozės tyrimas (angl. *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*)

MetS – metabolinis sindromas

min – minutė

MMI – miokardo masės indeksas

MMP – matricos metaloproteimazės

MTL-Ch – mažo tankio lipoproteinų cholesterolis

MTLP – mažo tankio lipoproteinai

NCEP ATP III – Nacionalinės cholesterolio mokymo programos suaugusiųjų gydymo programa III (angl. *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*)

NHANES – Nacionalinė sveikatos ir mitybos tyrimo apžvalga (angl. *National Health and Nutrition Examination Survey*)

NO – azoto oksidas

NS – nervų sistema

NT-proBNP – N-terminalinio pro B tipo natriuretinio peptido pirmtakas

p – reikšmingumo lygmuo

PAL – periferinių arterijų liga

PAI-1 – pirmojo plazminogeno aktyvatoriaus inhibitorius

mšPBG – miego-šlaunies pulsinės bangos greitis

PI – pasiklivimo intervalas

PSO – Pasaulinė sveikatos organizacija

RAAS – renino-angiotenzino-aldosterono sistema

ROC – sprendimus priimančiojo ypatybių kreivė (angl. *Receiver Operating Characteristic Curve*)

ROS – aktyviosios deguonies formos

RV – rizikos veiksnys

s – sekundė

SAG – sutrikusi alkio glikemija

sAKS – sistolinis arterinis kraujospūdis

SGT – sutrikusi gliukozės tolerancija

SN – standartinis nuokrypis

ŠKL – širdies ir kraujagyslių ligos

ŠN – širdies nepakankamumas

ŠSD – širdies susitraukimų dažnis

sST2 – baltymo, priklausančio interleukino-1 šeimai tirpioji forma (angl. *Suppression of Tumorigenicity 2*)

TAFI – trombino aktyvuojamas fibrinolizės inhibitorius

TG – trigliceridai

TGF-β – transformuojantis augimo faktorius β (angl. *Transforming Growth Factor β*)

TNF-α – vėžio nekrozės faktorius α (angl. *Tumor Necrosis Factor*)

Δt – laiko pokytis

VCO₂ – anglies dvideginio išsiskyrimas per laiko vienetą

VE – minutinė plaučių ventiliacija

VO₂ – deguonies suvartojimas

VO₂ max – maksimalus deguonies suvartojimas per laiko vienetą

VUL SK – Vilniaus Universiteto ligoninė Santaros klinikos

1. ĮVADAS

1.1. Tiriamoji problema

Širdies ir kraujagyslių ligos (ŠKL) – tai pagrindinė pasaulio gyventojų mirtingumo ir sergamumo bei mažėjančio darbingumo priežastis, lemianti 31 proc. visų mirčių [1]. Pagal Pasaulinės sveikatos organizacijos (PSO) duomenis, 2012 metais nuo ŠKL mirė apie 17,5 milijonų žmonių, 80 proc. mirčių sąlygojo miokardo infarktas ir galvos smegenų kraujotakos sutrikimai. Lietuvos Respublikos Statistikos departamento duomenimis, 2016 metais nuo kraujotakos sistemos ligų mirė 56,2 proc. gyventojų. Didžiausią dalį sudarė asmenys, mirę nuo išeminės širdies ligos (65,6 proc.) ir cerebrovaskulinių ligų (24,2 proc.). Didžioji dalis (87 proc.) mirusiųjų nuo kraujotakos sistemos ligų buvo 65 metų ir vyresnio amžiaus asmenys. Tarp vyrų nuo kraujotakos sistemos ligų mirė 47,8 proc., tarp moterų nustatytas didesnis mirtingumas, kuris siekė 64,4 proc.

Širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksniai (RV) plačiai tyrinėjami ekonomiškai išsivysčiusiose šalyse. Pagal mokslinius tyrimus, vieni iš svarbiausių ŠKL rizikos veiksnių yra arterinė hipertenzija (AH), sutrikusi gliukozės apykaita ir cukrinis diabetas (CD), padidinta lipidų koncentracija kraujyje, rūkymas ir nutukimas. Šie rizikos veiksniai dažniausiai sąlygoti nesveikos mitybos, nepakankamo fizinio aktyvumo ir streso. Pagal pasaulinės studijos, atliktos 52 šalyse ir analizuojančios modifikuojamų rizikos veiksnių įtaką ūmaus miokardo infarkto išsivystymui (angl. *INTER-HEART study*), išvadas, standartiniai rizikos veiksniai sąlygoja apie 90 proc. ūmių ŠKL įvykių [2].

Pastebėjus, kad pacientų, turinčių kelis kardiometabolinės rizikos veiksnius, tikimybė susirgti ŠKL yra didesnė, buvo pasiūlytas naujas terminas – „metabolinis sindromas“, dar žinomas kaip „Sindromas X“, „atsparumo insulinui sindromas“ [3, 4, 5].

Metabolinis sindromas (MetS) – rizikos veiksnių (arterinė hipertenzija, pilvinio tipo nutukimas, atsparumas insulinui ir aterogeninė dislipidemija) derinys – viena iš opiausių problemų šiuolaikiniame pasaulyje. Dėl didėjančio nutukimo, AH ir MetS dažnio, šių patologinių būklių profilaktika ir laiku suteiktas gydymas tampa prioritetu ekonomiškai stipriose šalyse [6, 7]. MetS nustatymas turi didelę klinikinę reikšmę, kadangi, viena vertus, tai sindromas, kurio pasireiškimą taikant prevencines priemones ir laiku suteiktą gydymą galima sulėtinti, kita vertus, jis sąlygoja 2 tipo CD ir aterosklerozinių ligų, pirmaujančių pasaulyje tarp gyventojų mirties priežasčių, atsiradimą ir progresavimą [8, 9]. Stebint CD ir MetS dažnio didėjimą ir Europoje, ir Jungtinėse Amerikos Valstijose, prognozuojama, kad 2020 metais MetS paplitimas pasaulyje gali siekti 40 proc.

Kitas stiprus ir nepriklausomas ŠKL sergamumo ir mirtingumo rizikos veiksnys – arterijų standumas – vis plačiau tyrinėjamas pasaulyje [10, 11, 12]. Arterijos ypač kinta su amžiumi ir progresuojant aterosklerozei. Svarbiausi ikiklinikiniai arterijų sienelės funkciniai ir morfologiniai pakitimai apima endotelio

disfunkciją, arterijų standumo padidėjimą, intimos-medijos sluoksnio storėjimą, tačiau arterijų standumui šiuo metu skiriamas didžiausias dėmesys [13, 14]. Esant MetS, padidinto arterijų standumo reikšmė ypač pabrėžiama [15]. Kaupiasi duomenys, rodantys, kad padidėjęs aortos standumas daro įtaką kairiojo skilvelio (KS) diastolinės disfunkcijos atsiradimui bei progresavimui [16, 17]. Padidėjus arterijų sienelės standumui, didėja pulsinės bangos plitimo greitis (PBG) ir ankstyvas (sistolėje, o ne diastolėje) atspindėtos pulsinės bangos grįžimas į kylančią aortą. Aortoje didėja sistolinis, mažėja diastolinis kraujospūdis, didėja kairiojo skilvelio pokrūvis, vystosi miokardo hipertrofija, blogėja koronarinė perfuzija, pulsuojanti, ne vientisa tėkmė pasislenka toliau periferijos, smulkiųjų arterijų link. Smulkios arterijos degeneruoja, sutrinka mikrocirkuliacija, vystosi organų–taikinių pažeidimas (inkstų, smegenų ir kt.). Blogėjanti koronarinė perfuzija ir kairiojo skilvelio miokardo hipertrofija lemia KS atsipalaidavimo sutrikimą bei diastolinės disfunkcijos atsiradimą. Atliktų tyrimų duomenys rodo, kad pacientams, padidėjus arterijų standumui, dažniau nustatomas sutrikęs KS atsipalaidavimas, ir abu šie veiksniai kartu su arterijų senėjimu (angl. *vascular aging*) yra siejami su širdies nepakankamumo atsiradimu ir progresavimu [18].

Tarp sergančiųjų širdies nepakankamumu apie 40–50 proc. pacientų nustatoma išsaugota kairiojo skilvelio išstūmio frakcija. Išsaugotos kairiojo skilvelio išstūmio frakcijos širdies nepakankamumui (IIFŠN) būdingi tam tikri kairiojo skilvelio struktūriniai ir funkciniai pokyčiai, kurių vienas svarbiausių – sutrikusi KS diastolinė funkcija [19, 20]. Įvairūs veiksniai, tokie kaip senėjimas, arterinė hipertenzija, cukrinis diabetas, lėtinė inkstų liga, metabolinis sindromas ir padidėjęs arterijų sienelės standumas sąlygoja kairiojo skilvelio diastolinės funkcijos sutrikimą ir gali būti svarbūs vystantis IIFŠN [21, 22]. Arterijų standumo didėjimas pacientams su ŠN siejamas su blogesne prognoze, tad arterijų standumo nustatymas ir jo sumažinimas galėtų būti taikiniu ir ŠN prevencijoje, ir gydyme [23].

Kadangi kairiojo skilvelio diastolinė disfunkcija literatūroje įvardinama ankstyvuoju ikiklinikiniu širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų žymeniu, kuriai progresuojant išsivysto ŠN (o tai savo ruožtu sąlygoja blogėjančią pacientų gyvenimo kokybę mažėjant fiziniam pajėgumui bei tolerancijai krūviui), jos patogenetinių veiksnių nustatymas yra svarbus parenkant tinkamą medikamentinį gydymą. Pavienių ankstesnių tyrimų rezultatai rodo reikšmingą ryšį tarp KS diastolinės disfunkcijos ir arterijų standumo, matuoto įvairiais rodikliais (pulsinės bangos greitis [PBG], širdies – kulkšnies kraujagyslių indeksas, augmentacijos indeksas) įvairiose ŠKL rizikos asmenų grupėse. W. P. Abhayaratna ir bendraautoriai [24, 25] nustatė, kad vyresnio amžiaus asmenų grupėje padidintas arterijų standumas, vertintas matuojant miego-šlaunies arterijų PBG aplanacinės tonometrijos metodu, yra susijęs su KS diastoline disfunkcija. Šiame tyrime PBG buvo stipresnis KS diastolinės disfunkcijos prognostinis žymuo, nei centrinis ar periferinis pulsinis spaudimas. Panašūs rezultatai gauti kitoje studijoje, tirusioje 1233 bendrosios populiacijos asmenis: kairiojo skilvelio diastolinės funkcijos parametrai reikšmingai koreliavo su miego-šlaunies

arterijų PBG ir centriniu pulsiniu spaudimu, išmatuotais aplanacinės tonometrijos metodu [26]. Per Framingamo studiją (angl. *Framingham heart study*) buvo išanalizuoti 5799 pacientų duomenys ir nustatytas reikšmingas ryšys tarp miegošlaunies arterijų PBG ir centrinio pulsinio spaudimo bei kairiojo skilvelio diastolinės funkcijos parametru (e' , E/e' santykio) [27]. Tačiau vis dar trūksta duomenų apie arterijų standumo ir kairiojo skilvelio diastolinės funkcijos sąsajas tarp asmenų su nustatytu metaboliniu sindromu: atlikti tyrimai yra mažos imties, analizuojami tik atskiri arterijų standumo rodikliai [28, 29].

Kaupiasi duomenys, patvirtinantys metabolinio sindromo ir jo komponentų svarbą išsivystant širdies nepakankamumui [30]. Esant MetS, nustatytas reikšmingai didesnis kairiojo skilvelio diastolinės disfunkcijos dažnis [31, 32]. Tačiau literatūroje vis dar trūksta duomenų apie IIFŠN vystymosi eigą ir ankstyvąją klinikinę diagnostiką asmenims, turintiems metabolinį sindromą. Iki šiol nebuvo tirtos galimybės taikyti tikslingą ištyrimą (kardiopulmoninį krūvio mėginį, natriuretino peptido koncentracijos vertinimą), siekiant nustatyti tikrąjį ankstyvojo širdies nepakankamumo dažnį asmenų, turinčių MetS, grupėje.

Nors pasaulyje atlikta nemažai skerspjūvio tyrimų, analizuojančių ryšį tarp arterijų standumo ir KS diastolinės disfunkcijos, vis dar trūksta išilginio stebėjimo tyrimų, išaiškinančių ryšį tarp arterijų standumo didėjimo ir KS diastolinės disfunkcijos progresavimo bei širdies nepakankamumo išsivystymo. Tokių tyrimų atlikimas padėtų geriau parinkti optimalų gydymą sumažinant ŠKL ir širdies nepakankamumo atsiradimą ir progresavimą.

1.2. Darbo aktualumas ir reikšmė

Literatūroje sukaupta nemažai informacijos, įrodančios sąsajas tarp arterijų standumo ir ŠKL išsivystymo bei progresavimo. Didelį susidomėjimą kelia organų-taikinių pažeidimo keliai atskirose pacientų grupėse (esant MetS, CD arba AH). Tokių asmenų rizika susirgti ŠKL yra padidėjusi kelis kartus. Arterinė hipertenzija (kuria Lietuvoje serga daugiau kaip 50 proc. vidutinio amžiaus asmenų) ir su ja susijusių rizikos veiksnių kombinacijos, tokios kaip MetS, skatina ankstyvąją arterijų funkcijos pažeidimą ir ilgainiui atsirandantį arterijų sienelės intimos-medijos sluoksnio storėjimą, didėjančią arterijų standumą bei širdies raumens atsipalaidavimo sutrikimą – išsivysto kairiojo skilvelio diastolinė disfunkcija. Šiai patologinei būklei progresuojant, vystosi širdies nepakankamumas esant išsaugotai kairiojo skilvelio išstūmio frakcijai. Dėl nepakankamai ištirtų patogenetinių mechanizmų, IIFŠN gydymo galimybės yra menkos, tad KS diastolinės disfunkcijos perspėjimas ypač svarbus.

Literatūros duomenimis, kairiojo skilvelio diastolinė disfunkcija ir širdies nepakankamumas esant išsaugotai KS išstūmio frakcijai yra susiję su arterijų standumo padidėjimu [33]. Tačiau nėra žinoma, ar ankstyvas arterijų standumo

padidėjimo mažinimas užkerta kelią šių patologinių būklių vystymuisi ir kaip arterijų standumo sumažėjimas daro įtaką širdies remodeliavimosi regresijai. Atsakymai į šiuos klausimus yra reikšmingi praktinėje kardiologijoje, kadangi jie leistų parinkti tinkamą optimalų medikamentinį gydymą ir perspėti širdies nepakankamumo atsiradimą bei progresavimą. Daugelio mokslininkų nuomone, tirtina būtent arterijų sienelės pokyčių rodiklių (ypač arterijų standumo žymenų, taip pat endotelio funkcijos ir bendrosios miego arterijos intimos-medijos morfologijos rodiklių) dinamika ir jos sąsajos su KS diastolinės disfunkcijos, IIFŠN ir kitų širdies ligų atsiradimu bei progresavimu.

Remiantis pastarąjį dešimtmetį atliktų tyrimų rezultatais, nustatyta, kad kai kuriose pacientų grupėse centrinis, o ne periferinis arterinis kraujospūdis geriau koreliuoja su klinikinėmis kardiovaskulinėmis baigtimis. Tačiau centrinio kraujospūdžio prognostiniai privalumai sergant MetS mažai tyrinėti. Pasaulyje vis dar trūksta tyrimų, atskleidžiančių centrinio AKS sąsajas su KS diastoline disfunkcija. Tai ištyrus, greičiausiai keistųsi gydymo schemas – būtų renkama pirmiausia centrinę, o ne tik periferinę AKS efektyviai mažinantys antihipertenziniai vaistai.

Atkreiptinas dėmesys, kad MetS yra potencialiai grįžtama būklė, kurią laiku nustačius bei tikslingai koreguojant rizikos veiksnius galima pasiekti jo pasireiškimų lygio sumažėjimą ar net išnykimą ir – atinkamai – ŠKL ir CD atsiradimo rizikos mažėjimą.

Mūsų darbas prisideda prie aukščiau įvardintų mokslinių ir klinikinių problemų sprendimo, atskleisdamas MetS metu pasireiškiančio ankstyvojo arterijų pažeidimo ir KS diastolinės disfunkcijos ryšį didelėje tiriamųjų kohortoje. Šiame darbe išanalizavome 1208 MetS turinčių tiriamųjų duomenis ir pakartotinai ištyrėme 573 asmenis po trijų ir daugiau metų stebėjimo laikotarpio. Įvertinome plačiausiai šiuo metu pasaulyje atliekamų arterijų sienelės rodiklių ir jų pokyčio sąsajas su kairiojo skilvelio diastolinės funkcijos parametrais ir jos dinamika per išilginį stebėjimą. Be to, 148 tiriamųjų pogrupyje papildomai atlikome kardiopulmoninį krūvio mėginį ir ištyrėme natriuretinio peptido (BNP) koncentraciją kraujyje, tokiu būdu įvertindami objektyvius ankstyvojo širdies nepakankamumo požymius ir jų sąsajas su arterijų sienelės rodikliais.

1.3. Darbo tikslas ir uždaviniai

Darbo tikslas

Darbo tikslas – nustatyti sąsajas tarp arterijų funkcijos ir struktūros rodiklių pokyčių ir kairiojo skilvelio diastolinės disfunkcijos asmenų, turinčių metabolinį sindromą, kohortoje.

Darbo uždaviniai

1. Įvertinti sąsajas tarp arterinių rodiklių ir kairiojo skilvelio diastolinės disfunkcijos skerspjūvio tyrime.
2. Išilginio stebėjimo tyrime nustatyti, kaip arterijų standumo pokytis daro įtaką kairiojo skilvelio diastolinės disfunkcijos dinamikai.
3. Ištirti ankstyvojo širdies nepakankamumo paplitimą tarp asmenų, turinčių metabolinį sindromą, vertinant krūvio deguonies suvartojimą ir natriuretinio peptido koncentraciją. Įvertinti sąsajas tarp arterinių rodiklių ir išsaugotos kairiojo skilvelio išstūmio frakcijos širdies nepakankamumo.

1.4. Ginamieji teiginiai

1. Asmenims, turintiems metabolinį sindromą, kairiojo skilvelio diastolinė disfunkcija reikšmingai siejasi su padidintu arterijų standumu.
2. Arterijų standumo, išmatuoto vertinant miego-šlaunies arterijų pulsinės bangos greitį, didėjimas reikšmingai siejasi su kairiojo skilvelio diastolinės funkcijos blogėjimu.
3. Esant metaboliniam sindromui, dalis asmenų turi neatpažintą ankstyvąjį širdies nepakankamumą, objektyviai nustatomą vertinant fizinio pajėgumo ir neurohormoninės aktyvacijos žymenis.

1.5. Darbo mokslinis naujumas

Šiame darbe atlikta didelės 1208 asmenų, turinčių MetS, kohortos duomenų skerspjūvio analizė, kurios dėka įvertintos skirtingų arterijų sienelės struktūros ir funkcijos rodiklių (pulsinės bangos greičio, aortos augmentacijos indekso, centrinio AKS, centrinio pulsinio spaudimo, širdies-kulkšnies indekso, bendrosios miego arterijos standumo ir intimos-medijos storio) sąsajos su KS diastoline disfunkcija. Nustatyta, kad miego-šlaunies arterijų pulsinės bangos greitis yra reikšmingas nepriklausomas veiksnys prognozuojant KS diastolinę disfunkciją asmenims, turintiems metabolinį sindromą. Kaip minėta, MetS turinčiųjų kohortoje, tokios didelės apimties tyrimų šioje srityje iki šiol labai trūksta.

Atliktas 573 asmenų išilginio stebėjimo tyrimas, kuriame įvertinta arterijų standumo pokyčio įtaką KS diastolinės disfunkcijos dinamikai (stebėjimo trukmės vidurkis $3,8 \pm 0,6$ metai). Nustatyta, kad arterijų standumo didėjimas yra nepriklausomas KS diastolinės funkcijos blogėjimo prognostinis veiksnys. Taip pat atskleista, kad KS diastolinės disfunkcijos dinamika reikšmingai siejasi su kūno masės indekso ir širdies susitraukimų dažnio pokyčiais. Remiantis šiuo metu prieinamų mokslinių tyrimų duomenimis, mūsų darbas yra pirmas tokio pobūdžio stebėjimo tyrimas asmenų, turinčių MetS, grupėje.

Mūsų darbe tai pat pirmą kartą objektyviai įvertinti ankstyvojo širdies nepakankamumo požymiai asmenų, turinčių MetS, grupėje. Vertinant pikinį deguonies suvartojimą per fizinį krūvį ir natriuretinio peptido (BNP) koncentraciją, nustatyta, kad daugiau nei pusė mūsų tirtų asmenų turėjo širdies nepakankamumo su išsaugota KS išstūmio frakcija požymių.

Šiame darbe naujai atskleistos ir patvirtintos sąsajos gali ženkliai pasitarnauti mokslo tiriamajame ir klinikiniam darbe, ypač užtikrinant savalaikį širdies nepakankamumo nustatymą ir perspėjant jo vystymąsi.

2. LITERATŪROS APŽVALGA

2.1. Metabolinis sindromas

Metaboliniai ir hormoniniai sutrikimai, sudarantys MetS pagrindą, yra glaudžiai susiję su plačiai paplitusių ir reikšmingų susirgimų, tokių kaip ŠKL bei 2 tipo CD atsiradimu ir progresavimu [34, 35]. Epidemiologinių studijų rezultatai parodė didelį MetS paplitimą ir pastovų šios rizikos grupės didėjimą [36, 37]. Priklausomai nuo diagnostinių kriterijų MetS paplitimas skirtingo amžiaus tiriamųjų grupėse varijuoja nuo 5 proc. iki beveik 40 proc. (1 lentelė).

1 lentelė. Metabolinio sindromo paplitimas tarp skirtingo amžiaus asmenų

Šalis	Tiriamųjų skaičius	Tiriamųjų amžius, metai	NCEP ATP III (proc.)	IDF (proc.)
Australija	11247	≥ 25	24,4 vyrų 19,9 moterų	34,4 vyrų 27,4 moterų
Kinija	15540	35–74	9,8 vyrų 17,8 moterų	Nėra duomenų
Danija	2493	41–72	18,6 vyrų 14,3 moterų	23,8 vyrų 17,5 moterų
Indija	2350	> 20	17,1 vyrų 19,4 moterų	Nėra duomenų
Airija	890	50–69	21,8 vyrų 21,5 moterų	Nėra duomenų
Pietu Korėja	40698	20–28	5,2 vyrų 9,05 moterų	Nėra duomenų
Amerika	3601	≥ 20	33,7 vyrų 35,4 moterų	39,9 vyrų 38,1 moterų

Santrumpos: NCEP ATP III – Nacionalinės cholesterolio mokymo programos suaugusiųjų gydymo III programa (angl. *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel*), IDF – Tarptautinė diabeto federacija (angl. *International Diabetes Federation*).

Lietuvoje MetS dažnis priklausomai nuo amžiaus, lyties bei tirtos populiacijos svyruoja nuo 10,3 proc. iki 36,6 proc. Asmenų, priskirtinų ŠKL didelės rizikos grupei, atrankos ir prevencijos priemonių programos (angl. *the Lithuanian high cardiovascular risk (LitHiR) primary prevention program*) duomenimis 40–65 amžiaus asmenų grupėje MetS nustatytas 31,5 proc. tiriamųjų [38].

Metabolinio sindromo komponentai nustatomi mažiausiai kas penktam pasaulio gyventojui [39, 40]. PSO šį sindromą pavadino „XXI amžiaus pandemija“ ir pažymėjo, kad MetS paplitimas du kartus didesnis nei 2 tipo CD ir, per artimiausius 25 metus, galima tikėtis iki 50 proc. jo augimo padidėjimo [41]. Kiekvienas šio

sindromo komponentų svariai daro įtaką ŠKL vystymuisi. Svarbu pažymėti, kad MetS yra potencialiai grįžtama būklė ir esant savalaikiai diagnostikai ir tikslingai komponentų korekcijai galima pasiekti jo pasireiškimų lygio sumažėjimą ar net išnykimą ir atitinkamai ŠKL ir 2 tipo CD atsiradimo rizikos sumažėjimą.

Metabolinį sindromą sudaro grupė sutrikimų, tokių kaip:

- atsparumas insulinui,
- hiperinsulinemija,
- nutukimas, kuriam būdingas riebalinio sluoksnio pasiskirstymas centrinėje kūno dalyje (pilvinio tipo nutukimas),
- sutrikusi gliukozės apykaita,
- dislipidemija (padidėjusi trigliceridų (TG) koncentracija, sumažėjusi didelio tankio cholesterolio (DTL–Ch) koncentracija),
- padidėjęs AKS,
- uždegimo žymenų ir krešumo sistemos aktyvumo padidėjimas.

Dažnas ŠKL rizikos veiksnių (ypač AH) ir metabolinių sutrikimų derinys atkreipė mokslininkų ir klinikistų dėmesį. Dar 1923 metais švedų gydytojas E. Kylinas su bendraautoriais aprašė AH, hiperglikemijos ir hiperurikemijos derinį [42]. P. Avogaro 1965 metais pasiūlė „polimetabolinio sindromo“ terminą [43], o W. Leonhardt'as ir V. Hanefeldas 1981 metais aprašė ir sujungė į vieną simptomų kompleksą nutukimą, AH, hiperlipidemiją ir podagrą [44]. Mokslininkai savo darbe taip pat atžymėjo minėtų rizikos veiksnių svarbą išsivystant 2 tipo CD ir ŠKL.

Teorijos apie metabolinį sindromą pradininku pripažintas gydytojas G. M. Reavenas, kuris 1988 metais, remdamasis savo pastebėjimais ir apibendrinęs kitų mokslininkų tyrimų rezultatus, pirmas pasiūlė MetS koncepciją ir aprašė atsparumo insulinui vaidmenį vystantis MetS bei pavadino šią būklę „Sindromu X“ [45]. „Insulino rezistencijos sindromo“ terminas, tiksliausiai apibūdinantis MetS patogenetinį pagrindą, pasiūlytas S. M. Haffnerio 1988 metais [46]. Vėliau, 1989 metais, N. M. Kaplanas pavadino šį sindromą „mirtinu ketvertu“ ir aprašė nutukimą kaip esminį šio sindromo komponentą (kiti komponentai – AH, sutrikusi gliukozės apykaita, hipertrigliceridemija) [47]. Šie mokslininkai buvo pirmieji, kurie susiejo atsparumą insulinui su plačiai pasaulyje paplitusiais susirgimais – ŠKL ir CD. Šiuo metu terminas „metabolinis sindromas“ labiausiai paplitęs ir mokslinėje literatūroje, ir kasdienėje klinikinėje praktikoje.

2.1.1. Metabolinio sindromo diagnostiniai kriterijai

Nemažėjant, o tik didėjant susidomėjimui MetS, jo patogenezė bei sąsajomis tarp MetS ir ŠKL bei 2 tipo CD, buvo pasiūlyti keli diagnostinių kriterijų variantai.

PSO konsultantų grupė 1998 metais sukūrė pirmuosius standartizuotus ir pasauliniu mastu pripažintus MetS diagnostinius kriterijus, pagal kuriuos atsparumas insulinui įvardintas kaip svarbiausias komponentas. Nustačius sutrikusią alkio

glikemiją, sutrikusią gliukozės toleranciją arba 2 tipo CD ir papildomai esant bent dviem iš kitų komponentų – nutukimui, dislipidemijai, padidintam AKS, mikroalbuminurijai – yra nustatomas MetS.

Vėliau buvo pasiūlyta ir daugiau MetS diagnostinių kriterijų variantų. Pagal Nacionalinės cholesterolio mokymo suaugusiųjų gydymo programos III rekomendacijas (angl. *National cholesterol education program adult treatment panel III, NCEP ATP III*), išleistas 2001 metais, nustatant MetS, rekomenduota atsižvelgti į tris ar daugiau komponentų iš penkių: juosmens apimtį, trigliceridų (TG) ir didelio tankio lipoproteinų (DTL) koncentracijas, AKS ir alkio glikemiją [48]. Vėliau, 2005 metais, Tarptautinė Diabeto Federacija (angl. *International diabetes federation, IDF*) paskelbė savo MetS apibrėžimą ir rekomendavo juosmens apimtį vertinti kaip pagrindinį kriterijų ir papildomai esant dar dviem ar daugiau kriterijams nustatyti MetS [49]. Savo diagnostinius MetS kriterijus 2005 metais pateikė Amerikos širdies asociacija ir Nacionalinis širdies, plaučių ir kraujo institutas (angl. *An American heart association/National heart, lung and blood institute, AHA/NHLBI*) (2 lentelė).

2 lentelė. Metabolinio sindromo diagnostinių kriterijų variantai

	PSO (1998)	NCEP ATP III (2001)	IDF (2005)	AHA/NHLBI (2005)
Kriterijai	Atsparumas insulinui + bet kurie 2 iš žemiau išvardytų kriterijų	Bet kurie 3 iš žemiau išvardytų kriterijų	Centrinis nutukimas + bet kurie 2 iš žemiau išvardytų kriterijų	Bet kurie 3 iš žemiau išvardytų kriterijų
Atsparumas insulinui	SAG, SGT, sumažėjęs jautrumas insulinui, hiperinsulinēmija arba 2 tipo CD	-	-	-
Dislipidemija	TG ≥ 1,7 mmol/l; DTL–Ch: vyrams < 0,9 mmol/l; moterims < 1,0 mmol/l	TG ≥ 1,7 mmol/l; DTL–Ch: vyrams < 1,0 mmol/l; moterims < 1,3 mmol/l	TG > 1,7 mmol/l; DTL–Ch: vyrams < 1,03 mmol/l; moterims < 1,29 mmol/l arba medikamentinis gydymas	TG ≥ 1,7 mmol/l; DTL–Ch: vyrams < 1,03 mmol/l; moterims < 1,29 mmol/l arba medikamentinis gydymas
Arterinis kraujo spaudimas	> 140/90mmHg	≥ 135/85 mmHg arba medikamentinis AH gydymas	> 130/85 mmHg arba medikamentinis AH gydymas	≥ 130/85 mmHg arba medikamentinis AH gydymas
Gliukozė	SAG, SGT, 2 tipo CD	≥ 6,1 mmol/l	≥ 5,6 mmol/l	≥ 5,6 mmol/l arba nustatytas CD
Pilvinis nutukimas	KMI > 30 arba liemens/klubų apimties santykis vyrams > 0,9, moterims > 0,85	Liemens apimtis: ≥ 102 vyrams; ≥ 88 moterims	Liemens apimtis: ≥ 94 vyrams; ≥ 80 moterims	Liemens apimtis: ≥ 102 vyrams; ≥ 88 moterims
Kiti	Mikroalbuminurija	-	-	-
<p>Sutrumpinimai: PSO – Pasaulinė sveikatos organizacija, NCEP ATP III – Nacionalinės cholesterolio mokymo programos III Suaugusiųjų gydymo rekomendacijos, IDF – Tarptautinė diabeto federacija, AHA/NHLBI – Amerikos širdies asociacija ir Nacionalinis širdies, plaučių ir kraujo institutas, CD – cukrinis diabetas; SAG – sutrikusi alkio glikemija, SGT – sutrikusi gliukozės tolerancija, KMI – kūno masės indeksas, AH – arterinė hipertenzija, TG – trigliceridai, DTL–Ch – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis.</p>				

Klinikinėje praktikoje dažniausiai naudojami diagnostiniai kriterijai, pasiūlyti NCEP ATP III 2001 metais ir IDF 2005 metais. Nustačius MetS, rekomenduojama keisti gyvenimo būdą, koreguoti esamus rizikos veiksnius, esant reikalui taikyti medikamentinį gydymą, taip siekiant sumažinti ŠKL ir 2 tipo CD atsiradimo riziką.

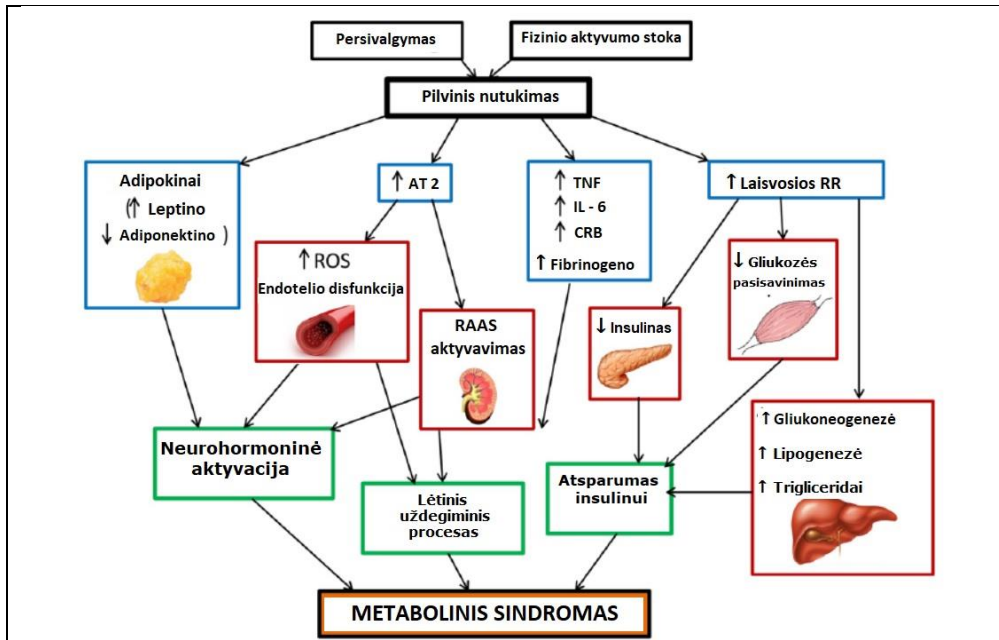
Mūsų darbe MetS buvo nustatomas remiantis 2005 metų Nacionalinės cholesterolio mokymo programos III (NCEP ATP III) parengtais modifikuotais kriterijais (3 lentelė).

3 lentelė. Metabolinio sindromo klinikiniai diagnostiniai kriterijai

Kriterijai (bent 3 iš 5 išvardytų)	Reikšmės
Liemens apimtis	≥ 102 cm vyrams, ≥ 88 cm moterims
Arterinis kraujo spaudimas	≥ 130/85mmHg, arba gydymas vaistais esant AH anamnezėje
Gliukozės koncentracija plazmoje nevalgius	≥ 5,6 mmol/L, arba gydymas vaistais dėl hiperglikemijos
DTL-Ch koncentracija serume	< 1,03 mmol/l vyrams; < 1,30 mmol/l moterims, arba gydymas vaistais
TG koncentracija serume	≥1,7 mmol/l, arba gydymas vaistais
Sutrumpinimai: DTL-Ch – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis, TG – trigliceridai.	

2.1.2. Metabolinio sindromo patogenezė

Metabolinio sindromo patogenezės mechanizmai plačiai tyrinėjami. Pažymėtina, kad MetS vystosi palaipsniui ir ilgą laiką nesant aiškios klinikinės simptomatikos. Pastarųjų 10-ies metų tyrimų rezultatai ženkliai praplėtė MetS sąvoką, jo socialinę ir medicininę reikšmes. Pilvinio tipo nutukimas aprašomas kaip pirminis veiksnys, sąlygojantis tam tikrus patofiziologinius pokyčius, dėl ko išsivysto MetS. Vyrauja daugiaveiksni patogenezės teorija, pagal kurią atsparumas insulinui, neurohormoninis aktyvumas ir lėtinis uždegiminis procesas išskiriami kaip pagrindiniai „žaidėjai“, dalyvaujantys atsirandant MetS, jam progresuojant ir išsivystant komplikacijoms – ŠKL, aterosklerozei ir 2 tipo CD (1 pav.).

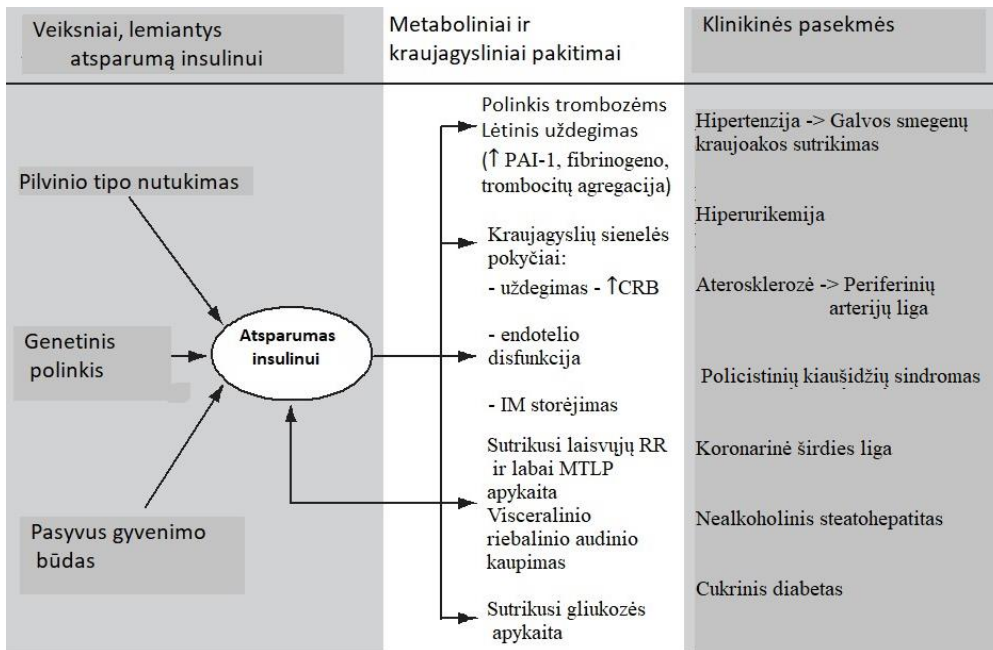


1 pav. Metabolinio sindromo patofiziologiniai mechanizmai (modifikuota pagal [50]).

Santrumpos: AT 2 – angiotenzinas II, ROS – aktyviosios deguonies formos, RAAS – renino – angiotenzino –aldosterono sistema, TNF – vėžio nekrozės faktorius (angl. *tumor necrosis factor*), IL-6 – interleukinas-6, CRP – C-reaktyvinis baltymas, RR – riebiosios rūgštys.

Atsparumas insulinui

Atsparumas insulinui – tai metabolinis sutrikimas, kuriam būdingas sumažintas audinių jautrumas insulino poveikiui esant jo fiziologinėms koncentracijoms kraujyje. Nors iki šiol nėra visiškai išaiškinti visi specifiniai veiksniai, lemiantys šią būklę, tikėtina, kad atsparumas insulinui atsiranda dėl tam tikrų fizinių ir aplinkos pokyčių, tokių kaip nutukimas ir fizinio aktyvumo sumažėjimas, asmenims esant genetiniam polinkiui. 2 paveiksle aprašyti šiai dienai žinomi atsparumą insulinui sąlygojantys veiksniai ir metaboliniai, kraujagysliniai bei klinikiniai šios patologinės būklės padariniai.



2 pav. Atsparumą insulinui sąlygojantys veiksniai ir metaboliniai, kraujagysliniai bei klinikiniai padariniai (modifikuota pagal [51]).

Santrumpos: PAI-1 – pirmojo plazminogeno aktyvatoriaus inhibitorius, CRB – C-reaktyvinis baltymas, IM – intima-medija, RR – riebiosios rūgštys, MTLP – mažo tankio lipoproteinai.

Pažymėtina, kad atsparumas insulinui išsivysto asmenims, turintiems tam tikrą genetinį polinkį. Nutukimas ir pasyvus gyvenimo būdas reikšmingai prisideda prie šios rizikos. Atsparumas insulinui sąlygoja insulino veikimo sutrikimą raumenyse, riebaliniame audinyje, kepenyse ir siejamas su arterijų sienelės pakitimais [52].

Kai kurie mokslininkai nurodo, kad hiperinsulinemija – tai kompensatorinė būseną, būtina insulino atsparumui įveikti ir normaliam gliukozės transportui į ląsteles palaikyti. Kita vertus, tai patologinė būklė, skatinanti atsirasti ir vystytis metaboliniams, hemodinaminiais ir organiniams pakitimams, galiausiai lemiantiems 2 tipo CD, ŠKL bei kitų aterosklerozės komplikacijų išsivystymą [53].

Insulino sąveikos su ląstele-taikiniu procese išskiriami keli mechanizmai, atsakingi už atsparumo insulinui atsiradimą:

- Ikireceptorinis, besivystantis iki sąveikos su receptoriais, sąlygotas geno, koduojančio receptorių, mutacijos;
- Receptorinis, sąlygotas arba sumažinto receptorių skaičiaus ląstelės paviršiuje, arba sumažėjusio receptorių jautrumo insulinui [54] (šiuos pakitimus gali nulemti tiek genetiniai, tiek aplinkos veiksniai);
- Infrareceptorinis – ląstelės viduje vykstantys procesai, kuriuose dalyvauja insulinas ir ląstelių baltymai, atsakingi už signalizavimą [55].

Insulino veikimui būdinga keletas svarbių savybių:

- aktyvių oksiduočių radikalų susidarymo slopinimas;
- adhezijos molekulių koncentracijos kraujyje sumažinimas;
- pirmojo audinių plazminogeno inhibitoriaus (PAI-1) ir metaloproteinazės-1 koncentracijų sumažinimas [56].

Sutrikus insulino veikimui, audiniuose – taikiniuose (kepenys, skeleto raumenys, riebalinis audinys) vyksta tam tikri patofiziologiniai procesai. Normos atveju kepenyse insulinas skatina glikogeno gamybą, slopina gliukozės sintezę ir glikogenolizę. Sutrikus jautrumui insulinui padidėja gliukozės sintezė ir jos patekimas į kraują bei skatinamas glikogeno irimas. Skeleto raumenyse insulinas dalyvauja gliukozės pasisavinimo procese, todėl, esant atsparumui, sutrinka gliukozės įsisavinimas ir transportas į miocitus [57]. Riebaliniame audinyje insulinas ne tik skatina gliukozės sunaudojimą, bet ir slopina lipolizę adipocituose, todėl, esant atsparumui ir suaktyvėjus lipolizei, į kraują išsiskiria didelis laisvųjų riebiųjų rūgščių (LRR) kiekis [58]. Padidėjusi LRR koncentracija kraujo plazmoje palaiko atsparumą insulinui: raumenyse slopinamas proteino kinazės aktyvumas ir sumažinamas gliukozės įsisavinimas, kepenyse skatinama gliukoneogenezė ir lipogenezė [59, 60, 61]. Kasoje LRR lipotoksiškai veikia β -ląsteles, dėl ko mažėja insulino sekrecija [62]. Atsparumas insulinui glaudžiai siejamas su riebalinio audinio masės padidėjimu. Pacientams su kūno masės indeksu (KMI) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ nustatomas sumažėjęs jautrumas insulinui, hiperinsulinemija po valgio. Įrodyta, kad visceralinės riebalų sandaupos prisideda prie LRR apykaitos ir atsparumo insulinui išsivystymo [63, 64]. Kartu atsparumas insulinui sąlygoja kraujo klampumo padidėjimą, krešumo sistemos aktyvumo padidėjimą ir uždegimo mediatorių, citokinių, sekreciją adipocituose, kas taip pat didina ŠKL išsivystymo riziką [65]. Pažymėtina, kad apie 30 – 40 proc. populiacijos gali turėti atsparumą insulinui [66].

Nutukimas

Pagal NCEP ATP III klasifikaciją, pirmasis metabolinio sindromo komponentas yra pilvinio tipo nutukimas, kuris nustatomas matuojant pilvo apimtį. Nutukimas sąlygoja MetS vystymąsi: didėja AKS, didėja bendrojo cholesterolio ir mažėja DTL – Ch koncentracijos kraujo plazmoje, skatinama hiperglikemija. Dėl minėtų veiksnių poveikio didėja rizika susirgti ŠKL bei 2 tipo CD.

Riebaliniam audiniui būdingi gan aktyvūs ir nepertraukiami procesai, tokie kaip lipogenezė dalyvaujant gliukozei, riebiosioms rūgštims, chilomikronams ir labai mažo tankio lipoproteinams, kurie susidaro iš trigliceridų veikiant lipoproteinlipazei ir per lipolizę. Riebalinis audinys gausiai vaskuliarizuotas ir, dėl jam būdingų auto-, para- ir endokrininių savybių bei sekretuojamų medžiagų poveikio į kitų organų, tarp jų ir kraujagyslių sienelės, funkcijas, yra svarbus išsivystant MetS. Pažymėtina, kad visceralinio riebalinio audinio sekrecinis ir metabolinis aktyvumas didesnis negu poodinio [67, 68]. Nustatyta, kad būtent balanso tarp visceralinio ir poodinio riebalinio audinio sutrikimas yra vienas iš svarbiausių atsparumo insulinui ir MetS patogenetinių mechanizmų. Dėl atsparumo insulinui ir hiperinsulinemijos sutrikdoma

insulino funkcija slopinti lipolizę. Kraujyje padidėja LRR, kurios sumažina kepenų ir kitų audinių jautrumą insulinui tiek dėl padidinto substrato pristatymo, tiek dėl infrareceptorinio signalo perdavimo sutrikimo. Kartu sumažėja riebalinio audinio trigliceridų lipazės ir hormonams jautrios lipazės išskyrimas [69]. Visi šie procesai skatina trigliceridų ir apolipoproteino B susidarymą kepenyse [70]. Vis dažniau literatūroje minimas ir genetinis polinkis atsirasti atsparumui insulinui ir susirgti 2 tipo CD [71].

Perteklinis visceralinis riebalinis audinys sekretuoja bioaktyviasias medžiagas – lėtinio uždegiminio proceso komponentus, PAI–1, augimo faktorius – dalyvaujančias MetS patogenezėje ir sąlygojančias protrombotinę būklę bei lygiųjų raumenų ląstelių proliferaciją ir kraujagyslių sienelių patologinius pokyčius [72, 73, 74] (2 pav.).

Aterogeninė dislipidemija.

Tiesioginį ryšį tarp atsparumo insulinui ir aterosklerozės įrodė Aterosklerozės ir atsparumo insulinui tyrimas (angl. *The insulin resistance atherosclerosis study, IRAS*). Tai pirmasis epidemiologinis tyrimas, įvertinęs sąsajas tarp atsparumo insulinui, hiperinsulinemijos, glikemijos, dislipidemijos ir ŠKL paplitimo [75]. Nustatytas ryšys tarp jautrumo insulinui ir miego arterijų intimos-medijos storio: mažėjant jautrumui insulinui, progresuoja aterosklerotiniai miego arterijų sienelės pakitimai.

Esant MetS, dislipidemija išsivysto dėl padidintos labai mažo tankio lipoproteinų bei apolipoproteino B gamybos ir didelio tankio lipoproteinų katabolizmo suaktyvėjimo [76, 77]. Aterogeninei dislipidemijai būdinga:

- padidinta trigliceridų koncentracija;
- sumažinta DTL-Ch koncentracija;
- apolipoproteino-B ir smulkių MTL ir DTL dalelių koncentracijos padidėjimas.

Šie trys dislipidemijos komponentai siejami su MetS išsivystymu [78].

Esant atsparumui insulinui, didelis laisviųjų RR kiekis iš periferinių audinių transportuojamas į kepenis. Dėl to kepenyse didėja TG sintezė ir išsivysto hipertrigliceridemija. Nustatyta, kad navyko nekrozės faktorius α (ang. *tumor necrosis factor α , TNF- α*) reikšmingai daro įtaką viso organizmo riebalų apykaitai padidindamas TG kiekį kraujo plazmoje bei skatindamas labai mažo tankio lipoproteinų gamybą [79]. Esant patologinei būklei (lėtiniam uždegiminiam procesui) ir didėjant TNF- α koncentracijai, yra aktyvinama cholesterolio apykaita – padidėja labai mažo tankio lipoproteinų receptorių raiška, kas sąlygoja lipoproteinų klirensu padidėjimą, cholesterolio virtimą į tulžies rūgštis arba cholesterolio kaupimą [80, 81]. Tiek riebaliniame audinyje, tiek lygiuosiuose raumenyse TNF- α skatina insulino receptorių fosforilinimą taip slopindamas jų aktyvumą. Kartu TNF- α slopina adiponektino sekreciją, skatina lipolizę (2 pav.).

Ištirta ir interleukino-6 įtaka lipidų apykaitai asmenims, esant sutrikusiam jautrumui insulinui. Esant dislipidemijai, kuriai būdingas TG ir mažo tankio lipoproteinų koncentracijos padidėjimas, nustatoma ir padidinta IL66 bei kitų ūmios fazės baltymų (pvz., CRB) koncentracijos [82].

Arterinė hipertenzija

Kitas svarbus MetS komponentas yra AH. Apie 85 proc. asmenų, turinčių MetS, nustatomas padidintas AKS [83]. Arterinės hipertenzijos išsivystymą sąlygoja tam tikri metaboliniai sutrikimai, iš kurių pagrindiniai yra nutukimas, gliukozės apykaitos sutrikimas ir dislipidemija [84]. Nutukimas yra itin sunkiai kontroliuojamos AH rizikos veiksnys. Pilvinio tipo nutukimas siejamas su atsparumu insulinui ir AH [85]. Dėl atsparumo insulinui vystosi hiperinsulinemija. Insulino antinatriuretinis poveikis kartu su savybe aktyvuoti simpatinę nervų sistemą ir sąlygoti arterijų sienelių funkcijos sutrikimus, lemia AH progresavimą [86]. Be to, esant hiperglikemijai ir hiperinsulinemijai, aktyvuojama renino–angiotenzino–aldosterono sistema (RAAS), padidėja angiotenzino II gamyba, kas taip pat skatina AKS didėjimą [87]. Angiotenzinas II, aktyvuodamas tam tikrus procesus, sąlygoja aktyviųjų deguonies formų (ang. *reactive oxygen species*, ROS) susidarymą. Dėl ROS poveikio oksiduojami MTL, sutrinka endotelio ir lygiųjų raumenų ląstelių funkcija, skatinama trombocitų agregacija, padidėja į lektiną panašių oksiduotų MTL receptorių LOX-1 raiška endotelio ir lygiųjų raumenų ląstelių paviršiuje [88, 89, 90]. AKS didėjimą ir AH progresavimą skatina nuo insulino priklausomos vazodilatacijos sutrikimas, padidintas simpatinės nervų sistemos aktyvumas, Na retencija ir padidinta augimo faktorių gamyba. Šie procesai skatina kraujagyslių sienelės lygiųjų raumenų proliferaciją ir intimos–medijos storėjimą [91, 92] (3 pav).

Lėtinis subklinikinis uždegimas ir polinkis trombozėms

Lėtinis subklinikinis uždegimas yra neatsiejama MetS patogenezės dalis. Ryšys tarp MetS, ŠKL ir uždegimo ūmios fazės baltymų tyrinėtas gan plačiai [93, 94, 95]. Šiai dienai sukaupta nemažai epidemiologinių duomenų apie uždegiminių žymenų svarbą vystantis gliukozės tolerancijos sutrikimui, atsparumui insulinui, 2 tipo CD ir aterosklerozei [96]. Esant šioms patologinėms būklėms, sisteminių uždegiminių atsaką skatina intravaskuliniai (makrofagai, sekretuojantys citokinus kaip atsaką į dauginius stimulus) ir ekstravaskuliniai (rūkymas, aukšto glikeminio indekso anglaivandeniai, transriebalai, infekcija, mažas fizinis aktyvumas, nutukimas ir kiti aplinkos veiksniai) stimulai [97].

Plačiausiai tyrinėjami uždegiminiai žymenys:

- ūmios fazės baltymai, veikiantys kaip imuninės sistemos mediatoriai (dalyvaujantys krešėjime: fibrinogenas, protrombinas; transportiniai: ceruloplazminas, haptoglobinas, feritinas; didelio jautrumo CRB);
- citokinai (TNF- α , IL-6, leptinas, resistinas), reguliuojantys ūmios fazės baltymų sintezę.

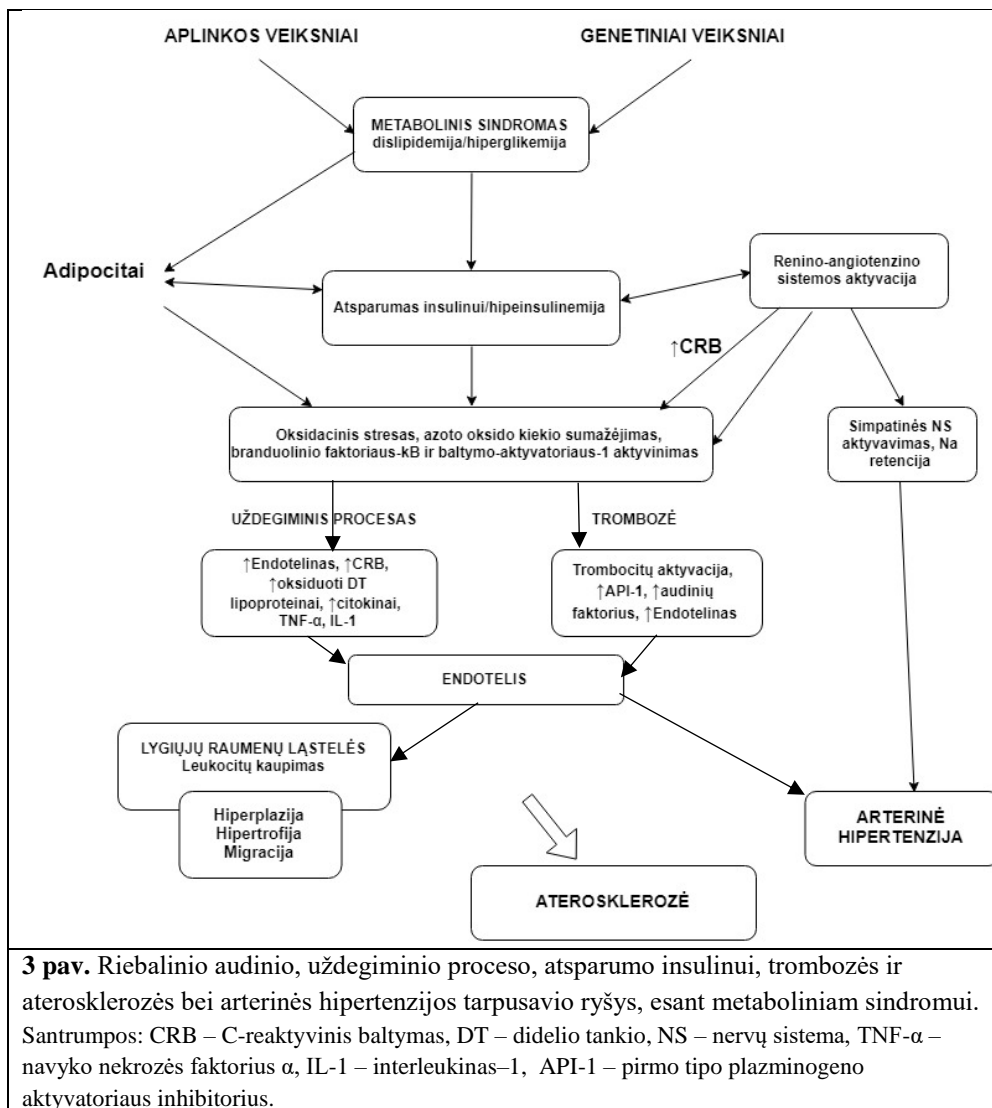
TNF- α stimuliuoja endotelino-I ir angiotenzinogeno gamybą *in vitro* [98, 99]. Šis citokinas dalyvauja riebalų apykaitoje skatindamas trigliceridų koncentracijos didėjimą serume ir labai mažo tankio lipoproteinų gamybą [100]. Lėtinio uždegimo fone TNF- α didina labai mažo tankio lipoproteinų receptorių raišką, dėl to didėja lipoproteinų klirensas, sintezuoto cholesterolio virtimas tulžies rūgštimis, sustiprėja cholesterolio esterifikacija ir kaupimas [101].

IL-6 – tai daugiafunkcinis citokinas, sekretuojamas įvairių ląstelių (imuninių, endotelio, fibroblastų, adipocitų) ir atliekantis uždegimo mediatoriaus vaidmenį. IL-6 stimuliuoja centrinę ir simpatinę nervų sistemas, dėl ko didėja AKS ir išsivysto AH. Kartu jis skatina angiotenzinogeno gamybą, kas lemia angiotenzino II (potencialaus vazokonstriktoriaus) koncentracijos didėjimą.

Didelio jautrumo CRB (djCRB) skatina perteklinę citokinų sekreciją ir uždegiminio proceso palaikymą. Šis ūmios fazės baltymas susijungdamas su oksiduotais labai mažo tankio lipoproteinais pats aktyvuoja mononuklearinius leukocitus ir taip stimuliuoja uždegiminių citokinų gamybą [102, 103]. Dar 1999 metais J. S. Yudkinas su bendraautorias [104] aprašė ryšį tarp lėtinio sisteminio uždegimo, atsparumo insulinui ir endotelio disfunkcijos. Atliktų tyrimų rezultatai leido susieti riebalinio audinio išskyriamus uždegiminius citokinus (CRB, IL-6, TNF- α , leptiną) su atsparumu insulinui ir kraujagyslių pažeidimu, MetS, 2 tipo CD ir ŠKL išsivystymu (3 pav.) [105, 106, 107].

Aterogenezei, kaip ir uždegimui, būdingi tie patys procesai ir dalyvaujančios ląstelės: endotelio, lygiųjų raumenų, monocitai, makrofagai, neutrofilai, trombocitai, T ir B limfocitai. Morfolginiai kraujagyslių sienelės pakitimai: intimos–medijos storėjimas, vidurinio sluoksnio nekrozė, lygiųjų raumenų ląstelių proliferacija, lipidų susikaupimas sienelėje, trombų susidarymas – tai lėtinio uždegiminio proceso pasekmė [108]. Manoma, kad besivystant aterosklerozei sutrinka balansas tarp prieš- ir použdegiminių signalų ir skatinamas pats save palaikantis pažeidimo mechanizmas [109]. P. M. Ridkeriui su bendraautorais 2003 metais atlikus tyrimą (dalyvavo 14719 moterų), nustatytos reikšmingos sąsajos tarp CRB koncentracijos kraujo plazmoje ir ŠKL išsivystymo rizikos esant MetS [110].

Esant MetS, nustatomos padidintos PAI-1, fibrinogeno ir, galbūt, kitų koaguliacijos faktorių koncentracijos. Fibrinogeno, ūmios uždegimo fazės baltymo, koncentracija, kaip ir CRB, padidėja kaip atsakas į didėjančią citokinų gamybą [111]. Y. Aso su bendraautorais 2005 metais aprašė trombino aktyvuojamo fibrinolizės inhibitoriaus (TAFI) ryšį su MetS komponentais, djCRB, PAI-1 ir mažo tankio lipoproteinų cholesterolium. Nustatytos reikšmingos sąsajos tarp PAI-1 ir MetS komponentais, trigliceridų koncentracija, djCRB. TAFI koncentracija kraujo plazmoje reikšmingai koreliavo su mažo tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracija esant 2 tipo CD. MetS kartu su hipercholesterolemija lemia uždegiminių procesų aktyvinimą ir fibrinolizės slopinimą. PAI-1 – tai svarbus MetS rizikos ir 2 tipo CD prognozinis veiksnys, kurio koncentracija koreliuoja tiek su atsparumu insulinui, tiek su insulino koncentracija kraujo plazmoje [112,113].



2.2. Arterijų standumas

Arterijų sienelės elastinių savybių sumažėjimas (sienelės standumo padidėjimas) ir endotelio funkcijos sutrikimas yra nepriklausomi ŠKL rizikos veiksniai, apibūdinantys ankstyvuosius kraujagyslių sienelės struktūros ir funkcijos pakitimus [114]. Aortos standumas, remiantis atliktų tyrimų rezultatais ir Europos ekspertų dokumento apie arterijų standumą išvadamis, yra svarbiausias ŠKL prognostinis veiksnys [115]. Būtent pulsinės bangos greičio padidėjimas aortoje pacientams, esant MetS, AH, išeminei širdies ligai, siejamas su mirtinų ir nemirtinų išeičių (miokardo infarktas, insultas ir kt.) rizikos padidėjimu [116]. Nustatytos reikšmingos sąsajos tarp MetS ir padidinto arterijų standumo. Atsparumas insulinui,

endotelio disfunkcija, aterogeninė dislipidemija, neurohormoniniai sutrikimai ir kiti MetS komponentai skatina arterijų sienelės struktūros pažeidimą ir funkcijos sutrikimą [117, 118, 119, 120, 121]. Tai pat pažymėtina, kad MetS komponentų sukiamas sinergistinis poveikis arterijų standumui yra didesnis, nei kiekvieno komponento atskirai [85]. Asmenims, esant MetS, arterijų standumas didėja greičiau, tačiau kontroliuojant metabolinius rizikos veiksnius pavyksta sulėtinti kraujagyslių sienelės patologinius pokyčius [122].

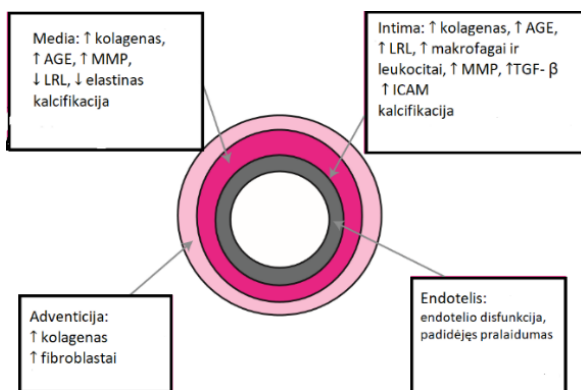
2.2.1 Arterijų standumo pokyčius lemiantys veiksniai

Arterijų sienelė sudaryta iš trijų sluoksnių: intimos, medijos ir adventicijos. Vidinę intimos dalį iškloja endotelio ląstelės. Lygiųjų raumenų ląstelės, esančios medijoje, apsuptos jungiamuoju matriksu, sudarytu daugiausiai iš elastino ir kolageno. Išorinis sluoksnis – adventicija – sudarytas iš jungiamojo audinio pluoštų, kapiliarų, maitinančių pačią kraujagyslės sienelę, ir nervinių skaidulų.

Su amžiumi bei esant patologinėms būklėms (MetS, AH, CD), kiekvienas iš aprašytų arterijos sienelės sluoksnių kinta. Pagrindiniai mechanizmai, inicijuojantys pokyčius yra oksidacinis stresas ir lėtinis uždegimas [123]. Vienas iš svarbiausių arterijos senėjimo požymių yra jos standumo padidėjimas.

Arterijų standumo didėjimą lemia įvairūs patologiniai procesai (4 pav.) [124, 125]:

- kalcio kaupimas arterijos sienelėje: kalcifikacija;
- kolageno kiekio padidėjimas ir tvirtų jungčių tarp jo pluoštų susidarymas;
- elastino kiekio sumažėjimas ir fragmentacija;
- endotelio disfunkcija.



4 pav. Arterijų standumo padidėjimo priežastys (modifikuota pagal [126]).

Santrumpos: AGE – padidėjusios glikacijos liekanos (ang. *advanced glycation end products*), MMP – matricos metaloproteimazės, LRL – lygiųjų raumenų ląstelės, TGF-β – transformuojantis augimo faktorius β (ang. *transforming growth factor β*), ICAM – tarpląstelinės adhezijos molekulė (ang. *intercellular adhesion molekulė*).

Elastino ir kolageno santykis kraujagyslių sienelėje yra pagrindinis faktorius, lemiantis arterijų standumą. Aortoje ir kitose stambiose arterijose yra daugiau elastino, lemiančio jų sienelės išsitemimą per sistolę ir grįžimą į pradinę būklę diastolėje, o tai savo ruožtu mažina pulsinės tėkmės sukeltą arterinio spaudimo svyravimą širdies ciklo metu. Elastino ir kolageno kiekis kinta (elastino mažėja, kolageno didėja) nuo aortos link periferijos.

Elastinas – tai stabilus žmogaus baltymas. Jo maksimali sintezė stebima vaisiaus vystymosi pabaigoje. Su amžiumi elastinis sluoksnis praranda savybę atsistatyti. Kolageno sintezė išsaugoma po gimimo, taigi su amžiumi ir esant patologijai kolageno kiekis kraujagyslės sienelėje didėja. Elastino trūkumas lemia padidėjusių lygiųjų raumenų ląstelių proliferaciją ir dezorganizaciją, dėl ko arterijos sienelė standėja [127].

Stambiųjų arterijų sienelės remodeliavimasį lemia ne tik elastinių audinių pluoštų sumažėjimas, bet ir kolageno gamybos padidėjimas bei kalcio kaupimas. Sienelės remodeliavimas – tai aktyvus procesas, kuriam būdinga eilė struktūrinių pakitimų: ląstelių augimas, ląstelių mirtis, ląstelių migracija ir sintezė bei neląstelinio matriksio struktūrų degradacija. Intimoje padidėja kolageno, skatinama lygiųjų raumenų ląstelių infiltracija, padidėja matricos metaloproteinazių, transformuojančio augimo faktoriaus- β , tarpląstelinės adhezijos molekulių, kitų citokinų kiekis [128, 129].

Greta struktūrinių pokyčių, arterijų standumui daro įtaką ir endotelio ląstelės. Endotelio disfunkciją sąlygoja įvairūs kardiovaskulinės rizikos veiksniai (AH, rūkymas, dislipidemija, hiperglikemija ir kt.), ir viena iš svarbiausių jos priežasčių – azoto oksido (NO) apykaitos sutrikimas. Nustatyta, kad būtent NO sumažėjimas endotelyje yra vienas iš pirmųjų ir ankstyvųjų arterijų senėjimo požymių, kuris sudaro pagrindą vystytis aterosklerozei [130]. Azoto oksido kiekį mažina įvairūs veiksniai, pvz.:

- oksidacinis stresas (laisvieji superoksido anijono radikalai greitai inaktyvuoja NO, suardo kofaktorių tetrachidrobiopteriną ir taip slopinama NO gamyba) [131];
- glikacijos liekanų kaupimas (angl. *advanced glycation end products*, AGE) – AGE jungiasi su endotelio ląstelių receptoriais, kas sąlygoja adhezijos molekulių raišką, uždegimo ląstelių migraciją, trombocitų agregaciją, endotelio pralaidumo padidėjimą, NO mažėjimą [132].

Kiekvieno širdies susitraukimo metu generuojama pulsinė banga, kuri plinta „arteriniu medžiu“ sutikdama pasipriešinimą dėl siaurėjančio bendro arterijų skerspjūvio, ypač siaurose raumenų arterijose, arba arterinio medžio išsišakojimo vietose. Susiformavusi atspindėta pulsinė banga grįžta į širdį. Atspindėtos bangos plitimo greitis ir širdies ciklo fazė, kurioje banga grįžta (sistolė ar diastolė) priklauso nuo periferinių kraujagyslių rezistentiškumo, elastingumo, centrinio AKS. Jauniems, sveikiems žmonėms, kurių arterijos elastingos, atspindėta pulsinė banga grįžta į

kylančią aortą diastolėje, mažėja centrinis sistolinis ir didėja diastolinis AKS, palaikoma pakankama koronarinė kraujotaka [133]. Esant elastingai arterijos sienelai plintanti pulsuojanti kraujo tėkmė tampa pastovi (pulsavimo slopinimas), dėl ko gerėja periferinių organų aprūpinimas krauju [134]. Pulsinės bangos sklidimo greitis priklauso nuo sienelės standumo – kuo standumas didesnis, arterijos sienelė storesnė ir mažesnis jos diametras, tuo greičiau plinta banga [135, 136]. Normoje periferinės arterijos standesnės, todėl pulsinės bangos amplitudė didėja tolstant nuo širdies (amplifikacijos fenomenas) [137]. Padidėjus arterijų sienelės standumui, didėja pulsinės bangos plitimo greitis (PBG) ir ankstyvas (sistolėje, o ne diastolėje) atspindėtos bangos grįžimas į kylančią aortą. Dėl to aortoje didėja sistolinis, mažėja diastolinis AKS, didėja krūvis kairiajam skilveliui, vystosi KS miokardo hipertrofija, blogėja koronarinė perfuzija, pulsuojanti, ne vientisa tėkmė pasislenka toliau periferijos ir smulkiųjų arterijų link. Smulkios arterijos degeneruoja, sutrinka mikrocirkuliacija (inkstų, smegenų ir kt) ir išsivysto organų–taikinių nepakankamumas [138].

Arterijų standumo padidėjimas, sienelės storėjimas, endotelio disfunkcija vystosi nevienodu greičiu. Tai individualus kiekvieno žmogaus senėjimo procesas, kuris gali būti vertinamas kaip palankus arba ne. Tradiciniai kardiovaskuliniai RV, tokie kaip AH, dislipidemija, MetS, CD, rūkymas, sąveikauja su amžiniais pakitimais, aktyvina aterosklerozės vystymąsi ir aterosklerotinės plokštelės formavimąsi. Aterosklerozė gali vystytis ne tik klasikinių rizikos veiksnių poveikyje, bet ir vykstant ankstyvam kraujagyslių senėjimui. Šis procesas pavadintas ankstyvojo kraujagyslių senėjimo sindromu (angl. *Early Vascular Aging, EVA*) [139]. Autoriai pažymi, kad arterijų senėjimas (standėjimas) priklauso ne tik nuo žinomų RV poveikio, bet vidinių ir galbūt, nežinomų išorinių faktorių [140, 138].

Literatūros duomenimis, sveikiems asmenims, turintiems standesnes arterijas, rizika susirgti AH padidėja 3 kartus penkerių metų bėgyje [141]. Nustatyta, kad arterijų standumas, pulsinės bangos greitis, centrinis spaudimas aortoje yra svarbūs, nepriklausomi ŠKL rizikos veiksniai. Šių rodiklių nustatymas ir vertinimas kartu su tradiciniais RV gali padidinti prognostinę klasikinių ŠKL rizikos vertinimo skalių reikšmę [142, 143, 144]. Pulsinės bangos sklidimo greitis aortoje pripažintas „auksiniu standartu“, atspindinčiu arterijų standumą, ir jo vertinimas rekomenduotas Europos kardiologų draugijos Širdies ir kraujagyslių ligų prevencijos klinikinėje praktikoje [145] ir Arterinės hipertenzijos gydymo gairėse [146]. Aortos standumo, kaip reikšmingo nepriklausomo ŠKL prognozuojančio veiksnio, vertinimas padeda tiksliau įvertinti tikrąją paciento ŠKL riziką.

2.2.2. Arterijų standumo tyrimo metodai

Arterijų standumą galima tirti neinvaziniu būdu, kuris šiuo metu dažniausiai taikomas klinikinėje praktikoje. Pagal matavimo vietą skiriami vietiniai, regioniniai ir sisteminiai arterijų standumo matavimo metodai.

Sisteminio arterijų standumo vertinimo metodai

Sisteminio standumo vertinimas paremtas sisteminio arterinio komplianso – arterijos sienelės išsitempimo (sienelės savybė pasiduoti, reaguoti į slėgio pokyčius širdies susitraukimo metu) – vertinimu pagal hemodinaminius parametrus analizuojant pulsinės bangos formą [147, 148, 149]. Sisteminio standumo vertinimui dažniausiai naudojami aparatai HDI/PulseWave CR-2000 arba CVProfilor DO-2020/MD-3000 (Hypertension Diagnostics Inc., JAV). Atliekant tyrimą, analizuojant pulsinės bangos formą, vertinami hemodinaminiai parametrai, tokie kaip arterinis talpumo kompliansas (angl. *capacitive compliance*), svyravimų kompliansas (angl. *oscillatory compliance*), sisteminis arterinis standumas, bendras kraujagyslinis impedansas. Klinikinėje praktikoje sisteminį arterinį kompliansą galima išskaičiuoti pagal susitraukimo tūrio ir pulsinio arterinio spaudimo santykį [150]. Šios metodikos trūkumas – sisteminio arterinio elastingumo vertinimas neatsižvelgiant į ŠSD ir atitinkamai širdies ciklo trukmę. Ilgalaikiai tyrimai neįrodė, kad sisteminis arterijų kompliansas ar sisteminis standumas turi prognostinę vertę numatant ūminius ŠKL įvykius [151, 152].

Lokalaus (vietinio) arterijų standumo vertinimo metodai

Vertinant lokalų arterijos sienelės standumą išgaunama tiesioginė informacija apie vienos, dažniausiai paviršinės, arba giliau esančios (pvz. aortos), tiriamos arterijos būklę [153]. Dažniausiai vertinimui naudojami vizualizuojantys metodai, leidžiantis matuoti pulsinius arterijos diametro pokyčius kaip atsaką į pulsinio spaudimo kitimą (ultragarsiniai aparatai su vaizdo kontūro brėžimo technika (angl. *echotracking*). Kartu su arterijų standumu papildomai yra vertinamas intimos–medijos storis (IMS). Labiausiai ši metodika paplitusi vertinant bendrųjų miego arterijų (BMA) lokalų standumą, IMS, diametro, tūrio pokyčius spindyje [154, 155, 156].

Lokalų arterijos standumą galima vertinti ir atliekant magnetinio rezonanso tomografijos tyrimą (MRT) (dažniausiai vertinamas aortos standumas) [157]. Šiam metodui būdingas didelis tikslumas, be to, kartu su aortos standumu, yra galimybė ištirti medikamentinės terapijos poveikį arterijų standumui. Tačiau dėl aukštos MRT kainos, laiko, reikalingo ištyrimui ir rezultatų vertinimui, šis metodas retai taikomas įprastinėje klinikinėje praktikoje ir atliekant epidemiologinius tyrimus.

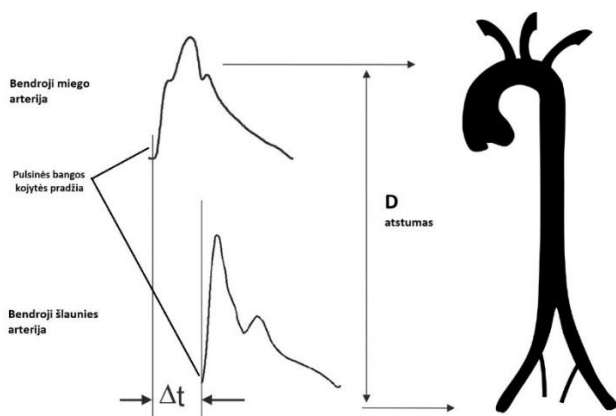
Regioninio arterijų standumo vertinimo metodai.

Nustatant regioninį arterijų standumą, vienas iš pagrindinių neinvaziais metodais išmatuojamų rodiklių yra pulsinės bangos sklidimo greitis (PBG) tam tikrose kraujagyslinio medžio vietose. Dabartinėje klinikinėje praktikoje aortos standumo vertinimo „auksinis standartas“ yra miego–šlaunies PBG (mšPBG) – patikimas aortos sienelės elastingumo indeksas.

Pulsinės bangos sklidimo greitis priklauso nuo arterijos sienelės savybių – kuo sienelė standesnė, storesnė bei mažesnis arterijos diametras, tuo PBG yra didesnis

[158, 159]. Stambiųjų arterijų sienelės elastinės savybės keičiasi išilgai „arterinio medžio“. Proksimalinės arterijos elastingesnės, distalinės arterijos standesnės, todėl, vertinant PBG skirtingose segmentuose, jis bus nevienodas. Pas žmogų PBG didėja nuo 4 – 5 m/s kylančios aortos segmente iki 5 – 6 m/s pilvo aortoje ir 8 – 9 m/s šlaunies artreijoje [160]. Aortos standumo padidėjimas susijęs su amžiumi ir patologinėmis būklėmis [161]. Ankstyvas atspindėtų bangų grįžimas į aortos šaknį ir centrinio arterinio spaudimo padidėjimas daugiausiai priklauso nuo arterijų sienelės struktūrinių ir funkcinių pakitimų. Nuo aortos sienelės savybių ir nuo centrinio arterinio spaudimo lygio priklauso smegenų, inkstų ir širdies kraujotaka [162, 163].

Pulsinės bangos sklidimo greičio matavimo principas nėra sudėtingas – dažniausiai yra naudojama „foot-to-foot“ metodika (matuojamas įvairių bangų greitis nuo vieno taško, kuriame pulsinės bangos spaudimo kreivė pradeda kilti per sistolę, iki kito). PBG apskaičiuojamas kaip santykis tarp atstumo (D) metrais ir laiko (s) skirtumo (Δt), per kurį banga nukeliauja žinomą atstumą: $PBG = D/\Delta t$, m/s (5 pav.). Kelias, kurį praeina pulsinė banga tarp dviejų registravimo taškų (pvz., tarp dešniosios pusės bendrosios miego ir šlaunies arterijų) prilyginamas atstumui tarp dviejų matavimo vietų. Atstumas turi būti išmatuotas labai tiksliai, nes ir nedidelės matavimo paklaidos gali stipriai iškreipti miego–šlaunies arterijų PBG (mšPBG) rezultatą [164].



5 pav. Miego–šlaunies arterijų pulsinės bangos greičio matavimas.
 $PBG = D/\Delta t$, m/s (Δt – laiko skirtumas).

Pulsinės bangos registravimui naudojamos kelios metodikos. *Complior System* (Colson, Les Lilas, Prancūzija) prietaisai pulsines bangas registruoja mechaniniais davikliais, kurie pridedami prie odos vienu metu [165]. Prietaisas leidžia išmatuoti standumą aortoje (miego–šlaunies arterijų PBG), viršutinių (miego–žasto arterijų PBG) ir apatinių (šlaunies–nugarinės pėdos arterijų PBG) galūnių arterijų standumą.

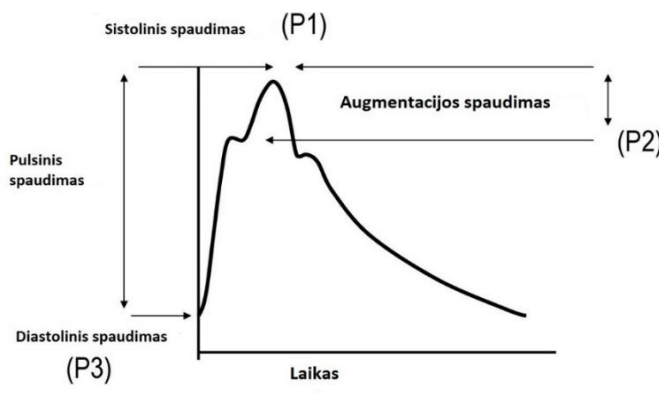
Taikant aplanacinės tonometrijos metodiką, *SphygmoCor* (ArtCor Medical, Sydney, Australija) aparatu pulsinė banga registruojama iš skirtingų vietų paeiliui ir sklidimo laikas apskaičiuojamas pagal kartu registruojamą elektrokardiogramą (EKG). Didelio tikslumo aplanacinis tonometras paeiliui per trumpą laiką registruoja bendrosios miego ir šlaunies arba stipininės arterijų pulsinės bangos kreives.

Nustatomas laikas tarp R dantelio EKG ir pulsinės bangos didėjimo pradžios ir, tuo remiantis, apskaičiuojamas pulsinės bangos sklidimo laikas. Vertinant sklidimo laiką ir atstumą tarp pulsinės bangos registravimo vietų apskaičiuojamas miego-šlaunies arterijų PBG (m/s) [166]. Šis metodas populiarus ir plačiai naudojamas. Kartu su arterijų standumu, yra apskaičiuojama ir centrinis sistolinis kraujospūdis bei centrinis pulsinis spaudimas. Miego-šlaunies arterijų PBG padidėjimas > 10 m/s vertinamas kaip organų-taikinių pažeidimo požymis [167, 168].

Prietaisas *PulsePen* (Diatecne, Italija) registruoja centrinį spaudimą aortoje ir pulsinės bangos formą įvairiose arterijose: miego, šlaunies, žasto, stipininėse. Atliekant tyrimą kartu registruojama ir EKG.

Siekiant eliminuoti momentinį AKS poveikį į kraujagyslės sienelę registruojant pulsinę bangą, buvo pasiūlytas *VaSera-1000* prietaisas (Fukuda, Denshi, Japonija). Tyrimas atliekamas sfigmomanometrijos būdu, jį atliekant PBG nustatomas arteriniame segmente nuo žasto iki kulkšnies. Apskaičiuojamas širdies-kulkšnies indeksas (angl. *cardio-ankle vascular index, CAVI*), kuris koreliuoja su aortos PBG ir ateroskleroze vainikinėse arterijose (jos buvimu ir sunkumu). CAVI reikšmė 9,0 ir daugiau laikoma patologinė [169, 170].

Vertinant arterijų standumą kartu gali būti vertinamas ir augmentacijos indeksas (AIx), kuris suteikia papildomą informaciją apie arterinio medžio būklę. Kai kraujagyslės sienelė elastinga, PBG nėra aukštas ir atspindėta pulsinė bangai grįžta į aortos šaknį diastolės metu. Padidėjus sienelės standumui didėja ir PBG, kas lemia ankstesnį atspindėtos bangos grįžimą. Ankščiau grįžtanti atspindėta pulsinė banga sustiprina pirmyn sklindančios spaudimo bangos ankstyvesnį (t.y., sistolinį) komponentą, taip didindama sistolinį spaudimą. Augmentacijos indeksas išreiškiamas antrojo ir pirmojo sistolinių pikų skirtumo pulsinio spaudimo procentais: $AIx = P2 - P1/P3 * 100 (\%)$ (6 pav.) [171, 172].



6 pav. Augmentacijos indekso išskaičiavimas. Pulsinė banga registruota aplanacinės tonometrijos metodu.
 $AIx = P2 - P1/P3 * 100 (\%)$

AIX apibūdina atspindėtą spaudimo bangą ir koreliuoja su aortos standumu bei didėja progresuojant aterosklerozei. Šis indeksas priklauso nuo PBG aortoje, diastolinio AKS, ūgio ir amžiaus [173].

Aplanacinės tonometrijos metodu (prietaisas SphygmoCor, ArtCor, Sydnejus, Australija) išmatuotų arterinių rodiklių rezultatai automatiškai palyginami su sveikų žmonių hemodinaminiais parametrais, saugomais prietaiso duomenų bazėje. Aortos standumo padidėjimas modifikuoja centrinę arterinę spaudimą, kuris labiau, nei AKS, išmatuotas žasto arterijoje, atspindi kraujotaką vainikinėse ir smegenų arterijose [174].

Literatūroje aprašytą nemažai veiksnių, darančių įtaką pulsinės bangos sklidimo greičiui:

- arterinis kraujo spaudimas (fiziologiniai AKS, pulsinio spaudimo pokyčiai nuo aortos periferijos link) – analizuojant ryšį tarp PBG ir AKS pacientams, sergantiems AH ir ateroskleroze, nustatytas labiau išreikštas pulsinio spaudimo ryšys su aortos PBG, negu su periferinių arterijų PBG [175, 176];
- arterijos diametras ir sienelės storis – tai parametrai, kurie kinta (mažėja) nuo kylančios aortos iki periferijos;
- kraujo tankis ir klampumas – smulkiuose arterijose kraujo klampumas mažesnis negu stambesnėse;
- arterijos sienelės elastingės savybės – išsitempimas, standumas – priklauso nuo kolageno, elastinio ir lygiųjų raumenų ląstelių kiekio arterijos sienelėje. Periferiniuose arterijose vyrauja kolageno skaidulos ir lygiųjų raumenų ląstelės, dėl to, tolstant nuo širdies, arterijos tampa standesnės, didėja ir PBG [102];
- amžius – daugelis tyrimų parodė PBG (miego–šlaunies arterijų segmente) didėjimą ryšium su amžiumi nepriklausomai nuo tiriamųjų lyties (*COMPLIOR* tyrimo, kuriame dalyvavo 2000 arterine hipertenzija sergančių pacientų, rezultatai parodė, kad amžius, po sistolinio AKS, yra pagrindinis veiksnys, lemiantys PBG pokytį [177];
- lytis – vyrų aortos PBG didesnis nepriklausomai nuo amžiaus ir AKS [178];
- antropometriniai duomenys – nustatytas PBG padidėjimas nutukusiems asmenims nepriklausomai nuo amžiaus, lyties ir AKS, taip pat stebėtas arterijų standumo sumažėjimas mažėjant KMI [179];
- širdies susitraukimų dažnis (ŠSD) – R. S. Cunhas su bendraautoriais tyrinėjo ŠSD ryšį su arterijų standumu, esant normaliam ir padidintam AKS, ir nustatė, kad ŠSD tiesiogiai koreliuoja su PBG nepriklausomai nuo amžiaus ir AKS – didėjant vienam didėja ir kitas [180];
- genetiniai faktoriai – tyrinėjant renino–angiotenzino–aldosterono sistemos genų polimorfizmo įtaką arteriniam standumui pacientams, sergantiems arterine hipertenzija, nustatyta, kas šio geno polimorfizmas nedaro įtakos PBG asmenims, esant normaliam AKS, tuo tarpu sergantiems AH, AT1C

- geno buvimas alelėje yra susijęs su arterinio standumo padidėjimu nepriklausomai nuo lyties [181];
- homocisteinas – nustatytas reikšmingas ryšys tarp PBG ir homocisteino koncentracijos kraujo plazmoje [182].

2.2.3. Arterijų standumas, kardiovakuliniai rizikos veiksniai, širdies ir kraujagyslių ligų rizika

Pastaruosius kelis dešimtmečius didelis dėmesys yra skiriamas ŠKL profilaktikai ir pirmiausia, pagrindinių rizikos veiksnių (dislipidemija, AH, rūkymas, gliukozės apykaitos sutrikimai ir CD) korekcijai. Išskiriamas individualizuotas ŠKL rizikos nustatymas, kuriam ypač svarbus ankstyvas arterijų standumo pokyčių vertinimas.

Europos kardiologų draugija dar 2013 metais pateiktose Arterinės hipertenzijos gydymo gairėse rekomendavo miego–šlaunies arterijų PBG („auksinį standartą“ nustatant aortos standumą) vertinimą kaip papildomą ŠKL rizikos veiksnį šalia tradicinių, įskaitant bendros kardiovaskulinės rizikos (angl. *Systematic Coronary Risk Evaluation, SCORE*) ir Framingamo koronarinės širdies ligos išsivystymo rizikos įvertinimo skales [183]. Rekomenduota slenkstinė PBG vertė > 12 m/s 2013 metais buvo sumažinta iki 10 m/s, atsižvelgiant į tai, kad tikrasis anatominis atstumas, kuriuo sklinda pulsinė banga nuo bendrosios miego iki šlaunies arterijų yra apie 20% trumpesnis, nei išmatuotas [184].

Atliktų tyrimų rezultatai patvirtina, kad padidėjęs aortos standumas (vertinamas kaip PBG padidėjimas) yra nepriklausomas ŠKL ir kardiovaskulinio mirštamumo rizikos veiksnys bendroje populiacijose, mirtinų ir nemirtinų koronarinėjų sindromų ir insulto tarp pacientų, sergančių AH ir 2 tipo CD [185, 186, 187, 188, 189]. Nustatytas PBG ir kitų RV (amžiaus, lyties, ŠSD, liemens apimties, mikroalbuminurijos, kairiojo skilvelio miokardo hipertrofijos ir kt.) tarpusavio ryšys [190, 191].

2.3. Kairiojo skilvelio diastolinė disfunkcija ir išsaugotos kairiojo skilvelio išstūmio frakcijos širdies nepakankamumas

Kairiojo skilvelio (KS) diastolinė disfunkcija literatūroje įvardinta ankstyvuju ikiklinikiniu širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų žymeniu, kuriai progresuojant išsivysto širdies nepakankamumas (ŠN). Pasaulyje didėja pacientų, sergančių lėtiniu ŠN, kas iš dalies susiję su mirtingumo sumažėjimu ir išgyvenamumo prailgėjimu dėka šiuolaikinių diagnostikos ir gydymo galimybių. Dažniausiai lėtiniam ŠN būdinga sutrikusi kairiojo skilvelio sistolinė funkcija. Tačiau daliai pacientų (apie 35 – 50 proc.), esant ŠN, nustatoma pakankama kairiojo skilvelio išstūmio frakcija (IF) [192]. Pažymėtina, kad Europos Sąjungos šalyse tarp 7000 pacientų, sergančių ŠN, 54 proc. diagnozuojamas sumažintos KS išstūmio frakcijos ŠN ir 46 proc. –

išsaugotos KS išstūmio frakcijos ŠN (IIFŠN) [193]. Dažniausiai širdies ultragarsinio tyrimo metu nustatoma KS diastolinė disfunkcija, kuriai būdingas KS atsipalaidavimo sulėtėjimas, kas, ilgainiui, sąlygoja KS prisipildymo sutrikimą.

Širdies nepakankamumas, esant išsaugotai KS išstūmio frakcijai, tampa reikšminga našta ir sąlygoja daugiau kaip pusę visų hospitalizacijų dėl ŠN paūmėjimo [194]. Kairiojo skilvelio diastolinės disfunkcijos – IIFŠN pirmtako – dažnis bendroje suaugusiųjų populiacijoje siekia 11–27 proc. Esant MetS, KS diastolinės disfunkcijos dažnis didėja ir siekia 35 proc. [30, 195], 2 tipo CD ir prediabeto grupėje – 50 proc., koronarinės širdies ligos grupėje – 60 proc. ir 70 proc. tarp pacientų, sergančių CD ir KŠL [196, 197, 198, 199]. Kairiojo skilvelio diastolinė disfunkcija ir IIFŠN sąlygoja blogėjančią pacientų gyvenimo kokybę mažindami fizinį pajėgumą bei toleranciją krūviui [200]. Šios būklės dažnai diagnozuojamos pacientams sergantiems AH, infiltracine (amiloidozė, hemochromatozė) arba restrikcine kardiomiopatija, 2 tipo CD, nutukusiems [201]. Asmenys, esant MetS ir (arba) CD, kartais nurodo oro trūkumą ir sumažėjusią fizinio krūvio toleranciją, sąlygota būtent KS diastoline disfunkcija [30, 202]. Sergančiųjų IIFŠN išgyvenamumas beveik nesiskiria nuo pacientų, turinčių sumažintos KS IF širdies nepakankamumą [203, 204]. Literatūros duomenimis, pagrindinis veiksnys, atsakingas už IIFŠN būdingus hemodinaminius sutrikimus ir klinikinius simptomus, yra KS diastolinės funkcijos sutrikimas.

2.3.1. Kairiojo skilvelio diastolinės disfunkcijos ir ankstyvojo širdies nepakankamumo patofiziologiniai mechanizmai

Pagrindiniai faktoriai, darantys įtaką KS prisipildymui, yra prisipildymo laikas, kuris priklauso nuo ŠSD, ir prisipildymo greitis, priklausantis nuo anatominių ir fiziologinių skilvelių bei prieširdžių savybių.

Kairiojo skilvelio diastolę, trunkančią nuo aortos vožtuvo burių užsidarymo iki dviburio vožtuvo burių užsidarymo, sudaro keli periodai:

- izovoluminis atsipalaidavimas / relaksacija – periodas nuo aortos vožtuvo užsidarymo iki dviburio vožtuvo atsidadymo (angl. *isovolumic relaxation time, IVRT*). Šiam periodui būdingi kairiojo skilvelio geometrijos pokyčiai, lydimi spaudimo kairiajam skilvelyje sumažėjimo. Izovoluminio atsipalaidavimo laiko prailgėjimas rodo relaksacijos sulėtėjimą, sutrumpėjimas – KS prisipildymo spaudimo padidėjimą;
- greitas ankstyvas prisipildymas – trunka nuo dviburio vožtuvo atsidadymo iki spaudimų tarp kairiojo prieširdžio ir kairiojo skilvelio susilyginimo. Atsidiarius dviburiam vožtuvui, KS prisipildymas daugiau priklauso ne nuo aktyvios ląstelinės relaksacijos, bet nuo kraujo pritekėjimo, kuris savo ruožtu priklauso nuo dviburio vožtuvo angos ploto ir prisipildymo spaudimo [205];

- lėtas prisipildymas (diastazė) – tai pasyvaus kraujo pritekėjimo į kairįjį skilvelį periodas. Diastazės trukmė atitinka deceleracijos laiką – ankstyvą diastolinio KS prisipildymo kraujo tėkmės lėtėjimo laiką. Deceleracijos laiko prailgėjimas rodo sulėtėjusį pasyvų KS prisipildymą, sutrumpėjimas – didėjantį prisipildymo spaudimą. Šioje fazėje susilygina spaudimai tarp kairiojo prieširdžio ir kairiojo skilvelio.
- kairiojo prieširdžio susitraukimas.

Diastolės pradžioje spaudimas KS mažėja, įvyksta pasyvus prisipildymas dėl spaudimų skirtumo tarp kairiojo prieširdžio ir skilvelio. Kairysis skilvelis prisipildo atsipalaiduojant miokardui ir didėjant ertmei ir vėliau, susitraukiant kairiajam prieširdžiui. Fiziologinėmis sąlygomis apie 60 – 90 proc. KS prisipildymo įvyksta per ankstyvą fazę (greitas prisipildymas) ir 5 – 35 proc. – kairiojo prieširdžio susitraukimo metu. Diastazėje kraujo tėkmė iš kairiojo prieširdžio yra minimali (apie 5 proc.) [206].

Pagrindiniai veiksniai, darantys įtaką KS diastolei, yra:

- skilvelio atsipalaidavimo greitis, kuris priklauso nuo Ca^{2+} jonų judėjimo kardiomiocite iš citozolio į sarkoplazminį tinklą ir atgal;
- skilvelio miokardo standumas (kompliansas), kuris priklauso nuo miokardo masės, fibrozės, išemijos, nekrozės arba uždegimo židinių buvimo miokarde, perikardo lapelių elastingumo;
- kairiojo prieširdžio susitraukimas [207].

KS atsipalaidavimas (relaksacija) prasideda sistolėje, trunka per izovoliūminę relaksaciją ir pasibaigia ankstyvojo diastolinio prisipildymo fazėje. Šiuo periodu vyksta kraujo pritekėjimas į prieširdžius ir skilvelių prisipildymas. Kairiojo skilvelio atsipalaidavimas – tai nemažai energijos reikalaujantis procesas (priklausantis nuo aktino ir miozino disociacijos, Ca^{2+} jonų transporto iš citozolio į sarkoplazminį tinklą ir Ca^{2+} jonų koncentracijos mažėjimo kardiomiocito citoplazmoje). Energijos sąnaudos, reikalingos Ca^{2+} jonų inaktyvavimui didesnės nei jų transportavimui į miofilamentus, dėl ko diastolė tampa ankstyvuoju taikiniu širdies ligų patogenezėje [208, 209].

Kardiomiocito susitraukimas ir atsipalaidavimas reguliuojamas Ca^{2+} jonų judėjimu. Šiame procese dalyvauja mažiausiai 5 baltymai. Iš pradžių Ca^{2+} jonai pagal koncentracijos gradientą transportuojami per sarkolemoje aktyvuotus Ca^{2+} kanalus į ląsteles. Dalis Ca^{2+} jonų aktyvuoja proteinkinazę A, fosforilinančią RyR2 receptorius. RyR2 – tai baltymas, atsakingas už Ca^{2+} jonų transporto iš sarkoplazminio tinklo slopinimą. Likęs laisvas Ca^{2+} miofibrilėse susijungia su troponinu C ir įvyksta miofibrilų sutrumpėjimas [210]. Kartu, kita Ca^{2+} jonų dalis kontaktuoja su sarkoplazminio tinklo fermentu – Ca^{2+} -adenozintrifosfataze (Ca^{2+} -ATPaze), kuri transportuoja Ca^{2+} jonus atgal į sarkoplazminį tinklą prieš koncentracijos gradientą [211]. Likusi Ca^{2+} jonų dalis iš sarkoplazminio tinklo pereina į mitochondrijas. Apie

70 proc. viso Ca^{2+} transportuojama į sarkoplazminį tinklą, 2 proc. – į mitochondrijas ir apie 28 proc. lieka kardiomiocito citoplazmoje [212].

Ca^{2+} jonų judėjimas iš sarkoplazminio tinklo vyksta dalyvaujant fermentui Ca^{2+} -ATPazei. Šis fermentas turi kelias formas ir miokarde randama jo SERCA2a forma. Ramybėje jos aktyvumas kardiomiocite yra žemas. Didėjant Ca^{2+} jonų koncentracijai mioplazmoje Ca^{2+} -ATPazė aktyvuojama, kas sąlygoja didėjančią Ca^{2+} jonų pasisavinimo greitį sarkoplazminiame tinkle [213].

Nustatyta, kad aktyviosios deguonies formos daro įtaką Ca^{2+} jonų transporto baltymams. Galbūt dėl to slopinami Na^+ ir Ca^{2+} jonų siurbliai, Ca^{2+} -ATPazės aktyvumas, mažėja Ca^{2+} jonų atsargos sarkoplazminiame tinkle. Azoto oksido sintazės-1, esančios šalia sarkoplazminio tinklo, aktyvinimas skatina Ca^{2+} jonų judėjimą.

Titinas – dar vienas sarkoplazminis baltymas, esantis ir kardiomiocitose, ir kraujagyslių sienelėje bei lygiosiuose raumenyse. Miokarde titinas yra dviejų formų: N2BA ir N2B [214, 215]. M. Helmesas su bendraautoriais tyrimuose su žiurkių miokardo miofibrilėmis nustatė, kad sarkomero trumpėjimas, sąlygotas Ca^{2+} jonų koncentracijos didėjimu, sumažėjus Ca^{2+} jonų kiekiui greitai atsistato į pradinį ilgį. Per laboratorinius bandymus nustatyta, kad nuo baltymo titino priklauso sarkomero atsistatymo greitis [216]. Literatūroje titinas kartu su kitais baltymais aprašomi kaip miokardo išsitempimo lygį apibūdinantys faktoriai [217].

Kardiomiocitų lygyje vykstantys procesai kinta dėl įvairių veiksnių poveikio:

- sutrinka Ca^{2+} jonų apykaita dėl transportinių baltymų (RyR2, Ca^{2+} jonų siurblio, titino) pakitimų;
- sutrinka Ca^{2+} jonų transportas į sarkoplazminį tinklą iš citoplazmos dėl ciklinio adenozinmonofosfato koncentracijos mažėjimo esant tranzitorinei miokardo išemijai; adozintrifosfato ir kreatinfosfato biosintezės mažėjimo, vystantis fibrozei ir hipertrofijai. To pasėkoje miofibrilių atsipalaidavimas tampa daliniu ir sulėtėjusiu;
- vystantis acidozei vandenilio jonai konkuruoja su Ca^{2+} jonais dėl ant troponino C molekulės esančių surišimo vietų ir sumažina miofibrilių aktyvaciją.

Be kardiomiocituose vykstančių pokyčių, vystantis KS diastolinei disfunkcijai, kinta kolageno ir elastino santykis tarpląstelinėje medžiagoje. Atliekant histologinį miokardo ištyrimą nustatytas kolageno padidėjimas, elastino sumažėjimas, didesnė pirmo tipo kolageno raiška [218]. Kolageno sintezės didėjimą sąlygoja ir miofibroblastai, diferencijavę iš fibroblastų TNF- β poveikyje [219, 220, 221].

Simpatoadrenerginės sistemos aktyvumas veikia KS atsipalaidavimą. Simpatoadrenerginės ir RAAS sistemų aktyvavimas skatina miokardo hipertrofijos ir fibrozės vystymąsi. Angiotenzinas II stimuliuoja pirmo tipo kolageno, kuris yra vienas iš pagrindinių faktorių lemiančių diastolinį KS standumą, sintezę. Iširtas AT II poveikis miokardo fibroblastuose – didėjant AT II koncentracijai, skatinama jungiamojo audinio baltymų sintezė. Kartu sumažėja metaloproteinazės-1,

skatinančios kolageno degradaciją, sintezę. Reikšmingas poveikis išsivystant fibrozei priskiriamas ir aldosteronui. Noradrenalinas daro įtaką miokardo remodeliavimosi procesui tiesiogiai per α - ir β - adrenoreceptorius. Aktyvuojant proteinkinazėms A ir C, noradrenalinas padidina viduląstelinio Ca^{2+} ir ciklinio adenozinmonofosfato koncentracijas, dėl ko skatinama kardiomiocitų hipertrofija [222]. Ilgalaikis simpatoadrenerginės sistemos aktyvumas stimuliuoja audinių augimo procesus, KS remodeliavimą bei blogina miokardo aprūpinimą krauju.

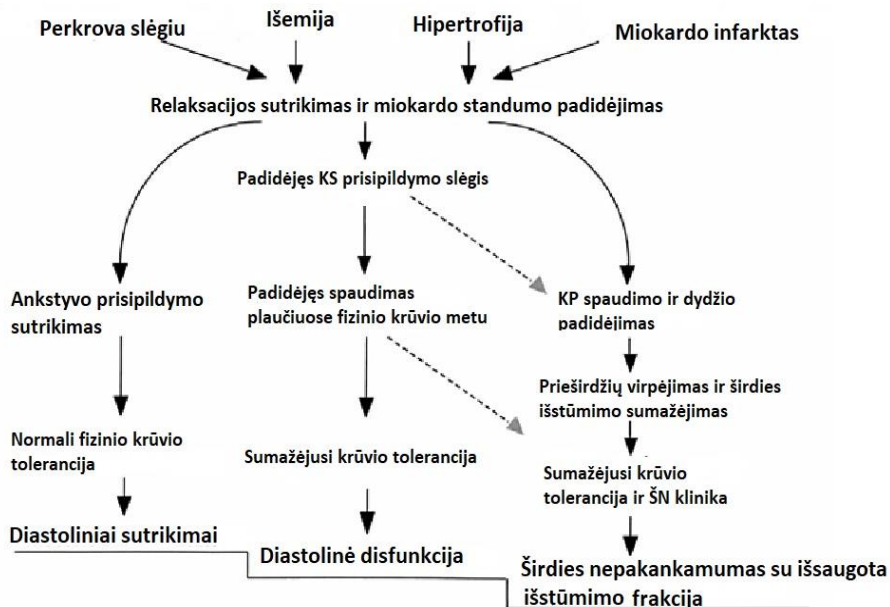
Prouždegiminė būklė vainikinių arterijų endotelio ląstelėse aktyvuoja reaktyviųjų deguonies formų gamybą, o tai mažina NO prieinamumą kardiomiocituose. NO trūkumas sąlygoja proteinkinazės G aktyvumo sumažėjimą, dėl ko vystosi kardiomiocitų hipertrofija, koncentrinė KS remodeliacija ir standumo padidėjimas dėl titino hipofosforilinimo [223]. Hipertrofuojuojant miokardui kardiomiocituose aktyvuojama papildomų miofibrilių sintezė, lėtėja kardiomiocitų susitraukimas, susidaro tvirtos tarpląstelinės jungtys, išsivysto miokardo fibrozė. Minėti pokyčiai nulemia ir funkcinius pakitimus: lėtėja KS prisipildymas (dėl ilgesnio Ca^{2+} jonų sulaikymo miofibrilėse) ir didėja miokardo standumas (dėl fibrozės). Kairiojo skilvelio miokardo hipertrofija ir padidėjęs diastolinis standumas – tai kompensaciniai mechanizmai, leidžiantys palaikyti normalią išstūmio frakciją iki tol, kol kiti faktoriai, tokie kaip oksidacinis stresas, hipoksija, toksinis veikimas arba vegetacinė disreguliacija, nesutrikdys susitraukimo. Kol kas mokslininkams nepavyksta pilnai aprašyti procesų, kurių metu aktyvuojamas ląstelės genetinis aparatas ir naujų baltymų sintezė. Galimai, titinas – tai kardiomiocituose esantis „sensorius“, kurio molekulė atpažįsta ir atsako į įtempimo bei suspaudimo lygį susitraukimo metu [224, 225].

Didėjant miokardo standumui, didėja galinis spaudimas KS. Miokardo hipertrofija ir fibrozė sumažina KS sienelės elastingumą. Pagal normą 70 – 80 proc. koronarinės kraujotakos vyksta per diastolę. Lėtėjant miokardo atsipalaidavimui, laikas, per kurį vainikinės arterijos prisipildo krauju, trumpėja, nes diastolės pradžioje miokardas dar yra susitraukimo stadijoje. Suspaudžiamos intramuralinės kraujagyslės, didėja KS diastolinis spaudimas, dėl ko pablogėja subendokardinė kraujotaka, vystosi miokardo išemija.

Diastolės parametrai priklauso ir nuo dviburio vožtuvo angos ploto, kraujo slyties jėgų, amžiaus, kūno masės. Kairiojo skilvelio diastolinei disfunkcijai ne visada būdingas padidintas galinis prisipildymo slėgis. Esant nedidelio laipsnio KS atsipalaidavimo sulėtėjimui, įsijungia kompensaciniai mechanizmai, sąlygojantys kraujotakos persiskirstymą į prieširdžių sistolės pusę. Kairiojo prieširdžio aktyvesnio susitraukimo dėka padidinama kraujo tėkmė į KS, palaikomas normalus bendras diastolinis prisipildymas ir pakankamas smūginis tūris [226].

Toliau trinkant KS atsipalaidavimui ir didėjant miokardo standumui, didėja ir prisipildymo spaudimas kairiajame skilvelyje. Stebimas pablogėjęs kraujo pritekėjimas į KS, patologinis spaudimo didėjimas plaučių venose ir mažėjantis širdies išstūmimas. Kliniškai, pradinėse stadijose, sumažėjęs širdies išstūmimas

pasireiškia kaip bendras silpnumas, mažėjanti fizinio krūvio tolerancija, oro trūkumas per fizinį krūvį. Progresuojant ligai, didėja kairysis prieširdis ir slėgis jame. Ryškėja simptomatika per fizinį krūvį, vėliau ramybėje ir išsivysto IIFŠN (7 pav.) [227]. Ląstelių lygyje silpnėja kardiomiocitų susitraukimas, sumažėja Ca^{2+} jonų transportas iš sarkoplazminio tinklo, didėja Ca^{2+} jonų koncentracija diastolėje ir sulėtėja Ca^{2+} jonų pašalinimas iš mioplazmos [228]. Apie 50–čiai proc. pacientų, sergančių lėtiniu ŠN, padidėjusi Ca^{2+} jonų koncentracija diastolės metu ir nereguliuojamas asinchroniškas jų išėjimas iš sarkoplazminio tinklo gali sukelti skilvelinius ritmo sutrikimus ir staigią mirtį [229, 230].

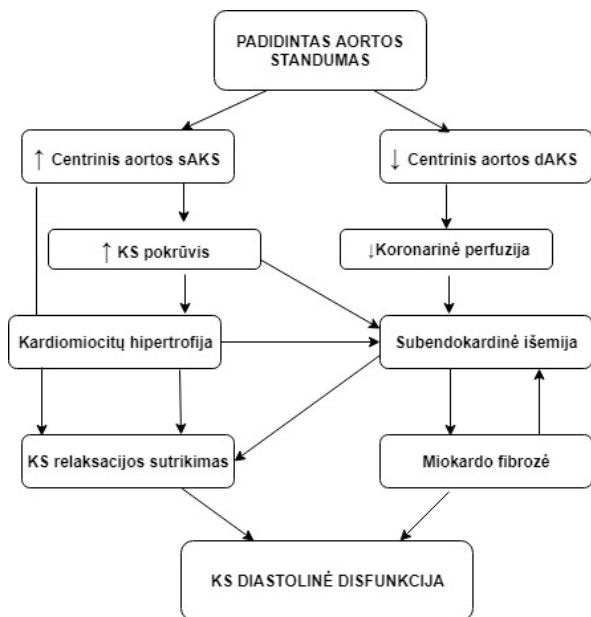


7 pav. Kairiojo skilvelio diastolinės disfunkcijos ir išsaugotos kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijos širdies nepakankamumo išsivystymo patofiziologiniai mechanizmai (modifikuota pagal [226]).

Esant MetS, širdies geometrijos ir struktūros morfologiniai pokyčiai yra tarpiniai besivystant širdies funkcijos sutrikimui. Lėtinis padidėjusio spaudimo poveikis miokardui ir antrinė koncentrinė kairiojo skilvelio miokardo hipertrofija lemia blogėjančią KS prisipildymą, kas didina IIFŠN riziką. Kadangi KS diastolinė disfunkcija dažniausiai progresuoja laipsniškai ir iki simptomų atsiradimo gali trukti kelis metus, jos ankstyvas nustatymas ir laiku suteiktas gydymas gali užkirsti kelią negrįžtamiems struktūriniais širdies pakitimams.

2.3.2. Kairiojo skilvelio diastolinė disfunkcija ir arterijų standumas

Kairiojo skilvelio miokardo standumas, kaip ir arterijų standumas, didėja su amžiumi, sergant AH, CD [231, 232]. Širdies atliekama funkcija tiesiogiai priklauso nuo arterijų sienelių savybių. Kelis dešimtmečius mokslininkai tyrinėja arterijų standumo ir KS diastolinės disfunkcijos bei IIFŠN tarpusavio sąsajas. Kairiojo skilvelio diastolinę funkciją įtakoja įvairūs veiksniai, tokie kaip amžius, lytis, AKS, kurie taip pat įtakoja ir arterijų standėjimą [233]. Analizuojant sąsajas tarp padidinto arterijų standumo, KS prisipildymo spaudimo didėjimo ir diastolinės disfunkcijos, literatūroje aprašyti keli galimi patofiziologiniai keliai. Dėl padidėjusio aortos standumo ir greitesnio atspindėtos pulsinės bangos grįžimo į kylančiąją aortą, didėja centrinis sistolinis AKS, centrinis pulsinis spaudimas ir pokrūvis kairiajam skilveliui [234]. Padidėjęs pokrūvis skatina kardiomiocitų hipertrofiją ir KS atsipalaidavimo sulėtėjimą. Dėl mažėjančio diastolinio AKS aortoje sutrinka vainikinė kraujotaka, kas kartu su kardiomiocitų hipertrofija ir padidėjusiu pokrūviu skatina ir palaiko subendokardinę išemiją. Sulėtėjęs KS miokardo atsipalaidavimas ir besivystanti intersticinė fibrozė sąlygoja KS miokardo standumo padidėjimą (8 pav.) [235].



8 pav. Padidinto aortos standumo ir kairiojo skilvelio diastolinės disfunkcijos tarpusavio sąsajos (modifikuota pagal [234]).

Sutrumpinimai: KS – kairysis skilvelis, dAKS – diastolinis arterinis kraujospūdis.

Išties, ryšys tarp KS standumo ir arterijų standėjimo tirtas skirtingose pacientų grupėse (bendroje populiacijoje, sergančiųjų AH, CD, vyresnio amžiaus) ir įrodytos sąsajos tarp aortos standumo padidėjimo ir sumažėjusios tolerancijos krūviui bei ŠN klinikos pasireiškimo [236, 237]. Tiriant pacientus, sergančius AH, nustatyta

padidinto arterijų standumo įtaka kairiojo skilvelio struktūriniais pokyčiams [238, 239]. AH būdinga koncentrinė miokardo remodeliacija ir hipertrofija sąlygoja KS diastolinės disfunkcijos atsiradimą ir progresavimą [240, 241]. Padidėję PBG ir augmentacijos indeksas taip pat siejami su KS sistolinės ir diastolinės funkcijų sutrikimu [242, 243]. Kadangi padidintas aortos standumas yra nepriklausomas mirtingumo nuo ŠKL rizikos veiksnys [244], jo sąlygotas diastolinės disfunkcijos progresavimas iki galbūt, IIFŠN, yra vienas iš didėjančios mirtingumo rizikos nuo ŠKL mechanizmų [245].

2.3.3. Metabolinis sindromas, arterijų standumas ir kairiojo skilvelio diastolinė disfunkcija

Literatūroje aprašyti keletas galimų patofiziologinių mechanizmų, paaškinančių ryšį tarp KS diastolinės ir sistolinės disfunkcijų ir atsparumo insulinui, MetS, sutrikusios gliukozės apykaitos bei CD (9 pav.).



9 pav. Sąveikos tarp metabolinio sindromo, miokardo disfunkcijos ir širdies ir kraujagyslių ligų.

Santrumpos: TG – trigliceridai, AGE – padidėjusios glikacijos liekanos (angl. *advanced glycation end products*).

Kardiometabolinių rizikos veiksnių derinys, būdingas MetS, sąlygoja tam tikrų metabolinių pakitimų išsivystymą, iš kurių svarbiausi:

- atsparumas insulinui ir hiperinsulinemija;
- gliuko- ir lipotoksiškumas;

- padidėjęs citokinų aktyvumas;
- padidėjęs trigliceridų ir glikacijos liekanų kaupimas miocituose ir tarpląstelinėje medžiagoje.

Hiperinsulinemija ir hiperglikemija, kartu su padidintu simpatinės nervų sistemos aktyvumu sąlygoja endotelio funkcijos sutrikimą. Sutrikus endotelio pralaidumui, atsakui į lėtinį uždegiminį procesą, skatinamas arterijų sienelių remodeliavimas, standumo padidėjimas, aterosklerozės vystymasis ir progresavimas ir vainikinėse ir kitose kraujotakos sistemos arterijose [246]. Morfologiniai miokardo pakitimai, tokie kaip miocitų hipertrofija, perivaskulinė fibrozė, kolageno kaupimas, yra glikacijos liekanų, laisvųjų riebiųjų rūgščių ir oksidacinio streso poveikio rezultatas [247]. Pacientų, sergančių neišeminės kilmės ŠN ir CD, endomiokardo biopsijuose nustatytas padidintas glikacijos liekanų kaupimasis ir kolageno kiekis, kas siejama su KS standumo didėjimu [248]. Padidėjęs trigliceridų kiekis miokarde pacientams, esant gliukozės tolerancijos sutrikimui arba CD, gali sąlygoti kardiomiocitų žūtį dėl lipotoksiškumo ir nulemti diastolinės ir sistolinės KS disfunkcijų išsivystymą [249, 250, 251, 252]. Didėjant arterijų standumui, centriniam AKS ir pulsiniui spaudimui, didėja pokrūvis KS. Tai lemia deguonies suvartojimo padidėjimą miokarde. Dėl metabolinių pakitimų, sąlygojančių miokardo perfuzijos sutrikimą, išsivysto neatitikimas tarp deguonies ir energijos poreikio ir aprūpinimo, kas lemia miokardo disfunkcijos išsivystymą. Šie ankstyvi patologiniai miokardo pokyčiai gali ilgą laiką nesukelti klinikos, tačiau jų progresavimas gali lemti ŠN išsivystymą ir KS sistolinės ir diastolinės funkcijų sutrikimą.

Kitas svarbus ŠN rizikos veiksnys ir MetS komponentas – tai nutukimas [253]. Nustatytas stiprus nepriklausomas ryšys tarp KMI ir ŠN išsivystymo ir progresavimo: Framingamo tyrime 5881 pacientų kohortoje nustatyta, kad didėjant KMI per 1 vienetą, ŠN rizika vyrams didėjo 5 proc., moterims – 7 proc. [254]. *Physicians Health* studijoje tarp 21094 tiriamųjų (amžiaus vidurkis 53 metai) KMI reikšmė tarp 25 – 29,9 kg/m² ir KMI ≥ 30 kg/m² buvo nepriklausomai susijusi su naujai išsivysčiusiu ŠN [255]. Šalia KMI, liemens apimtis, fizinio aktyvumo lygis taip pat susiję su naujo ŠN atsiradimu [256]. Nutukimas esant atsparumui insulinui [257] ir per metabolinį, uždegiminį (IL-6, CRP, resistinas) ir hormoninį veikimo mechanizmus sąlygoja KS diastolinės disfunkcijos atsiradimą ir ŠN išsivystymą [258, 259]. Tikslinio KMI siekimas ir palaikymas potencialiai gali padėti sumažinti naujo ŠN pasireiškimo dažnį bei esamo ŠN progresavimą.

Paskutinį dešimtmetį naujų tyrimų rezultatai suteikė daug reikšmingos informacijos apie KS diastolinės disfunkcijos ir IIFŠN etiologinius, patofiziologinius mechanizmus. Histologiškai ištyrus pacientų, turinčių KS diastolinę disfunkciją arba sergančiųjų IIFŠN, miokardą nustatyta eilė struktūrinių ir funkcinių pakitimų, tokių kaip kardiomiocitų hipertrofija, intersticinė fibrozė, sutrikęs miokardo skaidulų atsipalaidavimas, padidėjęs kardiomiocitų standumas. Taip pat aprašyta endotelio disfunkcijos (sutrikusi adhezijos molekulių funkcija), uždegiminių ląstelių sekretuojamo TGF-β ir oksidacinio streso sąlygoto nitrotirosino kiekio padidėjimo

įtaka KS distolinės disfunkcijos ir IIFŠN išsivystymui [260, 261]. Šie nauji duomenys apie miokardo remodeliacijos ir disfunkcijos procesus literatūroje atspindi naują išsaugotos KS išstūmio frakcijos ŠN paradigmą [262]. Remiantis šiomis prielaidomis miokardo remodeliavimasis, diastolinė disfunkcija ir IIFŠN išsivysto esant tam tikroms patologinėms būklėms [263]. Svarbiausios iš jų – tai nutukimas, AH, gliukozės apykaitos sutrikimai, 2 tipo CD, lėtinė obstrukcinė plaučių liga, anemija, lėtinė inkstų liga. Dėl sisteminės lėtinės uždegiminės būklės vainikinių arterijų endotelio ląstelėse uždegiminių mediatorių (IL-6, TNF- α , sST2, pentaksinas-3) poveikyje susidaro laisvieji deguonies radikalai (slopinantis NO prieinamumą endotelio ląstelėms), padidėja kraujagyslinių ląstelių adhezijos molekulių (angl. *vascular cell adhesion molecule, VCAM*) ir E-selektino raiška [264, 265]. To pasėkoje mažėja proteinkinazės G aktyvumas, vystosi kardiomiocitų hipertrofija, koncentrinė kairiojo skilvelio remodeliacija ir miokardo standumo padidėjimas bei atsipalaidavimo sutrikimas. Kraujagyslinių ląstelių adhezijos molekulių ir E-selektino raiškos padidėjimas skatina monocitų migraciją į kraujagyslės sienelę [266]. Migravę monocitai sekretuoja TGF- β , kurio poveikyje skatinama fibroblastų transformaciją į miofibroblastus, dalyvaujančius kolageno kaupime arterijos sienelėje [267, 268]. Dėl aprašytų pokyčių sutrinka KS atsipalaidavimas, didėja miokardo standumas, kas skatina diastolinės disfunkcijos, pagrindinio IIFŠN komponento, atsiradimą.

Nustatyta nemažai rizikos veiksnių, siejamų su ŠN išsivystymu ir progresavimu. Didelės apimties epidemiologiniai tyrimai padėjo identifikuoti šiuos veiksnius bendrojoje populiacijoje. Framingamo studijoje, pradėtoje 1970 m. su 20 metų stebėjimo laikotarpiu, sergantiems AH nustatyta didelė rizika susirgti ŠN (39 proc. vyrų ir 59 proc. moterų ŠN grupėje nustatyta AH). Antra priežastis po AH, sąlygojanti ŠN išsivystymą, yra miokardo infarktas (34 proc. vyrų ir 13 proc. moterų ŠN grupėje). Kiti aprašyti rizikos veiksniai – tai CD, KS miokardo hipertrofija ir širdies vožtuvų ligos [269]. Pagal Nacionalinės sveikatos ir mitybos tyrimo apžvalgos (angl. *National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES I*) rezultatus KŠL labiausiai įtakojo ŠN išsivystymą ir progresavimą. Kiti aprašyti veiksniai – tai MetS, rūkymas, fizinio aktyvumo stoka, nutukimas, žemas socialinis statusas, CD, širdies vožtuvų ligos [270].

Kadangi MetS, CD ir nutukimas vis labiau plinta pasaulyje, jų įtaka ŠN ir kitų ŠKL atsiradimui ir progresavimui domina daugelį mokslininkų [271]. J. Butleris su bendraautoriais išanalizavo MetS įtaką ŠKL išsivystymui ir mirštamumui 3031 vyresnio amžiaus (70 – 79 m.) pacientų grupėje. Tyrimas truko 6 metus. Esant MetS, nustatyta reikšmingai didesnė miokardo infarkto, ūminių koronarinių įvykių, ŠN ir hospitalizacijų dėl įvairių priežasčių rizika [272]. Autoriai nenustatė reikšmingo skirtumo tarp bendro mirštamumo tiriamųjų grupėse esant MetS ir be jo. E. Ingelssonas su bendraautoriais po 20 metų pakartotinai ištyrus 2314 pacientų, nesergančių ŠN arba KŠL, kohortą nustatė, kad MetS buvimas reikšmingai siejosi su ŠN išsivystymo rizika bei progresavimu [273]. Keturių metų stebėjimo Aterosklerozės tyrime (angl. *Multi-ethnic study of atherosclerosis, MESA*) du MetS

komponentai – pilvinio tipo nutukimas ir hiperglikemija – buvo reikšmingi ir nepriklausomi stazinio ŠN išsivystymo veiksniai [274]. Pagal *NHANES III* tyrimo rezultatus MetS du kartus didino riziką susirgti ŠN [275]. Atsparumas insulinui, nesant CD, taip pat daro įtaką ŠN išsivystymui. Nustatyta, kad atsparumas insulinui ir insulino koncentracija kraujyje nevalgius yra reikšmingi stazinio ŠN išsivystymo rizikos veiksniai [276]. J. Arnlovas su bendraautoriais, tirdami 50-ies metų vyrus po 20 metų stebėjimo laikotarpio, nustatė reikšmingas sąsajas tarp atsparumo insulinui ir KS diastolinės ir sistolinės disfunkcijų [277, 278].

Taigi, remiantis atliktų epidemiologinių tyrimų rezultatais, nutukimas, atsparumas insulinui, gliukozės apykaitos sutrikimai yra reikšmingi KS diastolinės disfunkcijos ir ŠN išsivystymo rizikos veiksniai [279, 280]. Jų modifikavimas, kartu su arterijų standumo mažinimu, turėtų būti įtraukti į ŠN prevencijos ir gydymo rekomendacijas.

2.3.4. Kairiojo skilvelio diastolinės disfunkcijos ir išsaugotos kairiojo skilvelio išstūmio frakcijos širdies nepakankamumo diagnostika

IIFŠN pacientams, turintiems MetS arba CD, dažniausiai nustatomas vėlesnėse stadijose. Tai lemia veiksniai, priklausantys nuo paciento, nuo medicinos personalo ir pačios patologijos, kurios patogenezė nėra iki galo išaiškinta, o diagnostika sudėtinga. Tiek pacientai pavėluotai kreipiasi į gydytojus, tiek bendros praktikos gydytojai, endokrinologai arba CD specialistai rutiniškai nevertina objektyvaus paciento fizinio pajėgumo, blogėjančios fizinio krūvio tolerancijos, neatlieka natriuretinių peptidų koncentracijos kraujyje ištyrimo. Tuo tarpu standartiškai BPG kabinete per profilaktinį patikrinimą atliekami elektrokardiograma (EKG) ir krūtinės ląstos ir plaučių rentgenologinis tyrimas tik iš dalies gali padėti nustatant KS disfunkciją (vertinant KS hipertrofijos požymius EKG, ertmės padidėjimą). Remiantis nauja paradigma, diagnozuojant IIFŠN, rekomenduojama įvertinti jo tikimybę pagal antropometrinius duomenis ir gretutines patologines būkles [258]. Kairiojo skilvelio diastolinė disfunkcija ir IIFŠN dažniausiai nustatomi vyresnio amžiaus asmenims, moterims, esant gretutinei patologijai (AH, MetS, CD, rečiau KŠL). Nustatoma pakankama kairiojo skilvelio IF, simptomai ir požymiai dažniausiai nėra specifiniai, pradinėse stadijose pasireiškiantys tik krūvio metu. Tokie struktūriniai pakitimai, salygojantys KS disfunkciją, kaip miokardo hipertrofija, fibrozė, infiltracinės miokardo ligos, išemija gali būti patvirtinami širdies ultragarsinio tyrimo metu.

Širdies kateterizavimas ir kairiojo skilvelio ir prieširdžio spaudimų bei tūrių matavimas įvardinti „auksiniu standartu“ vertinant KS diastolinę funkciją [281]. Tačiau įprastinėje klinikinėje praktikoje vertinant KS diastolinę funkciją pirmiausiai pasirenkami neinvaziniai tyrimų metodai, dažniausiai echokardiografija. Amerikos echokardiografijos asociacijos ir Europos širdies ir kraujagyslių vaizdinių tyrimų asociacijos 2016 metais parengtos KS diastolinės disfunkcijos echokardiografinio

vertinimo rekomendacijos atnaujino buvusių gairių duomenis [282]. Remiantis naujomis rekomendacijomis, nustatant KS diastolinę funkciją įvertinami KS geometrijos parametrai, prisipildymo bangų greičiai, deceleracijos laikas (matuojant tėkmės greičiui per dviburį vožtuvą), dviburio vožtuvo žiedo pertvarinio ir šoninio kraštų judesio bangų greičiai (audinių doplerio tyrimas), miokardo deformacija ir KS rotacinis judėsys, KP tūris ir tūrio indeksas [283, 284]. Pagal Europos kardiologų draugijos rekomendacijas [282], nustatant KS diastolinę disfunkciją esminiai struktūriniai pakitimai – tai KP tūrio indekso padidėjimas $> 34 \text{ ml/m}^2$ ir (arba) miokardo masės indekso (MMI) padidėjimas vyrams $\geq 115 \text{ g/m}^2$, moterims $\geq 95 \text{ g/m}^2$. Nustatyta, kad KP padidėjimas yra nepriklausomas ŠKL (prieširdžio virpėjimo, išeminio insulto, stazinio ŠN) ir kardiovaskulinio mirštamumo rizikos veiksnys [285]. Pagrindinis kairiojo skilvelio prisipildymo spaudimo echokardiografinis parametras – tai KS ankstyvo prisipildymo ir dviburio vožtuvo žiedo judesio greičių bangų santykis (E/e'). Esant $E/e' \geq 13$ ir dviburio vožtuvo žiedo pertvarinio ir lateralinio kraštų judesio bangų greičiams $< 8 \text{ cm/s}$ nustatoma KS distolinė disfunkcija. Vertinant KS diastolinę funkciją, siekiant tikslesnės diagnostikos, rekomenduojama matuoti kelis echokardiografinius rodiklius. Priklausomai nuo pagrindinių echokardiografinių rodiklių reikšmių KS diastolinė disfunkcija skirstoma į tris laipsnius: sutrikusi KS relaksacija, pseudonormalus ir restrikcinis KS prisipildymas [279]. Progresuojant diastolinei disfunkcijai, šalia sulėtėjusio KS atsipalaidavimo sutrinka KS prisipildymas ir didėja prisipildymo slėgis (E/e').

Europos kardiologų draugija 2016 metais parengė gaires, kuriose pateikė ŠN, taip pat ir esant išsaugotai KS išstūmio frakcijai, diagnostikos ir gydymo rekomendacijas [286]. Kadangi KS sistolinė funkcija, esant IIFŠN, nėra sutrikusi, klinika nėra specifinė, diagnozuojant šią ligą rekomenduota atsižvelgti į tris kriterijus:

- Simptomai \pm požymiai (vyresnio amžiaus pacientas, dažniausiai moteris, gretutinė patologija – AH, MetS, nutukimas, inkstų funkcijos sutrikimas, plaučių liga, plautinė hipertenzija, miego apnėja);
- Pakankama KS sistolinė funkcija (išstūmio frakcija $\geq 50\%$);
- Padidintos natriuretinių peptidų reikšmės kraujyje: B tipo natriuretinis peptidas (BNP) $> 35 \text{ pg/ml}$ ir (arba) N-terminalinio proBNP (NT-proBNP) $> 125 \text{ pg/mL}$;
ir nustatyta struktūrinė širdies liga: KS diastolinė disfunkcija ir KS miokardo hipertrofija ir (arba) KP padidėjimas.

Papildomai, nustatant KS diastolinę disfunkciją, gali būti vertinami miokardo deformacijos, išilginės įtampos pokyčiai ir triburio vožtuvo nesandarumo tėkmės greitis. Siekiant tikslesnio nustatymo, gali būti įvertinti KS prisipildymo spaudimo (E/e' santykis) ir plaučių arterijos spaudimo (triburio vožtuvo nesandarumo tėkmės greičio matavimas) pokyčiai per fizinį krūvį [287, 288]. Dažniausiai krūvio mėginys rekomenduojamas, kai atliktos ramybės echokardiografijos duomenimis nepavyksta nustatyti oro trūkumo ir (arba) sumažėjosios krūvio tolerancijos priežasties. Nustatyta, kad KS prisipildymo spaudimo padidėjimas ($E/e' > 13$) per fizinį krūvį gali

būti vertinamas kaip papildomas, šalia kitų klinikinių požymių, miokardo išemijos prognozinis žymuo [289]. S. Bangaloras su bendraautoriais nustatė, kad KP dydis, įvertintas krūvio metu, yra reikšmingas ūmių KŠL įvykių rizikos veiksnys nepriklausomai nuo KS sistolinės disfunkcijos ir miokardo išemijos [290].

Šalia echokardiografijos, diagnozuojant IIFŠN, rekomenduojama įvertinti natriuretinių peptidų (BNP arba NT-proBNP) reikšmes. Nustatyta, kad šių žymenų koncentracija kraujyje didėja sutrikus ir sistolinei ir diastolinei KS funkcijai. Pacientams, esant išsaugotai KS sistolinei funkcijai, sumažėjusiai fizinio krūvio tolerancijai ir padidintai natriuretinių peptidų koncentracijai kraujyje, tikimybė nustatyti KS diastolinę disfunkciją siekia 80 proc. [291]. Kadangi simptomai ir klinikiniai požymiai esant ŠN nėra specifiniai, daliai pacientų ramybės echokardiografiją nesuteikia pakankamai informacijos apie širdies pakitimus. Tokiu atveju rekomenduojama ištirti natriuretinių peptidų koncentraciją kraujyje. Sumažėjusios fizinio krūvio tolerancijos, širdies ir plaučių ligos reikšmės, esant kombinuotai patologijai, vertinimui rekomenduojama atlikti kardiopulmoninį krūvio mėginį (spiroergometriją) nustatant deguonies sunaudojimą. Daliai pacientų, esant oro trūkumui ir įtariant ŠN, kardiopulmoninis krūvio mėginys galėtų būti vertingas patvirtinant ankstyvą IIFŠN.

3. TIRIAMIEJI ASMENYS IR TYRIMO METODIKA

Biomedicininiam tyrimui atlikti gautas Vilniaus regioninio biomedicininių tyrimų etikos komiteto leidimas Nr. 158200-13-641-205. Visi tyrime dalyvaujantys asmenys buvo informuoti apie tyrimo eigą ir pasirašė informuoto asmens sutikimo formą.

Autorė pati kliniškai vertino tiriamuosius pakartotino ištyrimo metu, atliko dalį arterijų standumo tyrimų, didžiąją dalį echokardiografijos tyrimų. Autorė atliko kartotinius tyrimus ir įvertino tyrimų atkartojamumą, papildė esamą duomenų bazę naujais duomenimis tolimesnėms analizėms. Autorė įsisavino matematinės statistikos metodus, numatė statistinės analizės kryptis. Kartu su bendraautoriais interpretavo gautus rezultatus, rengė mokslines publikacijas, pristatė darbo rezultatus tarptautinėse konferencijose.

3.1. Tiriamieji asmenys

Tiriamųjų grupę sudarė abiejų lyčių asmenys, 2009 - 2015 metais tirti Vilniaus universiteto ligoninėje Santaros klinikose (VUL SK) pagal Asmenų, priskirtų ŠKL didelės rizikos grupei, atrankos ir prevencijos priemonių finansavimo programą (angl. *The Lithuanian high cardiovascular risk primary prevention program, LitHiR*) [292].

Į tyrimą buvo įtraukti 50 – 65 metų moterys ir 40 – 55 metų vyrai, kuriems buvo nustatytas metabolinis sindromas.

Neįtraukimo į tyrimą kriterijai:

- kliniškai pasireiškianti koronarinė širdies liga: stabili arba nestabili krūtinės angina, miokardo infarktas, atlikta perkutaninė koronarinė intervencija arba aortokoronarinių jungčių suformavimo operacija;
- persirgta galvos smegenų kraujotakos sutrikimas;
- periferinių arterijų liga;
- sunki gretutinė patologija: onkologinė liga su ryškiu organų funkcijos nepakankamumu, bet kuri terminalinės stadijos somatinė liga;
- ženklus širdies nepakankamumas (III-IV klasė pagal Niujorko širdies asociaciją) arba sumažinta KS sistolinė funkcija (KS išstūmio frakcija < 50 proc.);
- hemodinamiškai reikšmingos širdies ydos, širdies ritmo sutrikimai (prieširdžių virpėjimas arba plazdėjimas, dažna ekstrasistolija).

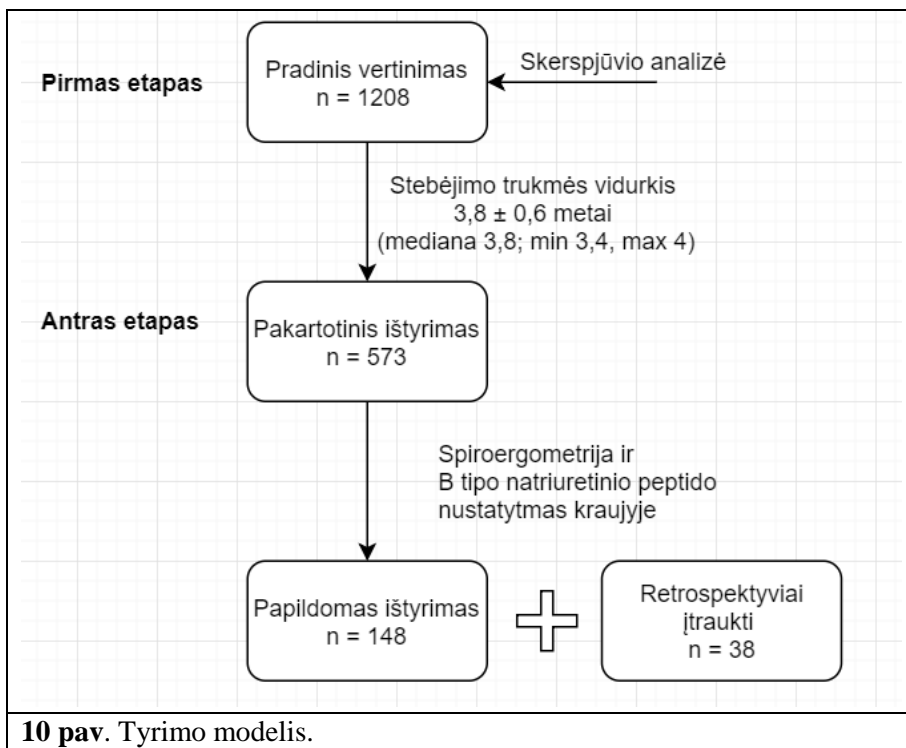
Metabolinis sindromas nustatytas remiantis 2005 metų NCEP ATP III modifikuotais kriterijais (kai nustatyti bet kurie trys iš žemiau išvardintų penkių kriterijų) [45]:

- Liemens apimtis: vyrams ≥ 102 cm, moterims ≥ 88 cm;

- Arterinis kraujo spaudimas: $\geq 130/85$ mmHg, arba gydymas vaistais, esant AH anamnezėje;
- Gliukozės koncentracija kraujyje (nevalgius): $\geq 5,6$ mmol/l, arba gydymas vaistais esant hiperglikemijai;
- DTL – Ch koncentracija serume: vyrams $< 1,03$ mmol/l; moterims $< 1,30$ mmol/l;
- TG koncentracija serume : $\geq 1,7$ mmol/l, arba gydymas vaistais.

3.2. Tyrimo eiga

Tyrimas buvo atliktas keliais etapais (10 pav.). Pirmame etape atlikta 1208 tiriamųjų duomenų skerspjūvio analizė. Antrame etape, po $3,8 \pm 0,6$ metų, 573 tiriamieji buvo ištirti pakartotinai. Tiek pradinio, tiek pakartotino vertinimo metu atliktas pilnas asmenų ištyrimas pagal LitHiR programos protokolą. Pakartotino ištyrimo metu, siekiant įvertinti ankstyvojo ŠN dažnį, 148 tiriamiesiems papildomai nustatyta B tipo natriuretinio peptido koncentracija kraujyje ir atliktas kardiopulmoninis krūvio mėginys (spiroergometrija).



Analizuojant arterijų sienelės rodiklių ir KS diastolinės disfunkcijos tarpusavio sąsajas tiriamieji, remiantis echokardiografijos duomenimis ir 2016 metų Europos

kardiologų draugijos širdies nepakankamumo diagnostikos ir gydymo rekomendacijomis [282], buvo suskirstyti į dvi grupes:

- esant KS diastolinei disfunkcijai (KS DD+),
- esant normaliai KS diastolinei funkcijai (KS DD–).

Vertinant BNP reikšmes kraujyje ir kardiopulmoninio krūvio mėginio rezultatus 148 tiriamieji buvo suskirstyti į du pogrupius:

- „ankstyvas ŠN–“: 52 tiriamieji, esant deguonies sunaudojimui piko metu (VO2 piko) > 90 proc. ir/arba BNP < 35 ng/l;
- „ankstyvas ŠN+“: 96 tiriamieji, esant deguonies sunaudojimui piko metu (VO2 piko) ≤ 90 proc. ir/arba BNP ≥ 35 ng/l.

Tiriamųjų, esant nustatytam ankstyvajam ŠN, požymių (klinikinių ir laboratorinių) palyginimui retrospektyviai įtraukti 38 asmenys, kuriems buvo patvirtintas išsaugotos KS išstūmio frakcijos ŠN ir nustatytas MetS.

Tyrimė dalyvavusiems asmenims buvo renkami tokie duomenys:

- Amžius, lytis, anamnezė (rūkymas), apžiūros ir antropometriniai matavimai (ūgis, svoris, liemens apimtis);
- klinikiniai tyrimai (arterinio kraujospūdžio matavimas, arterijų struktūros ir funkcijos tyrimai, echokardiografija, kardiopulmoninis krūvio mėginys, laboratoriniai tyrimai).

Tyrimai buvo atliekami ryte, tiriamasis turėjo būti nevalgęs, nerūkęs, negėręs alkoholio ir kavos mažiausiai 12 val iki tyrimo. Tiriamiesiems buvo rekomenduota nesportuoti mažiausiai 2 val prieš ištyrimą. Rekomenduota 12 – 48 val iki tyrimo pradžios nevartoti jokių medikamentų. Pradžioje buvo atliekami arterijų sienelės savybes vertinantys tyrimai: aplanacinė tonometrija, kulkšnies – žasto indekso ir širdies – kulkšnies indekso matavimas, bendrosios miego arterijos standumo ir intimos – medijos storio matavimas. Vėliau atlikti echokardiografija, laboratoriniai tyrimai ir kardiopulmoninis krūvio mėginys.

Arterinis kraujospūdis matuotas remiantis 2013 metų Europos kardiologų draugijos arterinės hipertenzijos gydymo rekomendacijomis [177]. Matavimai buvo atliekami tiriamajam pasėdėjus ramioje aplinkoje mažiausiai 5 minutes, manžetė uždedama žasto srityje širdies lygyje. Arterinė hipertenzija buvo nustatoma, kai sistolinis AKS buvo ≥ 140 mmHg arba diastolinis AKS ≥ 90 mmHg, arba pacientas vartojo vaistus AH gydyti.

Liemens apimtis išmatuota vidurinėje liemens linijoje, tarp apatinės šonkaulių ribos ir klubakaulio sparno. Pilvinis nutukimas nustatytas, kai liemens apimtis buvo ≥ 120 cm vyrams ir ≥ 88 cm moterims.

Kūno masės indeksas (KMI) apskaičiuotas pagal formulę: $KMI (kg/m^2) = \text{svaris (kg)} / \text{ūgis}^2 (m^2)$. Nutukimas nustatytas, kai KMI buvo ≥ 30 kg/m².

3.3. Laboratoriniai tyrimai

VUL Santaros klinikose atlikta:

- Lipidograma (bendrojo cholesterolio, mažo tankio lipoproteinų cholesterolio (MTL–Ch), didelio tankio lipoproteinų cholesterolio (DTL–Ch), trigliceridų (TG) koncentracijų veniniame kraujyje nustatymas);
- Gliukozės koncentracijos kraujo plazmoje nevalgius nustatymas;
- Didelio jautrumo C–reaktyvaus baltymo (djCRB) koncentracijos veniniame kraujyje nustatymas;
- B–tipo natriuretinio peptido (BNP) koncentracijos kraujo plazmoje nustatymas.

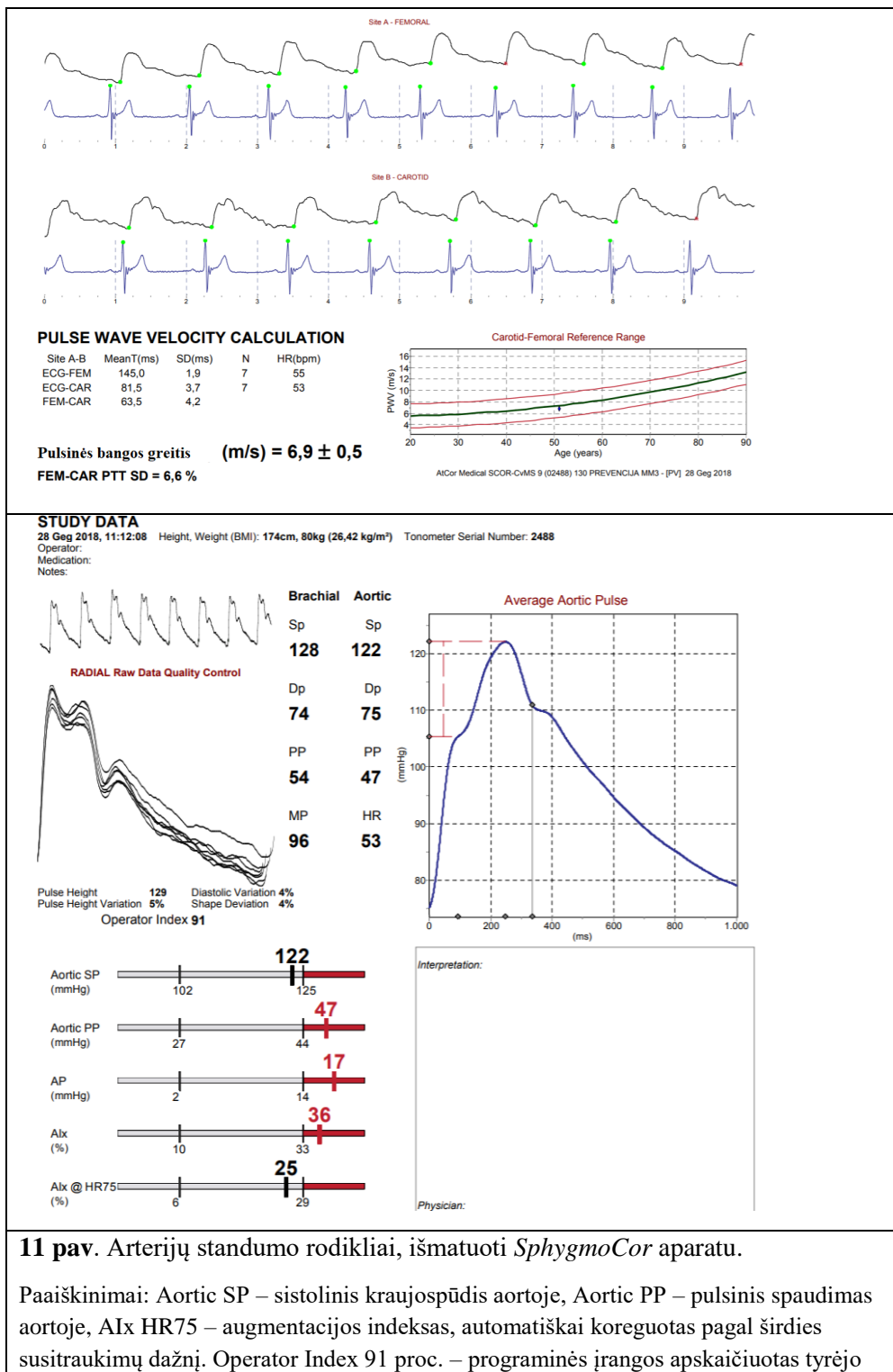
Dislipidemija nustatyta, kai bendrojo cholesterolio koncentracija buvo > 5 mmol/l arba MTL–Ch koncentracija buvo > 3 mmol/l, arba DTL–Ch koncentracija $< 1,0$ mmol/l vyrams ir $< 1,2$ mmol/l moterims, arba TG $> 1,7$ mmol/l [293].

3.4. Instrumentiniai tyrimai

3.4.1. Arterijų standumo ir centrinio arterinio kraujospūdžio tyrimas aplanacinės tonometrijos metodu

Arterijų standumui ir centriniam kraujospūdžiui vertinti buvo naudojama Sphymocor (*ArtCor Medical*, Australija) aplanacinės tonometrijos sistema su didelio tikslumo pjezoelektrinių kristalų mikromanometru (*Millar®*, *Millar Instruments*, JAV). Surandamas stipininės, miego ir šlaunies arterijų pulsas ten, kur arterijos arčiausiai kūno paviršiaus ir remiasi į kietas anatomines struktūras – riešo, kaklo ir kirkšnies srityse. Šiose vietose tyrimo metu paeiliui uždedamas specialus aplanacinės tonometrijos pjezokristalų daviklis. Prieš pradėdant tyrimą centimetrine juostele kūno paviršiuje išmatuojami šie atstumai: tarp daviklio uždėjimo vietos bendrosios miego arterijos projekcijoje ir jungo duobės, jungo duobės ir daviklio uždėjimo vietos stipininės arterijos projekcijoje, bei jungo duobės ir daviklio uždėjimo vietos šlaunies arterijos projekcijoje. Specialioje programinėje įrangoje suvedami paciento duomenys: ūgis, svoris, amžius, periferinis arterinis spaudimas ir išmatuoti atstumai. Paeiliui registruojama proksimalinės (t.y. bendrosios miego arterijos) ir distalinės paviršinės arterijos (t.y. stipininės ir šlaunies arterijų) pulsinės bangos kreivės. Spaudimo bei pulsinio tūrio kreivės kiekvienos matavimų serijos metu registruojamos 20 sekundžių ir kiekvieno matavimo rezultatai suvidurkinami. Gauti duomenys analizuojami, apskaičiuojami arterijų standumo rodikliai: miego – šlaunies arterijų pulsinės bangos greitis, augmentacijos indeksas, centrinis arterinis kraujospūdis ir centrinis pulsinis spaudimas. Apskaičiuoti rodikliai įvertinami atsižvelgiant į literatūroje pateiktas ir aparato programinėje įrangoje integruotas nuo amžiaus ir lyties

priklausomas normines vertes [294]. *SphygmoCor* programinė įranga matavimų rezultatus leidžia analizuoti ir išsaugoti duomenų bazėse (11 pav.).



11 pav. Arterijų standumo rodikliai, išmatuoti *SphygmoCor* aparatu.

Paiškinimai: Aortic SP – sistolinis kraujospūdis aortoje, Aortic PP – pulsinis spaudimas aortoje, Alx HR75 – augmentacijos indeksas, automatiškai koreguotas pagal širdies susitraukimų dažnį. Operator Index 91 proc. – programinės įrangos apskaičiuotas tyrėjo

indeksas, pagal kurį vertinama atlikto tyrimo kokybė. Siekiama šio indekso reikšmė > 85 proc.

3.4.2. Bendrosios miego arterijos standumo ir intimos–medijos storio matavimas

Bendrosios miego arterijos standumo ir intimos – medijos storio matavimas atliktas *Art.Lab (Esaote Europe B.V., Nyderlandai)* matavimų sistema, sukuriančia ir priimančia radiodažnuminius signalus ir naudojančia ultragarsinio vaizdo kontūro brėžimo techniką (angl. *Echotracking*) (12 pav.). Gulinčiam pacientui dvimačiu režimu skersiniame pjūvyje 7,5 MHz linijiniu davikliu buvo apžiūreta bendroji miego arterija, jos bifurkacija, vidinė ir išorinė miego arterijos, ieškoma aterosklerozinių plokštelių. Vėliau bendroji miego arterija buvo tirta išilginiame pjūvyje dvimačiu režimu, kuo proksimaliau bendrosios miego arterijos bifurkacijos. Užfiksavus tinkamą išilginį bendrosios miego arterijos vaizdą, ranka nustačius matavimų vietą ir arterijos centrą, tolimesnėje nuo daviklio sienelėje, ne trumpesnėje negu 15 mm atkarpoje, buvo atliktas automatinis bendrosios miego arterijos intimos – medijos storio (IMS) bei standumo (angl. *Quality Carotid Stiffness, QCS*) matavimas.



12 pav. Ultragarsinis bendrosios miego arterijos tyrimas.

3.4.3. Širdies – kulkšnies kraujagyslių indekso ir kulkšnies – žasto indekso matavimas

Širdies – kulkšnies kraujagyslių indeksas (angl. *Cardio – Ankle Vascular Index, CAVI*) ir kulkšnies – žasto indeksas buvo matuoti naudojant *Fukuda Vascular Screening* sistemą VS-1000 (*Fukuda Denshi Co, Japonija*). Ant visų keturių galūnių (abiejų žastų ir kulkšnių) uždedamos kraujospūdžio matavimo manžetės su pletizmografiniais jutikliais. Širdies – kulkšnies kraujagyslių indeksas buvo gautas iš

elektrokardiogramos ir fonokardiogramos, žasto, kulkšnies arterijų bangų ir apskaičiuotas pagal formulę: $CAVI = a\{(2\rho/\Delta P) \ln (sAKS/dAKS)PBG^2\} + b$; kur ΔP yra skirtumas tarp sistolinio (sAKS) ir diastolinio (dAKS) kraujospūdžių, ρ – kraujo klampumas; a ir b yra konstantos. Ši lygtis gauta iš *Bramwell – Hill* lygties ir standumo koeficiento β . Širdies – kulkšnies kraujagyslių indeksas atspindi aortos, šlaunies, kulkšnelių arterijų standumą. Kulkšnies – žasto indeksas leidžia nustatyti besimptomę aterosklerozę apatinių galūnių arterijose. Visi šie paskaičiavimai buvo atlikti vienu metu *VaSera* aparatu, pacientui pagulėjus ant nugaros ne mažiau kaip 10 min. Vidutinis aparato skaičiavimo nuokrypis yra 3,8 proc.

3.4.4. Echokardiografinis tyrimas

Echokardiografinis tyrimas buvo atliktas visiems tiriamiesiems, gulint ant kairiojo šono, naudojant ultragarsinį aparatą GE Vivid 4 (*GE Healthcare, New York, JAV*) ir 1,0 – 5,0 MHz daviklį. Echokardiografiniai vizdai buvo išsaugoti duomenų bazėje.

Įprastiniai echokardiografiniai matavimai atlikti pagal 2015 metų Amerikos echokardiografijos asociacijos ir Europos širdies ir kraujagyslių vaizdinių tyrimų asociacijos parengtas širdies ertmių matavimo rekomendacijas [279]. Visiems tiriamiesiems širdies ritmas buvo sinusinis.

Tyrimo metu vertinti: KS ir kairiojo prieširdžio (KP) morfometriniai matavimai; sistolinės ir diastolinės KS funkcijos parametrai. KS ir KP morfometrija vertinta priekrūtinkaulinės ilgosios KS ašies echokardiografiniuose vaizduose.

Matuoti parametrai:

- KS dd – KS diastolinis diametras (cm),
- TSP d – Tarpskilvelinės pertvaros storis diastolėje (cm),
- KSUS d – KS užpakalinės sienelės storis diastolėje (cm),
- KP priekinis – užpakalinis ilgis (cm) sistolės pabaigoje.

Vertinant viršūninius keturių ir dviejų ertmių vaizdus, taikant Simpsono diskų sumos metodą, išmatuotas KP tūris (ml) sistolės pabaigoje. Visuminė KS sistolinė funkcija vertinta pagal dviejų pjūvių Simpsono diskų sumos metodą, apskaičiuojant KS išstūmio frakciją (IF):

$IF (\text{proc.}) = \frac{\text{KS galinis diastolinis tūris (ml)} - \text{KS galinis sistolinis tūris (ml)}}{\text{KS dd}} \times 100$.

Taikytos formulės išvestiniams dydžiams apskaičiuoti:

- Miokardo masės indeksas (MMI) (g/m^2) = $0,8 \times (1,04[\text{KS dd} + \text{TSP d} + \text{KSUS d}]^3 - (\text{KS dd})^3) + 0,6/\text{kūno paviršiaus plotas}$;
- Santykinis sienelių storis (SSS) = $\text{TSP d} + \text{KSUS d} / \text{KS dd}$;
- KS indeksas (cm/m^2) = $\text{KS dd} / \text{kūno paviršiaus plotas}$;
- KP tūrio indeksas (ml/m^2) = $\text{KP tūris} / \text{kūno paviršiaus plotas}$.

Vertinant apskaičiuotus KS miokardo masės indeksą ir santykinį sienelės storį išskirti keturi KS geometrijos tipai:

- Norma: normali KS miokardo masė (MMI moterims $< 95 \text{ g/m}^2$, vyrams $< 115 \text{ g/m}^2$) ir SSS $< 0,42$;
- Koncentrinė remodeliacija: normali KS miokardo masė ir SSS $\geq 0,42$;
- Koncentrinė hipertrofija: padidėjusi KS miokardo masė (MMI moterims $\geq 95 \text{ g/m}^2$, vyrams $\geq 115 \text{ g/m}^2$) ir SSS $\geq 0,42$;
- Ekscentrinė hipertrofija: padidėjusi KS miokardo masė (MMI moterims $\geq 95 \text{ g/m}^2$, vyrams $\geq 115 \text{ g/m}^2$) ir SSS $< 0,42$.

Diastolinei KS funkcijai vertinti iš keturių kamerų viršūninio echokardiografinio vaizdo registruota tėkmė per dviburį vožtuvą, nustatant pulsinio doplerio kontrolinį tūrį ties atsidariusio vožtuvo burių kraštais. Matuoti šie rodikliai: E – maksimalus ankstyvojo KS diastolinio prisipildymo tėkmės greitis (cm/s); A – maksimalus vėlyvojo KS diastolinio prisipildymo tėkmės greitis (cm/s); EDec laikas – ankstyvojo diastolinio prisipildymo tėkmės lėtėjimo laikas (ms); IVRT – izovoliometrinio atsipalaidavimo periodo trukmė (ms); apskaičiuotas E ir A santykis. Audinių dopleriu pamatuoti pertvarinis ir šoninis dviburio vožtuvo žiedo judesio greičiai: e' – maksimalus dviburio vožtuvo žiedo judesio greitis ankstyvo prisipildymo fazėje (cm/s); a' – maksimalus dviburio vožtuvo žiedo judesio greitis prieširdžių kontrakcijos metu (cm/s). Papildomai apskaičiuotas pleištinis plaučių kapiliarų spaudimas pagal *Nagueh* formulę: esant sinusiniam ritmui ir normosistolijai – $1,24 \times (E/e'_{\text{son}}) + 1,9 \text{ mmHg}$; esant sinusinei tachikardijai – $1,47 \times (E/e'_{\text{son}}) + 1,55 \text{ mmHg}$.

Nomali diastolinė KS funkcija ir jos sutrikimas vertintas pagal 2016 metų Europos kardiologų draugijos ūminio ir lėtinio ŠN diagnostikos ir gydymo rekomendacijas [282]. Normali KS diastolinė funkcija nustatyta esant $E/A > 1,0$ ir $e'_{\text{pertv}} \geq 8 \text{ cm/s}$ ir $e'_{\text{son}} \geq 10 \text{ cm/s}$. KS diastolinės disfunkcijos vertinimas ir laipsniai pateikti 4 lentelėje.

4 lentelė. Kairiojo skilvelio diastolinės disfunkcijos vertinimas.			
Parametras	Sutrikusi KS relaksacija	Pseudonormalus KS prisipildymas	Restriktinis KS prisipildymas
E/A santykis	$< 1,0$	$1,0 - 2,0$	$> 2,0$
EDec laikas, ms	> 220	$140 - 220$	< 140
IVRT, ms	> 110	$60 - 100$	< 60
$e'_{\text{pertv}} \text{ cm/s}$	< 8	< 8	< 8
$e'_{\text{son}} \text{ cm/s}$	< 10	< 10	< 10
E/e' vid pertv-son		≥ 13	≥ 13
Sutrumpinimai: KS – kairysis skilvelis, E/A - KS prisipildymo bangų greičių santykis; EDec - KS ankstyvo prisipildymo tėkmės lėtėjimo laikas; IVRT - izovoliometrinio atsipalaidavimo periodo trukmė, e'_{pertv} – dviburio vožtuvo žiedo medialinio krašto judesio bangos greitis KS ankstyvojo prisipildymo fazėje; e'_{son} – dviburio vožtuvo žiedo			

3.4.5. Kardiopulmoninis krūvio mėginys (spiroegometrija)

Kardiopulmoninis krūvio mėginys atliktas naudojant *Vmax® Encore 229* (*SensorMedics*, JAV) sistemą, minant veloergometrą. Priklausomai nuo tiriamojo fizinio pajėgumo, lyties, amžiaus, kūno masės pasirinktas individualus progresyviai didėjančios apkrovos protokolas. Apkrova buvo didinama automatiškai ir nepertraukiamai nuo 15 iki 30 W per minutę. Fizinis krūvis pagal pasirinktą protokolą truko 8 – 12 min. Prieš krūvio mėginį buvo atlikta spirometrija rankiniu būdu kalibruotu spirometru (*SensorMedics*, JAV) ir nustatyti gyvybinė plaučių talpa bei forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę. Tyrimo metu buvo vertintas arterinis kraujospūdis ir registruojama 12-os derivacijų elektrokardiograma. Vertinti: 1) įkvepiamojo oro pasisavinamo deguonies tūris piko krūvio metu 1 kilogramui kūno masės ($VO_{2\text{piko}}$ ml/kg/min) ir procentinė šio parametro reikšmė; 2) įkvepiamojo oro pasisavinamo deguonies tūris piko krūvio metu litrais per minutę ($VO_{2\text{piko}}$ l/min) ir procentinė šio parametro reikšmė; 3) apkrova (W), krūvio trukmė (min), 4) širdies susitraukimų dažnis anaerobinio slenksčio metu, pikinis širdies susitraukimų dažnis, 6) ventiliacinis anglies dioksido ekvivalentas (VE/VCO_2), ventiliacinis deguonies ekvivalentas (VE/VO_2). Anaerobinis slenkstis nustatytas neinvaziniu būdu ventiliacinių ekvivalentų metodu (VE/VO_2 , VE/VCO_2). Krūvio nutraukimo kriterijai: VO_2 pasiekia plato ($VO_{2\text{piko}}$), respiracinis koeficientas (RQ) > 1,00. Tiriamajam nutraukus krūvį dar nepasiekus pikinio VO_2 , nustatyta VO_2 reikšmė vertinta kaip $VO_{2\text{piko}}$, pasiekus $\dot{V}SS > 85$ proc. numatyto maksimalaus $\dot{V}SS$ ir respiracinį koeficientą > 1,00. [295, 296].

3.5. Kartotiniai tyrimai

Siekiant įvertinti tyrimų atkartojamumą, daliai tiriamųjų buvo atlikti pakartotiniai tyrimai. Arterijų standumo tyrimų ir echokardiografijos atkartojamumas vertintas pakartotinai tiriant tomis pačiomis sąlygomis vienos valandos laikotarpyje, praėjus mažiausiai 20 minučių po pirmojo tyrimo (viso 20 tiriamųjų) (angl. *short term variability*). Pakartotinius tyrimus atliko tas pats tyrėjas (angl. *intraobserver variability*).

Echokardiografijos ir arterijų sienelės tyrimų metodų rodiklių atkartojamumo analizės rezultatai pateikiami 5 lentelėje. Vertinti šie matavimo paklaidą atspindintys dydžiai: skirtumų kartotinių tyrimų porose vidurkis ir vidurkio standartinis nuokrypis, šių skirtumų amplitudė, variacijos koeficientas, kartotinių tyrimų metu gautų verčių koreliacijos koeficientas.

5 lentelė. Echokardiografijos ir arterijų sienelės rodiklių atkartojamumo analizė.						
Rodiklis	Skirtumas kartotinių tyrimų porose, Vidurkis ± SN	Skirtumo min	Skirtumo max	Variacijos koeficientas proc.	Pearsono koreliacijos koeficientas	p reikšmė
TSP d, cm	0,0380 ± 0,0716	-0,0400	0,2000	5,7	0,802	< 0,001
KS dd, cm	0,0365 ±0,2177	-0,4000	0,4100	3,2	0,906	< 0,001
KSUS d, cm	0,0005 ± 0,0716	-0,1000	0,2000	32,0	0,735	< 0,001
KP storis, cm	-0,1535 ± 0,1707	-0,6000	0,0000	4,7	0,957	< 0,001
KP ilgis, cm	0,0265 ± 0,1571	-0,3000	0,4000	2,0	0,958	< 0,001
KP plotis, cm	-0,0275 ± 0,1860	-0,3000	0,4000	2,9	0,976	< 0,001
KP plotas, 4-ių ertmių vaizde, cm²	-0,0526 ± 0,6337	-1,0000	1,8000	31,7	0,989	< 0,001
KP plotas, 2-jų ertmių vaizde, cm²	0,0632 ± 0,7755	-2,0000	1,8000	31,7	0,974	< 0,001
E, cm/s	-0,0175 ± 0,0584	-0,1700	0,0800	6,4	0,941	< 0,001
A, cm/s	-0,0105 ± 0,0729	-0,2500	0,1000	6,1	0,956	< 0,001
E/A	-0,0165 ± 0,0808	-0,1600	0,1600	5,2	0,958	< 0,001
e['] pertv, cm/s	-0,4150 ± 0,8349	-2,0000	1,0000	8,4	0,881	< 0,001
e['] šon, cm/s	-0,2750 ± 1,5345	-3,0000	4,0000	10,3	0,842	< 0,001
e['] vid, cm/s	-0,3450 ± 1,0267	-2,5000	2,0000	8,3	0,868	< 0,001
E/e['] vid	0,0295 ± 0,1197	-0,1700	0,3000	8,7	0,904	< 0,001
mšPBG, m/s	0,1150 ± 0,2739	-0,3000	0,6000	2,3	0,986	< 0,001
AIx/HR	0,5500 ± 2,6651	-5,0000	8,0000	13,0	0,964	< 0,001
Centrinis vidutinis AKS, mmHg	-0,4500 ± 2,4165	-5,0000	4,0000	1,8	0,985	< 0,001

Centrinis vidutinis pulsinis spaudimas, mmHg	- 0,0500 ± 2,5644	- 5,0000	5,0000	4,9	0,981	< 0,001
Sutrumpinimai: KS – kairysis skilvelis, TSP d – tarpkilvelinės pertvaros storis diastolėje, KS dd – KS diastolinis diametras, KSUS d – KS užpakalinės sienelės storis diastolėje, mšPBG – miego – šlaunies arterijų pulsinės bangos greitis, AIx/HR – augmentacijos indeksas, automatiškai koreguotas pagal ŠSD, KP – kairysis prieširdis, E – KS ankstyvo prisipildymo bangos greitis, A – prieširdžių kontrakcijos sąlygotos KS prisipildymo bangos greitis, e' _{pertv} – dviburio vožtuvo žiedo medialinio krašto judesio bangos greitis KS ankstyvo prisipildymo fazėje, e' _{son} – MV žiedo lateralinio krašto judesio bangos greitis KS ankstyvo prisipildymo fazėje. p reikšmė atspindi koreliacinio ryšio patikimumą.						

Skirtumų pakartotinių matavimų porose standartinis nuokrypis yra dydis, kuris dažnai naudojamas tyrimo atkartojamumui apibūdinti ir atspindi galimą matavimo paklaidą. Variacijos koeficientas yra skirtumų tarp matavimo porų standartinio nuokrypio ir matavimų vidurkio santykio procentinė išraiška. Variacijos koeficientas atspindi pakartotinių tyrimų nukrypimo laipsnį. Variacijos koeficiento kokybinis įvertinimas yra toks: iki 10 proc. laikoma, kad svyravimas yra silpnas, 10-25 proc. – svyravimas vidutinis, 20-30 proc. – svyravimas didelis ir > 30 proc. – svyravimas labai didelis.

Apibendrinant galime pasakyti, kad tiriant tam pačiam tyrėjui, kartotinių tyrimų metu arterijų standumo rodiklių porų reikšmių svyravimas buvo silpnas, tik augmentacijos indekso porų reikšmių svyravimas buvo vidutinis. Kartotinių echokardiografijos tyrimų metų daugumos rodiklių porų reikšmių svyravimas buvo silpnas. KS užpakalinės sienelės storio diastolėje, KP ploto dviejų ir keturių ertmių vaizde reikšmių svyravimas tyrimų porose buvo didelis.

3.6. Statistiniai metodai

Duomenų analizei naudotas statistinis paketas STATISTICA (versija 10, StatSoft) ir SPSS (versija „17.0 for Windows“). Naudoti aprašomosios ir analitinės statistikos metodai. Kiekybiniais kintamiesiems pateikta ši aprašomoji statistika: vidurkiai, standartiniai nuokrypiai (SN), 95 proc. pasiklovimo intervalas (PI). Duomenys apie tam tikrų požymių pasiskirstymą pateikti absoliučiais skaičiais (n), procentine kintamojo dažnio išraiška.

Lyginant kategorinius kintamuosius, taikytas chi kvadrato testas; lyginant kiekybinius kintamuosius tarp dviejų grupių, naudotas Studento t-testas, kai kintamasis pasiskirstęs pagal normalųjį dėsnį, arba Vilkoksono testas (kai nepatenkinta normališkumo prielaida). Lyginant kiekybinius kintamuosius tarp daugiau nei dviejų grupių, naudota vienaveiksė dispersinė analizė (ANOVA).

Ryšio stiprumas ir priklausomybės pobūdis tarp kintamųjų vertinti apskaičiuojant Spearmano koreliacijos koeficientą ir braizant sklaidos diagramas. Koreliacijos koeficientui $r \leq 0,3$ ryšys tarp dviejų kintamųjų vertintas kaip silpnas, kai $r > 0,7$ – ryšys vertintas kaip stiprus. Esant tarpinėms r reikšmėms, ryšys vertintas kaip vidutinio stiprumo.

Galimybių santykiui (GS) įvertinti, kad veikiant tam tikram veiksniai, bus tam tikras požymis, taikyta logistinės regresijos analizė. Tyrimo rodiklių priklausomybei tirti taikytas vienfaktorinės logistinės regresijos metodas. Tęsiant analizę reikšmingi kintamieji buvo įtraukti į daugialypės pažingsninės logistinės regresijos modelius. Siekiant nustatyti ribines reikšmes (optimalų jautrumo ir specifiškumo santykį), prognozuojant KS diastolinę disfunkciją, atlikta ROC (angl. *Receiver Operating Characteristic curve*) kreivės analizė.

Nustatant kintamųjų svarbą KS diastolinės funkcijos dinamikai panaudotas atsitiktinių miškų metodas (ang. *Conditional random forests*). Analizės metu atlikti keli bandymai kintamojo svarbos stabilumo patvirtinimui. Šis metodas įvertina kiekvieno kintamojo poveikį, tiek individualų, tiek veikiant su kitais kintamaisiais. Išvados pateiktos svarbos diagramose su pažymėtu svarbos slenksčiu. Vertinant modelio stabilumą, analizė buvo kartojama kelis kartus. Atlikti keturi bandymai: pirmas ir antras – generuojant 1000 medžių, trečias ir ketvirtas – generuojant 5000 medžių. Reikšmingumo lygmuo fiksuotas ir laikomas $p < 0,05$.

4. REZULTATAI

Atsižvelgiant į suformuluotus darbo uždavinius, rezultatų skyrius suskirstytas į tris dalis:

- 4.1 poskyryje aprašytos sąsajos tarp arterijų sienelės rodiklių ir kairiojo skilvelio diastolinės disfunkcijos skerspjūvio tyrime;
- 4.2 poskyryje aprašyta arterijų sienelės rodiklių pokyčio įtaka kairiojo skilvelio diastolinės funkcijos dinamiškai išilginio stebėjimo metu;
- 4.3 poskyryje aprašyti rezultatai nustatant ankstyvąjį širdies nepakankamumą, vertinant deguonies apykaitą bei plaučių ventiliaciją fizinio krūvio metu ir natriuretinio peptido koncentraciją kraujyje.

4.1. Arterijų sienelės rodiklių ir kairiojo skilvelio diastolinės disfunkcijos tarpusavio sąsajos: skerspjūvio analizė

Tyrimo dalyvavo 1208 abiejų lyčių asmenys, ištirti 2009 – 2013 metais VUL Santaros klinikose pagal Asmenų, priskirtų ŠKL didelės rizikos grupei, atrankos ir prevencijos priemonių finansavimo programą. Visiems tiriamiesiems buvo nustatytas metabolinis sindromas. Analizuojant duomenis tiriamieji, remiantis echokardiografinio tyrimo rezultatais, buvo suskirstyti į dvi grupes: nustatyta KS diastolinė disfunkcija (KS DD+) ir nustatyta normali KS diastolinė funkcija (KS DD–). Analizės metu atliktas šių dviejų grupių tarpusavio palyginimas.

4.1.1. Tirtos kohortos bendrosios charakteristikos

Vidutinis tirtų asmenų amžius buvo $54,5 \pm 6,17$ metai. Moterys sudarė 64,8 proc. (n = 783) visos kohortos.

Tarp tiriamųjų nustatytas didelis arterinės hipertenzijos (93,3 proc., n = 1115) ir dislipidemijos (99,7 proc., n = 1204) paplitimas. Cukrinio diabeto dažnis bendroje kohortoje siekė 16,1 proc. (n = 195). Tyrimo metu apie 60 proc. asmenų (63 proc. vyrų ir 58 proc. moterų) buvo nutukę ($KMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$), virš 70 proc. visos kohortos tiriamųjų rūkė.

Didžiajai tirtų asmenų daliai (75,7 proc., n = 935) buvo nustatyta sutrikusi KS diastolinė funkcija (KS DD+). Tiriamieji, esant sutrikusiai KS diastolinei funkcijai, buvo vyresnio amžiaus ($54,7 \pm 6,0$, palyginant su $52,0 \pm 6,2$ metai), vyravo moterys (68 proc., palyginant su 54,8 proc.), turėjo aukštesnį kūno masės indeksą ($32,1 \pm 5,06$, palyginant su $30,5 \pm 4,52 \text{ kg/m}^2$) ir didesnę liemens apimtį ($106,8 \pm 10,76$, palyginant su $103,6 \pm 10,40 \text{ cm}$), didesnę ŠSD ($66,4 \pm 9,44$, palyginant su $63,8 \pm 8,25 \text{ k/min}$, visų $p < 0,05$), didesnę gliukozės koncentraciją ($6,0 \pm 1,29$ palyginant su $5,9 \pm 0,99 \text{ mmol/l}$, $p = 0,0231$). Rūkančiųjų skaičius KS DD+ grupėje buvo didesnis ir siekė 73,4 proc.

(n = 673) palyginus su 67,1 proc. (n = 197) KS DD– grupėje (p = 0,043). Bendrosios tiriamųjų charakteristikos pateiktos 6 lentelėje.

6 lentelė. Tiriamųjų charakteristika: kardiovaskulinės rizikos veiksniai, antropometriniai ir laboratoriniai rodikliai.				
Požymis	Visoje kohortoje (n = 1208) Vidurkis ± SN	KS DD+ (n = 915) Vidurkis ± SN	KS DD- (n = 292) Vidurkis ± SN	p reikšmė
Amžius, metai	54,54 ± 6,17	54,7 ± 6,00	52,0 ± 6,28	< 0,0001
Lytis, vyrai proc.	425 (35,1)	293 (32,0)	132 (45,2)	< 0,001
Arterinė hipertenzija, proc.	1115 (93,3)	856 (93,7)	257 (88,3)	0,005
Cukrinis diabetas, proc.	195 (16,1)	152 (15,7)	43 (14,7)	0,466
Niekada nerūkęs, proc.	339 (28,1)	242 (26,6)	95 (32,9)	0,043
Dislipidemija, proc.	1204 (99,7)	909 (99,7)	290 (99,7)	1,000
Svoris, kg	88,84 ± 16,79	89,1 ± 16,69	87,9 ± 17,12	0,2941
KMI, kg/m ²	31,72 ± 4,98	32,1 ± 5,06	30,5 ± 4,52	< 0,0001
Liemens apimtis, cm	106,04 ± 10,74	106,8 ± 10,76	103,6 ± 10,40	< 0,0001
Bendras cholesterolis, mmol/l	6,98 ± 1,44	7,0 ± 1,45	7,0 ± 1,41	0,7586
MTL–Ch, mmol/l	4,61 ± 1,29	4,6 ± 1,29	4,6 ± 1,31	0,8125
DTL–Ch, mmol/l	1,33 ± 0,36	1,3 ± 0,35	1,3 ± 0,40	0,8255
TG, mmol/l	2,21 ± 1,31	2,2 ± 1,27	2,2 ± 1,42	0,8623
Alkio glikemija, mmol/l	6,0 ± 1,22	6,0 ± 1,29	5,9 ± 0,99	0,0231
djCRB, mg/dl	4,06 ± 28,83	4,5 ± 33,11	2,5 ± 3,08	0,0697
ŠSD, k/min	65,77 ± 9,23	66,4 ± 9,44	63,8 ± 8,25	< 0,0001
Paaškinimai ir sutrumpinimai: KMI – kūno masės indeksas, MTL–Ch – mažo tankio lipoproteinų cholesterolis, DTL–Ch – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis, TG – trigliceridai, djCRB – didelio jautrumo C–reaktyvinis baltymas, ŠSD – širdies susitraukimų dažnis. p reikšmė nurodyta skirtumams tarp pacientų su ir be KS diastolinės disfunkcijos.				

4.1.2. Arterijų sienelės struktūros ir funkcijos rodikliai, echokardiografijos parametrai ir jų tarpusavio ryšys

Atlikus arterijų standumo tyrimus miego – šlaunies arterijų PBG vidurkis visoje kohortoje buvo $8,78 \pm 1,6$ m/s, augmentacijos indekso, automatiškai koreguoto pagal ŠSD, vidurkis buvo $25,4 \pm 9,96$ proc., bendrosios miego arterijos standumo vidurkis - $3,82 \pm 1,42$, širdies – kulkšnies indekso vidurkis - $7,99 \pm 1,62$.

Tiriamiesiems, esant sutrikusiai KS diastolinei funkcijai, nustatyti reikšmingai didesni centrinės hemodinamikos ir arterijų standumo rodiklių vidurkiai: miego-šlaunies arterijų PBG ($9,0 \pm 1,65$ vs. $8,2 \pm 1,34$ m/s, $p < 0,0001$), augmentacijos indekso, automatiškai koreguoto pagal ŠSD ($25,4 \pm 9,96$ vs. $21,1 \pm 10,84$ %, $p < 0,0001$), centrinio vidutinio kraujospūdžio ($108,6 \pm 12,85$ vs. $103,4 \pm 10,13$ mmHg, $p < 0,0001$) ir centrinio pulsinio spaudimo ($44,5 \pm 10,69$ vs. $41,9 \pm 10,80$ mmHg, $p = 0,0004$). Taip pat šios grupės tiriamiesiems nustatyti didesni vidutinio bendrosios miego arterijos standumo ($3,9 \pm 1,47$ vs. $3,5 \pm 1,32$, $p < 0,0001$) ir intimos – medijos storio vidurkiai ($656,6 \pm 105,29$ vs. $637,6 \pm 98,49$ μm , $p = 0,0069$).

Vertinant echokardiografijos duomenis tiriamiesiems, esant KS diastolinei disfunkcijai, nustatyti reikšmingai didesni miokardo masės indekso ($109,88 \pm 24,56$ vs. $101,96 \pm 21,50$ g/m², $p < 0,0001$), santykinio sienelių storio ($0,43 \pm 0,05$ vs. $0,42 \pm 0,05$, $p = 0,0023$) ir kairiojo skilvelio indekso ($2,60 \pm 0,276$ vs. $2,55 \pm 0,265$, cm/m², $p = 0,012$) vidurkiai.

Arterijų sienelės ir echokardiografijos rodiklių reikšmės visoje kohortoje ir jų palyginimas tarp tiriamųjų, esant KS diastolinei disfunkcijai (KS DD+) ir esant normaliai KS diastolinei funkcijai (KS DD–), pateikti 7 ir 8 lentelėse.

7 lentelė. Arterijų sienelės rodiklių reikšmės ir jų palyginimas tarp tiriamųjų grupių.				
Požymis	Visa kohorta (n = 1208) Vidurkis \pm SN	KS DD+ (n = 915) Vidurkis \pm SN	KS DD– (n = 292) Vidurkis \pm SN	p reikšmė
mšBPG, m/s	$8,78 \pm 1,6$	$9,0 \pm 1,65$	$8,2 \pm 1,34$	$<0,0001$
AIx/HR, proc.	$24,36 \pm 10,27$	$25,4 \pm 9,96$	$21,1 \pm 10,84$	$<0,0001$
Centrinis vidutinis AKS, mmHg	$107,36 \pm 12,35$	$108,6 \pm 12,85$	$103,4 \pm10,13$	$<0,0001$
Centrinis pulsinis spaudimas, mmHg	$43,89 \pm 10,68$	$44,5 \pm 10,69$	$41,9 \pm 10,80$	$0,0004$
CAVI vidutinis	$7,99 \pm 1,62$	$8,0 \pm 1,67$	$7,8 \pm 1,55$	$0,0721$
IMS BMA vidutinis, μm	$651,92 \pm 103,08$	$656,6 \pm 105,29$	$637,6 \pm98,49$	$0,0069$
Standumas BMA vidutinis	$3,82 \pm 1,42$	$3,9 \pm 1,47$	$3,5 \pm 1,32$	$<0,0001$

KŽI vidutinis	1,09 ± 0,09	1,1 ± 0,59	1,2 ± 0,55	0,5652
Sutrupinimai: PI – pasiklovimo intervalas, KS DD – kairiojo skilvelio diastolinė disfunkcija, mšPBG – miego – šlaunies arterijų pulsinės bangos greitis, AIx/HR – augmentacijos indeksas, koreguotas pagal širdies susitraukimų dažnį, AKS – arterinis kraujospūdis, CAVI – širdies – kulkšnies indeksas, BMA – bendroji miego arterija, IMS – intimos – medijos storis, KŽI – kulkšnies – žasto indeksas. p reikšmė apskaičiuota skirtumui tarp KS DD+ ir KS DD– grupių.				

8 lentelė. Echokardiografijos parametrų reikšmės ir jų palyginimas tarp tiriamųjų grupių.

Požymis	Visoje kohortoje (n = 1208) Vidurkis ± SN	KS DD+ (n = 915) Vidurkis ± SN	KS DD– (n = 292) Vidurkis ± SN	p reikšmė
KS indeksas, cm/m ²	2,59 ± 0,27	2,60 ± 0,276	2,55 ± 0,265	0,0126
MMI, g/m ²	107,96 ± 24,08	109,88 ± 24,560	101,96 ± 21,502	< 0,0001
SSS	0,43 ± 0,05	0,43 ± 0,054	0,42 ± 0,053	0,0023
KP tūrio indeksas, ml/m ²	32,64 ± 9,29	32,74 ± 9,651	32,31 ± 8,069	0,4523
KP tūris, ml	64,32 ± 20,25	64,40 ± 20,761	64,06 ± 18,607	0,7897
E, m/s	0,8 ± 0,17	0,76 ± 0,165	0,91 ± 0,145	< 0,0001
A, m/s	0,85 ± 0,17	0,89 ± 0,159	0,74 ± 0,136	< 0,0001
E/A santykis	0,97 ± 0,27	0,88 ± 0,231	1,25 ± 0,173	< 0,0001
EDec laikas, ms	210,81 ± 37,60	214,87 ± 39,532	198,54 ± 28,079	0,0073
e ² _{pertv} , cm/s	7,15 ± 1,86	6,69 ± 1,659	8,59 ± 1,742	< 0,0001
e ² _{son} , cm/s	9 ± 2,56	8,37 ± 2,303	10,95 ± 2,333	< 0,0001
E/ e ² _{son} santykis	9,63 ± 3,67	9,91 ± 3,934	8,75 ± 2,474	< 0,0001
E/ e ² _{pertv} santykis	11,91 ± 4,08	12,17 ± 4,362	11,07 ± 2,860	< 0,0001
E/ e ² _{vid} santykis	10,47 ± 3,44	10,75 ± 3,724	9,58 ± 2,149	< 0,0001
PPKsp, mmHg (pagal Nagueh)	13,84 ± 4,55	14,19 ± 4,879	12,75 ± 3,068	< 0,0001
Paiškinimai ir sutrupinimai: KS – kairysis skilvelis, MMI – miokardo masės indeksas, SSS – santykinis sienelių storis, KP – kairysis prieširdis, E – KS ankstyvo prisipildymo bangos greitis, A – prieširdžių kontrakcijos sąlygotos KS prisipildymo bangos greitis, EDec laikas – ankstyvo prisipildymo tėkmės lėtėjimo laikas, e ² _{pertv} – dviburio vožtuvo				

Žiedo medialinio krašto judesio bangos greitis KS ankstyvo prisipildymo fazėje, e'šon – MV žiedo lateralinio krašto judesio bangos greitis KS ankstyvo prisipildymo fazėje, PPKsp – pleištinis plaučių kapiliarų spaudimas pagal Nagueh formulę.
p reikšmė apskaičiuota skirtumui tarp KS DD+ ir KS DD– grupių.

Apibendrinant gautus rezultatus nustatyta, kad pacientai, esant sutrikusiai KS diastolinei funkcijai, reikšmingai skyrėsi tiek pagal amžių ir lytį, tiek pagal arterijų standumo bei echokardiografinius rodiklius.

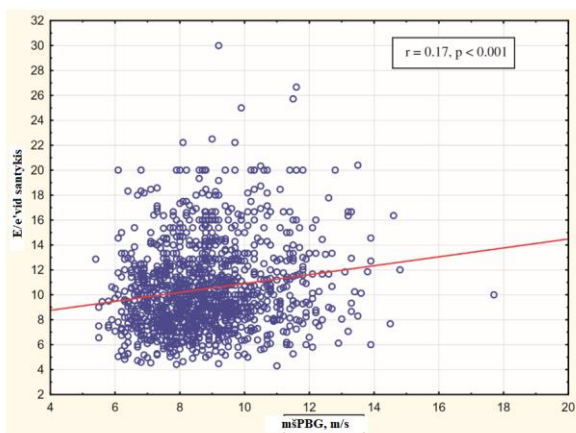
Arterijų standumo ir KS diastolinės funkcijos rodiklių tarpusavio priklausomybei tirti buvo apskaičiuoti koreliacijos koeficientai ir nubraižytos sklaidos diagramos (9 lentelė). Nustatytos statistiškai reikšmingos sąsajos tarp arterijų sienelės standumo rodiklių ir KS diastolinės funkcijos parametrų: miego – šlaunies arterijų PBG reikšmingai koreliavo su E/A santykiu ($r = -0,200$, $p < 0,001$) ir E/e' vid santykiu ($r_{msPBG} = 0,167$, $p < 0,001$) (13 pav.), augmentacijos indeksas reikšmingai koreliavo su E/A santykiu ($r_{AIx/HR} = -0,151$, $p < 0,001$) ir E/e' vid santykiu ($r = 0,136$, $p < 0,001$). Centrinis vidutinis AKS reikšmingai koreliavo tiek su E/A santykiu ($r = -0,125$), tiek su E/e' vid santykiu ($r = 0,159$), centrinis pulsinis spaudimas – su E/e' vid santykiu ($r = 0,265$, $p < 0,001$) (14 pav.). Amžius ir ŠSD (16 pav.) reikšmingai koreliavo tiek su E/A, tiek su E/e' vid santykiu. Taip pat nustatytas reikšmingas ryšys tarp E/e' vid santykio ir kūno masės indekso ($r = 0,216$, $p < 0,001$) bei miokardo masės indekso ($r = 0,324$, $p < 0,001$) (15 pav.). Pažymėtina, kad stipriausias ryšys nustatytas tarp MMI ir E/e' vid santykio.

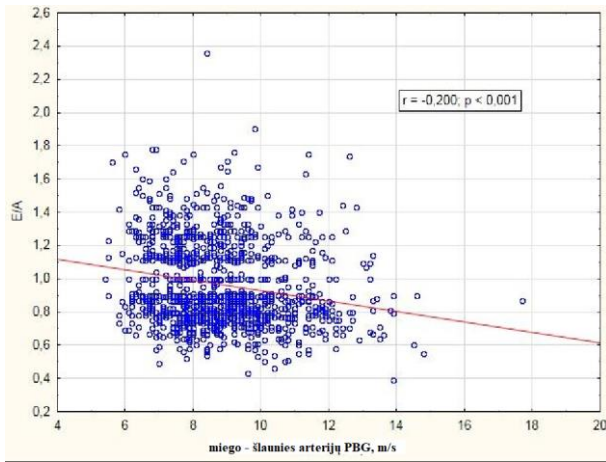
9 lentelė. Priklausomybės tarp tirtų požymių ir KS diastolinės funkcijos parametru.

Pateiktas Spearmeno koreliacijos koeficientas.

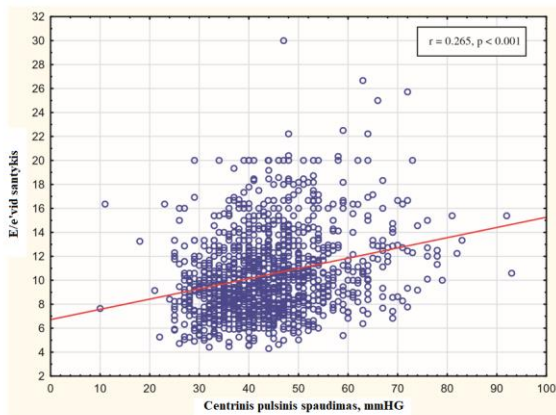
Kintamasis	E/A		E/e' _{vid}	
	r	p reikšmė	r	p reikšmė
Amžius, metai	-0,178	< 0,001	0,190	< 0,001
KMI, kg/m ²	-0,054	0,062	0,216	< 0,001
mšPBG, m/s	-0,200	< 0,001	0,167	< 0,001
AIx/HR, proc.	-0,151	< 0,001	0,136	< 0,001
Centrinis vidutinis AKS, mmHg	-0,125	< 0,001	0,159	< 0,001
Centrinis pulsinis spaudimas, mmHg	-0,053	0,068	0,265	< 0,001
IMS BMA vidutinis, μm	-0,014	0,632	0,163	< 0,001
ŠSD, k/min	-0,198	< 0,001	-0,062	0,031
CAVI vidutinis	-0,065	0,024	0,003	0,922
MMI, g/m ²	-0,037	0,199	0,324	< 0,001

Sutrumpinimai: KMI – kūno masės indeksas, mšPBG – miego – šlaunies arterijų pulsinės bangos greitis, AIx/HR – augmentacijos indeksas, automatiškai koreguotas pagal ŠSD, AKS – arterinis kraujospūdis, CAVI – širdies – kulkšnies indeksas, BMA – bendroji miego arterija, IMS – intimos – medijos storis, KŽI – kulkšnies – žasto indeksas.

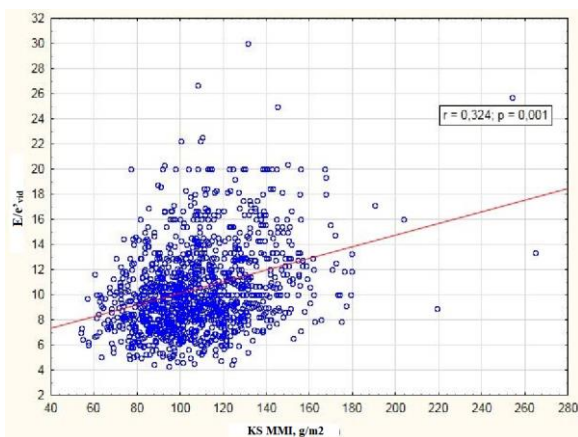




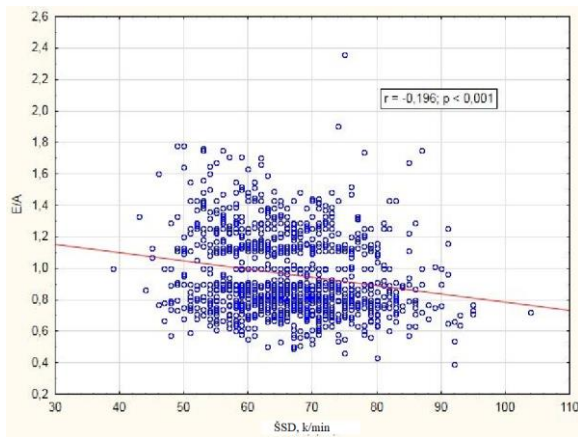
13 pav. Miego – šlaunies arterijų pulsinės bangos greičio ir E/e'_{vid} , E/A santykių tarpusavio ryšys, $n = 1208$.



14 pav. Centrinio pulsinio spaudimo ir E/e'_{vid} santykio tarpusavio ryšys, $n = 1208$.



15 pav. Kairiojo skilvelio miokardo masės indekso ir E/e'_{vid} santykio tarpusavio ryšys, $n = 1208$.



16 pav. Širdies susitraukimų dažnio ir E/A santykio tarpusavio ryšys, $n = 1208$.

Siekiant įvertinti šiame darbe tirtų požymių sąsajas su KS diastolinės disfunkcijos buvimu, taikytas vienfaktorinės logistinės regresijos metodas (10 lentelė). Nustatyta, kad su amžiumi didėja KS diastolinės disfunkcijos dažnis. Taip pat, didėjant miego–šlaunies arterijų PBG, augmentacijos indeksui, bendrosios miego arterijos standumui ir IMS, didelio jautrumo CRB koncentracijai, KMI, liemens apimčiai, ŠSD, centriniams vidutiniam AKS, centriniam pulsiniam spaudimui ir miokardo masei, KS diastolinė disfunkcija yra dažnesnė. Pažymėtina, kad mšPBG, bendrosios miego arterijos standumo ir lyties rybinių reikšmių skyriamose grupėse KS diastolinės disfunkcijos dažnis, atitinkamai, yra 41 proc., 24 proc. ir 43 proc. didesnis. Nustatytos šių reikšmingų kintamųjų ribinės reikšmės, kurios leistų prognozuoti KS diastolinę disfunkciją: miego – šlaunies arterijų PBG ribinė reikšmė, leidžianti atskirti pacientus su KS diastoline disfunkcija, yra 8,2 m/s; AIx/HR ribinė reikšmė yra 19,6 proc.; amžiaus – 54 metai; ŠSD – 64 k/min; liemens apimtis 106 cm; didelio jautrumo CRB – 3,0 mg/dl; centrinio vidutinio kraujospūdžio – 99,5 mmHg ir centrinio pulsinio spaudimo – 36,9 mmHg (10 lentelė).

10 lentelė. Vienfaktorinė logistinė regresija vertinant požymių įtaką KS diastolinės disfunkcijos buvimui.

Kintamasis	Ribinė reikšmė				
		Galimybių santykis	95% PI	p reikšmė	ROC
Amžius, metai	≥ 54	1,073	1,050 – 1,097	< 0,001	0,623
Lytis	vyras	0,571	0,436 – 0,747	< 0,001	0,566
KMI, kg/m ²	≥ 32,2	1,078	1,046 – 1,111	< 0,001	0,599
Liemens apimtis, cm	≥ 106	1,030	1,016 – 1,043	< 0,001	0,587
B–Ch, mmol/l	≥ 7,7	1,014	0,926 – 1,112	0,759	0,497
Altkio glikemija, mmol/l	≥ 6,87	1,142	1,000 – 1,303	0,05	0,536
djCRB, mg/dl	≥ 3,0	1,064	1,019 – 1,112	0,005	0,570
mšPBG, m/s	≥ 8,2	1,412	1,280 – 1,557	< 0,001	0,642
AIx/HR, proc.	≥ 19,6	1,041	1,027 – 1,054	< 0,001	0,617
Centrinis vidutinis AKS, mmHg	≥ 99,5	1,039	1,027 – 1,052	< 0,001	0,616
Pulsinis spaudimas, mmHg	≥ 36,9	1,024	1,011 – 1,038	< 0,001	0,573
CAVI vidutinis	≥ 8,4	1,078	0,993 – 1,171	0,072	0,558
IMS vidutinis, μm	≥ 662	1,002	1,000 – 1,003	0,007	0,563
Standumas BMA vidutinis	≥ 3,7	1,244	1,119 – 1,383	< 0,001	0,588
ŠSD, k/min	≥ 63,8	1,032	1,017 – 1,048	< 0,001	0,575
KŽI vidutinis	≥ 2,0	0,940	0,759 – 1,163	0,568	0,552
MMI, g/m ²	≥ 103	1,015	1,009 – 1,021	< 0,001	0,595
Rūkymas	Rūko arba rūkęs	0,741	0,557 – 0,986	0,040	0,531

Sutrumpinimai: PI – pasiklojimo intervalas, ROC – sprendimus priimančiojo ypatybių kreivė, KMI – kūno masės indeksas, B–Ch – bendras cholesterolis, MTL–Ch – mažo tankio lipoproteinų cholesterolis, DTL–Ch – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis, TG – trigliceridai, djCRB – didelio jautrumo C–reaktyvinis baltymas, ŠSD – širdies susitraukimų dažnis, mšPBG – miego – šlaunies pulsines bangos greitis, AIx/HR – augmentacijos indeksas, koreguotas pagal ŠSD, AKS – arterinis kraujospūdis, CAVI – širdies – kulkšnies indeksas, BMA – bendroji miego arterija, IMS – intimos – medijos storis, KŽI – kulkšnies – žasto indeksas, MMI – miokardo masės indeksas.

Sekančiu etapu, nustatant su KS diastoline disfunkcija reikšmingiausiai susijusius veiksnius, kintamieji, susiję su KS diastolinės disfunkcijos buvimu (10 lentelė), buvo įtraukti į pažingsninės daugialypės logistinės regresijos analizę. Dėl

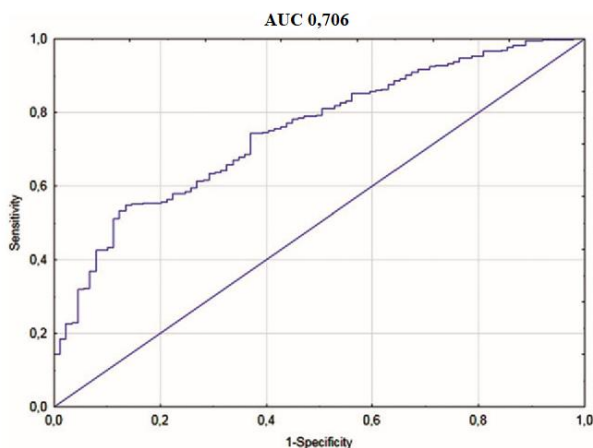
stiprios koreliacijos tarp KMI ir liemens apimties pažingsninės logistinės regresijos atliktos atskirai į modelius įtraukiant arba KMI arba liemens apimtį. Rezultate buvo gauti du modeliai (11 lentelė). Į pirmą modelį, kaip KS diastolinę disfunkciją prognozuojantys kintamieji, buvo įtraukti kūno masės indeksas, didelio jautrumo CRB, miego – šlaunies arterijų PBG, augmentacijos indeksas, centrinis vidutinis kraujospūdis ir centrinis pulsinis spaudimas, bendrosios miego arterijos standumas ir intimos – medijos storis, miokardo masės indeksas ir rūkymas. Į antrą modelį įtraukti tie patys kintamieji, tik vietoje kūno masės indekso buvo pasirinkta liemens apimtis. Amžius, lytis ir ŠSD buvo įtraukti į visus modelius kaip kovariantės. Atlikus analizę nustatyta, kad prognozuojant KS diastolinę disfunkciją reikšmingiausi veiksniai yra lytis, amžius, miego – šlaunies arterijų PBG, augmentacijos indeksas ir kūno masės indeksas arba liemens apimtis ($p < 0,05$). Nustatyta, kad miego – šlaunies arterijų PBG padidėjus 1,3 m/s tikimybė pasireikšti KS diastolinei disfunkcijai padidėja 18,6 proc. (Modelis 1) ir 18,2 proc. (Modelis 2). Pažingsninės regresinės analizės modeliuose centrinis vidutinis AKS, centrinis pulsinis spaudimas, rūkymas, bendrosios miego arterijos standumas ir intimos – medijos storis buvo nereikšmingi.

11 lentelė. Kairiojo skilvelio diastolinės disfunkcijos prognozuojančių veiksnių nustatymas: pažingsninė daugialypė regresinė analizė

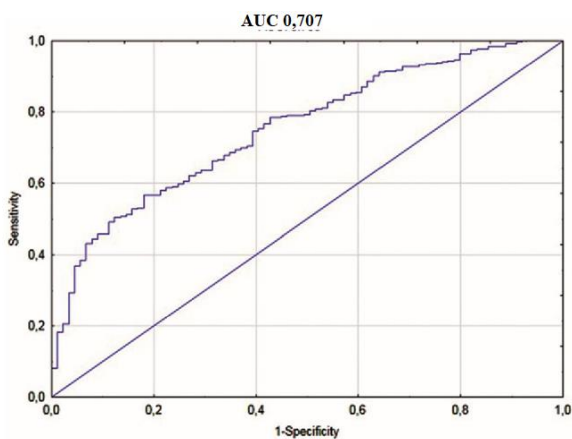
Kintamasis	Modelis 1			Modelis 2		
	GS	95% PI	p	GS	95% PI	p
Amžius, metai	1,068	1,031 – 1,107	0,003	1,053	1,023 – 1,083	<0,001
Lytis, vyras	1,61	1,016 – 2,551	0,043	Modelyje statistiškai nereikšmingas		
KMI, kg/m ²	1,077	1,042 – 1,114	<0,001	1,039	1,023 – 1,055	<0,001
Liemens apimtis, cm						
djCRB, mg/dl						
mšPBG, m/s	1,186	1,066 – 1,320	0,002	1,182	1,062 – 1,315	0,002
AIx/HR, proc.	1,031	1,014 – 1,049	<0,001	1,029	1,013 – 1,046	0,001
Centrini vidutinis AKS, mmHg						
Centrinis pulsinis spaudimas, mmHg						
IMS vidutinis, μ m						
ŠSD, k/min						
KŽI vidutinis						
MMI, g/m ²	1,031	1,014 – 1,048	<0,001	1,030	1,013 – 1,048	0,001
Rūkymas, rūko arba rūkęs						
Plotas po kreive			0,706			0,707

Sutrumpinimai: GS – galimybių santykis, KMI – kūno masės indeksas, djCRB – didelio jautrumo C-reaktyvinis baltymas, ŠSD – širdies susitraukimų dažnis, mšPBG – miego – šlaunies pulsinės bangos greitis, Aix/HR – augmentacijos indeksas, automatiškai koreguotas pagal ŠSD, AKS – arterinis kraujospūdis, PI – pasikliovimo intervalas, KŽI – kulکشنیس – žasto indeksas, MMI – miokardo masės indeksas.

Siekiant nustatyti apskaičiuotų regresijos modelių prognostinį tikslumą buvo nubrėžtos sprendimus priimančiojo ypatybių kreivės (angl. *Receiver operating characteristics, ROC*) (17 ir 18 pav.). Nustatyta, kad abiejų modelių vertė prognozuojant KS diastolinę disfunkciją yra panaši (Modelis 1: plotas po kreive (AUC) 0,706 (15 pav.); Modelis 2: plotas po kreive (AUC) 0,707 (16 pav.)).



17 pav. Modelis 1 ROC kreivė: Jautrumas 0,566, Specifiškumas 0,820. Modelio lygtis: $-10,12 + 0,09 \times \text{amžius} + 0,03 \times \text{ŠSD} + 0,25 \times \text{mšPBG} + 0,10 \times \text{KMI} + 0,02 \times \text{Aix/HR} + 0,00004 \times \text{lytis}$ (vyras).



18 pav. Modelis 2 ROC kreivė: Jautrumas 0,549, Specifiškumas 0,865. Modelio lygtis: $-12,17 + 0,09 \times \text{amžius} + 0,03 \times \text{ŠSD} +$

$0,23 \times \text{mšPBG} + 0,05 \times \text{liemens apimtis} + 0,02 \times \text{Aix/HR} + 0,14$
 $\times \text{lytis (vyras)}$.

Apibendrinant šiuos rezultatus galima teigti, kad didžiajai daliai tiriamųjų, esant MetS, nustatyta sutrikusi KS diastolinė funkcija. Šie tiriamieji buvo vyresnio amžiaus, jiems nustatytas didesnis kūno masės indeksas, didesni miego – šlaunies arterijų PBG, augmentacijos indeksas, centrinis vidutinis kraujospūdis, bendrosios miego arterijos intimos – medijos storis ir standumas. Tyrimo metu nustatytos reikšmingos koreliacijos tarp arterijų standumo rodiklių (miego – šlaunies arterijų PBG, augmentacijos indekso, centrinio pulsinio spaudimo) ir KS diastolinės funkcijos parametrų. Diastolinės funkcijos parametrai statistiškai reikšmingai koreliavo su amžiumi, kūno masės indeksu, širdies susitraukimo dažniu ir KS miokardo masės indeksu. Nustatyta, kad miego–šlaunies arterijų PBG, augmentacijos indeksas, kūno masės indeksas arba liemens apimtis, lytis, amžius ir MMI yra reikšmingiausi susiję su KS diastolinės disfunkcijos buvimu.

4.2. Arterijų sienelės rodiklių pokyčio įtaka kairiojo skilvelio diastolinės funkcijos dinamikai išilginio stebėjimo metu

Siekiant įvertinti arterijų standumo rodiklių pokyčio įtaką KS diastolinės funkcijos dinamikai, esant MetS, 573 tiriamieji iš bendros 1208 tirtų asmenų kohortos ištirti pakartotinai. Stebėjimo laikotarpio trukmės vidurkis buvo $3,8 \pm 0,6$ metai (mediana 3,8; pirmasis kvartilis 3,4; trečiasis kvartilis 4). Tiek pradinio, tiek pakartotino vizitų metu atliktas pilnas ištyrimas pagal LitHiR programą.

Analizuojant pradinio ištyrimo duomenis tiriamieji buvo suskirstyti į dvi grupes: esant sutrikusiai KS diastolinei funkcijai (KS DD+) ir esant normaliai KS diastolinei funkcijai (KS DD-).

4.2.1. Tirtų asmenų bendros charakteristikos, laboratoriniai rodikliai ir jų pokyčiai per stebėjimo laikotarpį

Pradinio ištyrimo metu tiriamųjų amžiaus vidurkis buvo $53,4 \pm 5,8$ metai. Vyrai sudarė 36,8 proc. ($n = 211$). Didžioji tirtų asmenų dalis (92,7 proc., $n = 531$) sirgo arterine hipertenzija. Daugiau nei pusė visų tiriamųjų buvo nutukę: $\text{KMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ nustatytas 62,8 proc. ($n = 360$) (12 lentelė).

12 lentelė. Bendra tiriamųjų charakteristika, kardiometaboliniai rizikos veiksniai pradinio ištyrimo metu.

Požymis	Visi (n = 573)
Amžius, vidurkis ± SN	53,4 ± 5,8
Lytis, vyrai, proc	211 (36,8)
Arterinė hipertenzija, proc.	531 (92,7)
Rūkymas (rūko ištyrimo metu), proc.	121 (21,1)
Viršsvoris (25 ≤ KMI < 30 kg/m ²), proc.	191 (33,3)
Nutukimas (KMI ≥ 30 kg/m ²), proc.	360 (62,8)
Sutrumpinimai: KMI – kūno masės indeksas, SN – standartinis nuokrypis.	

Per stebėjimo laikotarpį tiek svoris, tiek kūno masės indeksas reikšmingai nekito. Nustatytas reikšmingas liemens apimties (105,77 ± 9,94 vs. 104,65 ± 10,99 cm, p < 0,001), bendrojo cholesterolio (6,83 ± 1,45 vs. 6,57 ± 1,59 mmol/L, p = 0,002) ir MTL cholesterolio (4,49 ± 1,25 vs. 4,27 ± 1,34 mmol/L, p = 0,003), didelio jautrumo CRB (3,12 ± 4,13 vs. 2,58 ± 3,00 mg/L, p = 0,009) sumažėjimas (13 lentelė).

13 lentelė. Tiriamųjų antropometrinių ir laboratorinių rodiklių pokytis per stebėjimo laikotarpį.

Požymis	Pradinis ištyrimas (n = 573) Vidurkis ± SN	Pakartotinis ištyrimas (n = 573) Vidurkis ± SN	Požymio pokytis Vidurkis ± SN	p reikšmė
Svoris, kg	89,38 ± 15,68	89,22 ± 16,03	0,25 ± 6,95	0,495
KMI, kg/m ²	31,53 ± 4,24	31,37 ± 4,28	- 0,16 ± 2,05	0,065
Liemens apimtis, cm	105,77 ± 9,94	104,65 ± 10,99	- 1,12 ± 6,74	< 0,001
B–Ch, mmol/l	6,83 ± 1,45	6,57 ± 1,59	- 0,26 ± 1,67	0,002
MTL–Ch, mmol/l	4,49 ± 1,25	4,27 ± 1,34	- 0,22 ± 1,43	0,003
DTL–Ch mmol/l	1,31 ± 0,34	1,27 ± 0,33	- 0,03 ± 0,03	< 0,001
TG, mmol/l	2,30 ± 1,91	2,39 ± 4,15	0,09 ± 3,75	0,623
Alkio glikemija, mmol/l	5,99 ± 1,22	6,19 ± 1,42	0,19 ± 1,28	0,001
djCRB, mg/l	3,12 ± 4,13	2,58 ± 3,00	- 0,54 ± 4,08	0,009
Paaiškinimai ir sutrumpinimai: KMI – kūno masės indeksas, B–Ch – bendras cholesterolis, MTL–Ch – mažo tankio lipoproteinų cholesterolis, DTL–Ch – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis, TG – trigliceridai, djCRB – didelio jautrumo C–reaktyvinis baltymas, SN – standartinis nuokrypis; p reikšmė apskaičiuota skirtumui tarp pradinio ir pakartotinio ištyrimų.				

4.2.2. Vartojami medikamentai

Tiriamiesiems atvykus pakartotinam ištyrimui buvo renkami duomenys apie antihipertenzinių medikamentų ir statinų vartojimą. Per stebėjimo laikotarpį didžioji tiriamųjų dalis (89,3 proc., n = 512) vartojo vaistus. Iš visų vaistų dažniausiai vartota AKF inhibitorių (40,7 proc., n = 233). Kalcio kanalų blokatorius vartojo 34,6 proc. (n = 198), beta adrenoblokatorius – 36 proc. (n = 206) tiriamųjų. Pažymėtina, jog 71,9 proc. (n = 412) tirtų asmenų vartojo statinus. Bendras vartojamų medikamentų skaičius ir procentai pateikti 14 lentelėje.

14 lentelė. Antihipertenzinių medikamentų ir statinų vartojimas.		
Vartojami medikamentai	n	proc.
AKF inhibitoriai	233	40,7
ARB	89	15,5
Diuretikai	130	22,7
Kalcio kanalų blokatoriai	198	34,6
BAB	206	36
α blokatoriai	4	0,7
Kiti antihipertenziniai vaistai	32	5,6
Statinai	412	71,9
Sutrumpinimai: AKF – angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai, ARB – agiotenzino receptorių blokatoriai, BAB – beta adrenoblokatoriai.		

Vertinant atskiras vartojamų medikamentų kombinacijas nustatyta, kad didžioji tiriamųjų dalis (70,8 proc., n = 406) vartojo kelis medikamentus. AH gydymui vieną vaistą vartojo 25,1 proc. (n = 110) tiriamųjų, dviejų antihipertenzinių vaistų kombinaciją – 25,1 proc. (n = 110) ir trijų antihipertenzinių vaistų kombinaciją – 8,4 proc. (n = 37) (15 lentelė).

15 lentelė. Vartojamų medikamentų kombinacijos.	
Medikamentas	n
Nieko nevartoja	61
Statinai	74
BAB	17
AKFI	15
BAB + Statinai	27
KKB + Statinai	39
AKFI + Statinai	40
ARB + Statinai	16
AKFI + KKB	11

AKFI + BAB + Statinai	25
AKFI + KKB + Statinai	26
AKFI + Diuretikai + Statinai	21
KKB + BAB + Statinai	27
AKFI + Diuretikai + BAB + Statinai	12
AKFI + Diuretikai + KKB + Statinai	15
AKFI + KKB + BAB + Statinai	10
Kitos retesnės kombinacijos	8
Sutrumpinimai: AKFI – angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai, ARB – angiotenzino II receptorių blokatoriai, BAB – beta adrenoblokatoriai, KKB – kalcio kanalų blokatoriai	

4.2.3. Arterijų struktūros ir funkcijos rodiklių reikšmės pirminio ištyrimo metu ir jų pokyčiai per stebėjimo laikotarpį

Vertinant arterijų sienelės rodiklius pradinio ištyrimo metu, tiriamiesiems, esant sutrikusiai KS diastolinei funkcijai, nustatyti didesni: ŠSD ($67,97 \pm 10,81$ vs. $64,70 \pm 9,23$ k/min, $p = 0,002$), miego–šlaunies arterijų PBG ($8,71 \pm 1,48$ vs. $8,10 \pm 1,20$ m/s, $p < 0,001$), AIx/HR ($23,90 \pm 10,07$ vs. $20,48 \pm 10,48$ proc., $p < 0,001$), centrinis vidutinis AKS ($106,63 \pm 10,65$ vs. $102,53 \pm 10,17$ mmHg, $p < 0,001$), centrinis pulsinis spaudimas ($43,33 \pm 9,80$ vs. $40,57 \pm 9,96$ mmHg, $p = 0,003$), bendrosios miego arterijos vidutinis standumas ($3,92 \pm 1,41$ vs. $3,55 \pm 1,31$, $p = 0,006$) ir IMS ($663,26 \pm 100,87$ vs. $634,04 \pm 95,44$ μ m, $p = 0,002$) (16 lentelė).

16 lentelė. Arterijų sienelės struktūros ir funkcijos rodiklių reikšmės pradinio ištyrimo metu.			
Požymis	KS DD+ (n = 418) (vidurkis \pm SN)	KS DD– (n = 155) (vidurkis \pm SN)	p reikšmė
ŠSD, k/min	$67,97 \pm 10,81$	$64,70 \pm 9,23$	0,002
mšPBG, m/s	$8,71 \pm 1,48$	$8,10 \pm 1,20$	< 0,001
AIx/HR, proc.	$23,90 \pm 10,07$	$20,48 \pm 10,48$	< 0,001
Centrinis vidutinis AKS, mmHg	$106,63 \pm 10,65$	$102,53 \pm 10,17$	< 0,001
Centrinis pulsinis spaudimas, mmHg	$43,33 \pm 9,80$	$40,57 \pm 9,96$	0,003
CAVI vidutinis	$7,73 \pm 1,57$	$7,90 \pm 1,69$	0,258
IMS BMA vidutinis, μ m	$663,26 \pm 100,87$	$634,04 \pm 95,44$	0,002
Standumas BMA vidutinis	$3,92 \pm 1,41$	$3,55 \pm 1,31$	0,006
KŽI vidutinis	$1,07 \pm 0,09$	$1,10 \pm 0,09$	0,002
Sutrumpinimai: : KS DD – kairiojo skilvelio diastolinė disfunkcija, SN – standartinis nuokrypis, KMI – kūno masės indeksas, ŠSD – širdies susitraukimų dažnis, mšPBG –			

miego – šlaunies pulsinės bangos greitis, AIx/HR – augmentacijos indeksas, automatiškai koreguotas pagal ŠSD, AKS – arterinis kraujo spaudimas, CAVI – širdies – kulkšnies indeksas, BMA – bendroji miego arterija, IMS – intimos – medijos storis, KŽI – kulkšnies – žasto indeksas.
p reikšmė apskaičiuota skirtumui tarp KS DD+ ir KS DD– grupių.

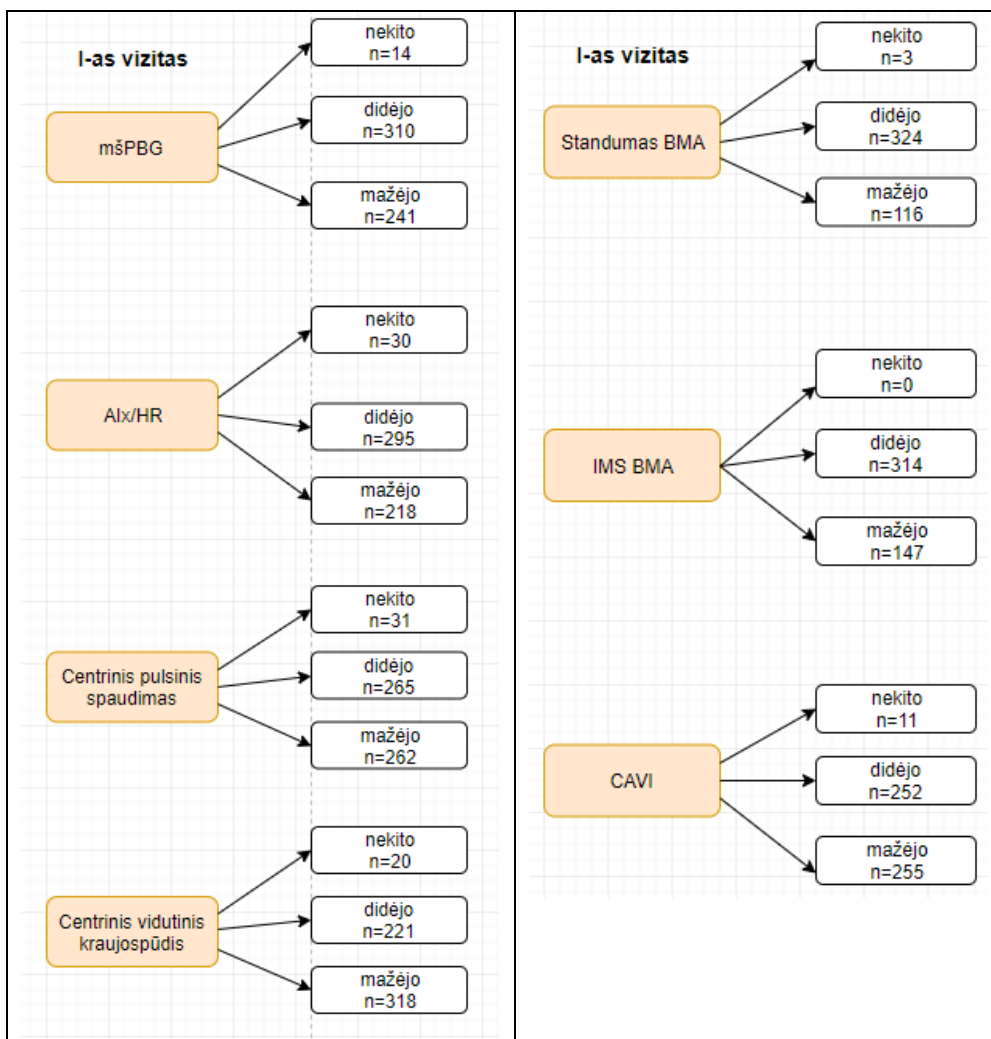
Vertinant centrinės hemodinamikos ir arterijų sienelės rodiklių pokytį per stebėjimo laikotarpį, nustatytas reikšmingas ŠSD ($-3,61 \pm 10,6$ k/min, $p < 0,001$) ir centrinio vidutinio AKS ($-3,71 \pm 15,22$ mmHg, $p < 0,001$) sumažėjimas. Miego – šlaunies arterijų PBG ($0,15 \pm 1,59$ m/s, $p = 0,019$), augmentacijos indeksas ($1,44 \pm 9,55$ proc., $p < 0,001$), vidutinis bendrosios miego arterijos standumas ($0,78 \pm 1,46$, $p < 0,001$) ir IMS ($38,33 \pm 90,86$ μ m, $p < 0,001$) per stebėjimo laikotarpį reikšmingai padidėjo (17 lentelė).

17 lentelė. Arterijų standumo rodiklių reikšmės pradinio ir pakartotino ištyrimų metu.

Požymis	Pradinis ištyrimas Vidurkis \pm SN	Pakartotinis ištyrimas Vidurkis \pm SN	Požymio pokytis Vidurkis \pm SN	p reikšmė
ŠSD, k/min	67,00 \pm 10,29	63,35 \pm 8,67	- 3,61 \pm 10,6	< 0,001
mšPBG, m/s	8,55 \pm 1,44	8,71 \pm 1,61	0,15 \pm 1,59	0,019
AIx/HR, proc.	22,83 \pm 10,37	24,27 \pm 10,82	1,44 \pm 9,55	< 0,001
Centrinis vidutinis AKS, mmHg	105,63 \pm 10,62	101,59 \pm 14,72	- 3,71 \pm 15,22	< 0,001
Centrinis pulsinis spaudimas, mmHg	42,62 \pm 9,94	43,31 \pm 10,61	0,68 \pm 11,15	0,146
CAVI vidutinis	7,77 \pm 1,61	7,78 \pm 1,55	0,01 \pm 1,9	0,916
IMS BMA vidutinis, μ m	652,77 \pm 102,11	691,11 \pm 103,04	38,33 \pm 90,86	< 0,001
Standumas BMA vidutinis	3,78 \pm 1,40	4,56 \pm 1,60	0,78 \pm 1,46	< 0,001
KŽI vidutinis	1,08 \pm 0,09	1,09 \pm 0,10	0,01 \pm 0,10	0,077
Sutrumpinimai: SN – standartinis nuokrypis, ŠSD – širdies susitraukimų dažnis, mšPBG – miego–šlaunies arterijų pulsinės bangos greitis, AIx/HR – augmentacijos indeksas, automatiškai koreguotas pagal širdies susitraukimų dažnį, AKS – arterinis kraujo spaudimas, CAVI – širdies-kulkšnies indeksas, BMA – bendroji miego arterija, IMS – intimos-medijos storis, KŽI – kulkšnies-žasto indeksas, p reikšmė apskaičiuota skirtumui tarp pradinio ir pakartotino ištyrimų reikšmių.				

Nustatyta, kad, per stebėjimo laikotarpį, miego – šlaunies arterijų PBG didėjo 310, o mažėjo 241 tiriamajam; AIx/HR didėjo 295 ir mažėjo 218 tiriamųjų; vidutinis bendrosios miego arterijos standumas didėjo 324 ir mažėjo 116 tiriamųjų; vidutinis

bendrosios miego arterijos IMS didėjo 314, mažėjo 147 tiriamiesiems. Centrinis vidutinis AKS didesniam tiriamųjų skaičiui mažėjo (318 vs. 221 tiriamasis) (19 pav.).



19 pav. Arterinių rodiklių pokyčiai per stebėjimo laikotarpį.

Santupos: n - tiriamųjų skaičius, mšPBG – miego–šlaunies arterijų pulsinės bangos greitis, AIx/HR – augmentacijos indeksas, automatiškai koreguotas pagal širdies susitraukimų dažnį, CAVI – širdies–kulkšnies indeksas, BMA – bendroji miego arterija, IMS – intimos–medijos storis.

4.2.4. Echokardiografijos parametrų ir kairiojo skilvelio diastolinės disfunkcijos laipsnių pokyčiai stebėjimo laikotarpiu

Pradinio ištyrimo metų didžiajai tiriamųjų daliai (72,9 proc., n = 418) nustatyta sutrikusi KS diastolinė funkcija (KS DD+). Echokardiografijos parametrų reikšmės ir jų vidurkių palyginimas tarp tiriamųjų pateikti 18 lentelėje. Tiriamiesiems, esant

sutrikusiai KS diastolinei funkcijai, nustatyti padidėję miokardo masės indeksas ($106,77 \pm 22,59$ vs. $102,25 \pm 21,99$ g/m², p = 0,033) ir santykinis sienelių storis ($0,43 \pm 0,06$ vs. $0,42 \pm 0,06$, p = 0,020).

18 lentelė. Tiriamųjų echokardiografijos parametrai pirminio ištyrimo metu.

Požymis	KS DD+ n = 418 vidurkis ± SN	KS DD– n = 155 vidurkis ± SN	p reikšmė
KS indeksas, cm/m ²	2,55 ± 0,28	2,54 ± 0,24	0,481
MMI, g/m ²	106,77 ± 22,59	102,25 ± 21,99	0,033
SSS	0,43 ± 0,06	0,42 ± 0,06	0,020
KP tūrio indeksas, ml/m ²	33,13 ± 9,54	31,93 ± 7,56	0,120
KP tūris, ml	65,89 ± 21,54	63,88 ± 18,02	0,264
E, cm/s	0,76 ± 0,16	0,91 ± 0,13	< 0,001
A, cm/s	0,87 ± 0,16	0,73 ± 0,13	< 0,001
E/A santykis,	0,89 ± 0,22	1,26 ± 0,18	< 0,001
e' pertv, cm/s	6,71 ± 2,87	8,65 ± 1,87	< 0,001
e' šon, cm/s	8,39 ± 2,43	11,14 ± 2,34	< 0,001
E/e' vid santykis	10,85 ± 3,91	9,40 ± 2,01	< 0,001
E/e' šon santykis	10,16 ± 6,55	8,52 ± 2,29	< 0,001
E/e' pertv santykis	12,32 ± 4,43	10,97 ± 2,86	< 0,001
PPKsp, mmHg	14,50 ± 8,12	12,47 ± 2,83	< 0,001

Paaikškinimai ir sutrumpinimai: SN – standartinis nuokrypis, KS DD – kairiojo skilvelio diastolinė disfunkcija, MMI – miokardo masės indeksas, SSS – santykinis sienelių storis, KP – kairysis prieširdis, E - KS ankstyvo prisipildymo bangos greitis, A - prieširdžių kontrakcijos sąlygotos KS prisipildymo bangos greitis, e' pertv – dviburio vožtuvo žiedo medialinio krašto judesio bangos greitis KS ankstyvo prisipildymo fazėje, e' šon - dviburio vožtuvo žiedo lateralinio krašto judesio bangos greitis KS ankstyvo prisipildymo fazėje, PPKsp - pleištinis plaučių kapiliarų spaudimas pagal Nagueh formulę; p reikšmė apskaičiuota skirtumui tarp KS DD+ ir KS DD- grupių.

Vertinant echokardiografijos parametų pokyčius per stebėjimo laikotarpį, nustatyta teigiama kairiojo skilvelio morfometrinių rodiklių dinamika: kairiojo skilvelio indeksas sumažėjo nuo $2,55 \pm 0,27$ cm/m² iki $2,51 \pm 0,33$ cm/m² (p = 0,008), miokardo masės indeksas sumažėjo nuo $105,56 \pm 22,5$ iki $99,11 \pm 23,67$ (p < 0,001), santykinis sienelių storis sumažėjo nuo $0,43 \pm 0,06$ iki $0,42 \pm 0,06$ (p = 0,002). Taip pat stebėta teigiama kairiojo skilvelio diastolinės funkcijos rodiklių dinamika: E/e' vid santykis sumažėjo nuo $10,46 \pm 3,55$ iki $9,43 \pm 2,87$ (p < 0,001), E/e' šon santykis sumažėjo nuo $9,72 \pm 5,77$ iki $8,54 \pm 3,05$ (p < 0,001), E/e' pertv santykis sumažėjo nuo $11,95 \pm 4,11$ iki $10,89 \pm 3,19$ (p < 0,001). Per stebėjimo laikotarpį sumažėjo ir pleištinis plaučių kapiliarų spaudimas nuo $13,95 \pm 7,15$ iki $12,49 \pm 3,79$ mmHg (p < 0,001) (19 lentelė).

19 lentelė. Echokardiografijos parametų pokyčiai per stebėjimo laikotarpį.				
Požymis	Pradinis ištyrimas vidurkis ± SN	Pakartotinis ištyrimas vidurkis ± SN	Pokytis vidurkis ± SN	p reikšmė
KS indeksas, cm/m ²	2,55 ± 0,27	2,51 ± 0,33	- 0,03 ± 0,32	0,008
MMI, g/ m ²	105,56 ± 22,5	99,11 ± 23,67	- 6,39 ± 26,28	< 0,001
SSS	0,43 ± 0,06	0,42 ± 0,06	- 0,01 ± 0,07	0,002
KP tūrio indeksas, ml/m ²	32,76 ± 9,02	33,36 ± 8,65	0,60 ± 10,5	0,172
KP tūris, ml	65,28 ± 20,6	66,42 ± 19,40	1,14 ± 21,49	0,206
E/A santykis	0,99 ± 0,27	0,93 ± 0,23	- 0,05 ± 0,27	< 0,001
e'pertv, cm/s	7,24 ± 2,77	7,14 ± 1,75	0,21 ± 2,74	0,402
e'son, cm/s	9,13 ± 2,70	9,35 ± 2,56	- 0,10 ± 2,86	0,063
E/e' vid santykis	10,46 ± 3,55	9,43 ± 2,87	- 1,03 ± 3,84	< 0,001
E/e'son santykis	9,72 ± 5,77	8,54 ± 3,05	- 1,18 ± 5,78	< 0,001
E/e'pertv santykis	11,95 ± 4,11	10,89 ± 3,19	- 1,06 ± 4,57	< 0,001
PPK spaudimas, mmHg	13,95 ± 7,15	12,49 ± 3,79	- 1,46 ± 7,17	< 0,001
<p>Paaiškinimai ir sutrumpinimai: SN – standartinis nuokrypis, MMI – miokardo masės indeksas, SSS – santykinis sienelių storis, KP – kairysis prieširdis, E/A – kairiojo skilvelio prisipildymo bangų greičių santykis, e'pertv – dviburio vožtuvo žiedo medialinio krašto judesio bangos greitis kairiojo skilvelio ankstyvo prisipildymo fazėje, e'son - dviburio vožtuvo žiedo lateralinio krašto judesio bangos greitis kairiojo skilvelio ankstyvo prisipildymo fazėje, PPKsp - pleištinis plaučių kapiliarų spaudimas pagal Nagueh formulę; p reikšmė apskaičiuota pokyčiui tarp pirminio ir pakartotino ištyrimų reikšmių vidurkių.</p>				

Kairiojo skilvelio diastolinės funkcijos dinamika per stebėjimo laikotarpį pateikta 20 lentelėje. Pradinio ištyrimo metu 155 (27,1 proc.) tiriamiesiems nustatyta normali KS diastolinė funkcija, 325 (77,7 proc.) tiriamiesiems nustatyta sulėtėjusi KS relaksacija, 92 (22 proc.) – pseudonormalus KS prisipildymas ir vienam tiriamajam nustatytas restrikcinis KS prisipildymas. Per stebėjimo laikotarpį 73 (47 proc.) tirtiems asmenims KS diastolinė funkcija išliko normali, o 82 (52,9 proc.) – diastolinė funkcija pablogėjo.

Per stebėjimo laikotarpį 243 (74,7 proc.) tiriamiesiems išliko sutrikusi KS relaksacija, 54 (16,6 proc.) tiriamiesiems diastolinė disfunkcija pagerėjo ir tapo normali, 28 (8,61 proc.) – pablogėjo.

Daugiau nei dviem trečdaliui tiriamųjų (77,2 proc., n = 72), kuriems pradinio ištyrimo metu buvo nustatyta didesnio laipsnio KS diastolinė disfunkcija (pseudonormalus arba restrikcinis KS prisipildymas) dinamikoje stebėtas diastolinės disfunkcijos pagerėjimas vienu arba dviem laipsniais.

20 lentelė. Kairiojo skilvelio diastolinės funkcijos dinamika.					
		Pakartotinis ištyrimas KS diastolinės funkcijos grupės			Visi
		Norma	Sutrikusi KS relaksacija	Pseudonormalus KS prisipildymas	
Pradinis ištyrimas KS diastolinės funkcijos grupės	Norma	73	69	13	155
	Sutrikusi KS relaksacija	54	243	28	325
	Pseudonormalus KS prisipildymas	13	58	21	92
	Restrikcinis KS prisipildymas	0	1	0	1
Visi		140	371	62	573
Sutrumpinimai: KS – kairysis skilvelis.					

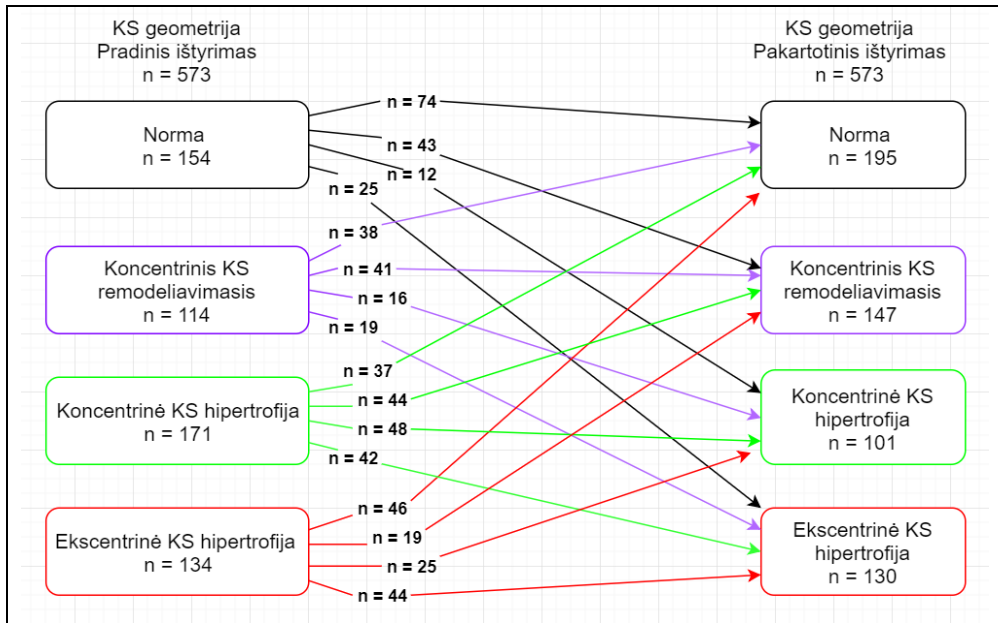
Taigi, apibendrinant šiuos rezultatus, galima teigti, kad tiriamiesiems, esant didesnio laipsnio KS diastolinei disfunkcijai, dinamikoje stebėtas pagerėjimas. Pažymėtina, kad gerėjo ne tik KS diastolinės funkcijos rodikliai, bet ir KS morfometrijos (miokardo masės indeksas ir santykinis sienelių storis) rodikliai.

4.2.5. Kairiojo skilvelio geometrijos pokyčiai stebėjimo laikotarpiu

Analizuojant pradinio ištyrimo duomenis 26,9 proc. (n = 154) tiriamųjų nustatyta normali KS geometrija. Didžiajai tiriamųjų daliai (73,1 proc., n = 419) pradinio ištyrimo metu nustatytas KS remodeliavimas: koncentrinis KS geometrijos persitvarkymas nustatytas 19,9 proc. (n = 114) tiriamųjų, ekscentrinė KS miokardo hipertrofija – 23,4 proc. (n = 134), koncentrinė KS miokardo hipertrofija - 29,8 proc. (n = 171) (14 pav).

Vertinant KS geometrijos pokyčio dinamiką nustatyta, kad 21,1 proc. (n = 121) tiriamųjų per stebėjimo laikotarpį KS remodeliavimas atsistatė iki normos, 15,3 proc. (n = 88) tirtų asmenų KS remodeliavimas mažėjo. Pradinio ištyrimo metu buvusi normali KS geometrija 14 proc. (n = 80) tirtų asmenų pakito per stebėjimo laikotarpį: 43 tiriamiesiems nustatytas KS koncentrinis remodeliavimas, 12 – koncentrinė

hipertrofija ir 25 – ekscentrinė hipertrofija. 6,1 proc. (n = 35) tirtų asmenų buvęs KS geometrijos persitvarkymas progresavo (iš koncentrinio KS remodeliavimosi perėjo į ekscentrinę arba koncentrinę KS hipertrofiją) (20 pav.).

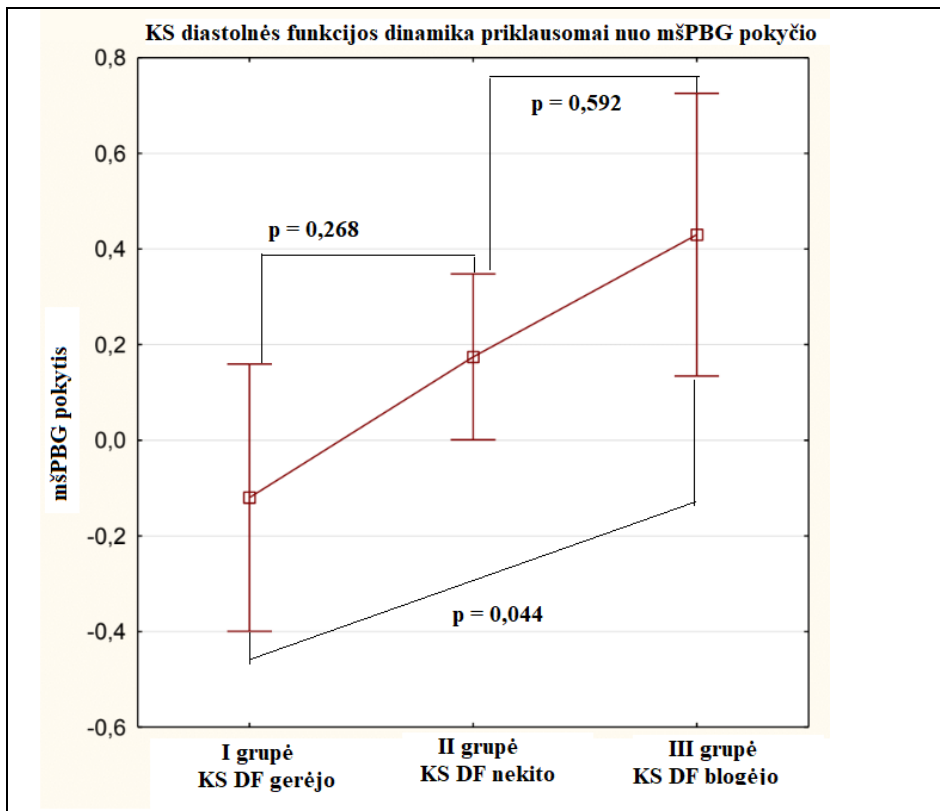


20 pav. Kairiojo skilvelio geometrijos pokyčių dinamika.
Sutrumpinimai: KS – kairysis skilvelis.

4.2.6. Kairiojo skilvelio diastolinės funkcijos dinamika ir pulsinės bangos greičio pokytis

Vienas iš pagrindinių mūsų darbo uždavinių buvo įvertinti arterijų standumo, vertinto matuojant mšPBG, pokyčio sąsajas su KS diastolinės funkcijos dinamika išilginio stebėjimo metu. Todėl tolesniame analizės etape tiriamuosius suskirstėm į 3 grupes priklausomai nuo KS diastolinės funkcijos dinamikos per stebėjimo laikotarpį (21 pav.):

- I grupė: KS diastolinė disfunkcija gerėjo (22,0 proc., n = 126),
- II grupė: KS diastolinė funkcija nekito (58,8 proc., n = 337),
- III grupė: KS diastolinė funkcija blogėjo (19,2 proc., n = 110).



21 pav. Kairiojo skilvelio diastolinės funkcijos dinamika priklausomai nuo miego – šlaunies arterijų pulsinės bangos greičio pokyčio. Santrumpos: mšPBG – miego-šlaunies arterijų pulsinės bangos greitis, KS DF – kairiojo skilvelio diastolinė funkcija.

Nustačius statistiškai patikimą skirtumą, toliau analizavom I-osios ir III-iosios grupių tiriamųjų duomenis.

Nustatyta, kad I-osios grupės tiriamiesiems, per stebėjimo laikotarpį reikšmingai sumažėjo kūno masės indeksas ($32,06 \pm 4,34$ vs. $31,60 \pm 4,31$ kg/m², $p = 0,013$) ir liemens apimtis ($106,85 \pm 9,99$ vs. $105,57 \pm 10,34$ cm, $p = 0,040$). Tiriamiesiems, kuriems KS diastolinė funkcija blogėjo, per stebėjimo laikotarpį reikšmingai padidėjo svoris ($88,21 \pm 15,58$ vs. $89,35 \pm 16,85$ kg, $p = 0,041$), tačiau KMI ir liemens apimties reikšmingo pokyčio nestebėta (21 lentelė). Abėjose grupėse reikšmingos djCRB dinamikos taip pat nenustatyta. Įdomu, kad abėjose grupėse per stebėjimo laikotarpį reikšmingai didėjo gliukozės koncentracija nevalgius. Pažymėtina, kad ir visoje tirtoje kohortoje gliukozės koncentracija nevalgius taip pat didėjo.

21 lentelė. I-osios ir III-osios grupių tyrimųjų charakteristika.						
I grupė KS DF pagerėjimas (n = 126)				III grupė KS DF pablogėjimas (n = 110)		
Pradinis ištyrimas	Pakartotinis ištyrimas	p reikšmė	Požymis Vidurkis ± SN	Pradinis ištyrimas	Pakartotinis ištyrimas	p reikšmė
90,58 ±15,25	89,61 ±15,23	0,096	Svoris, kg	88,21 ±15,58	89,35 ±16,85	0,041
32,06 ±4,34	31,60 ±4,31	0,013	KMI, kg/m²	31,02 ±4,08	31,27 ±4,45	0,267
106,85 ±9,99	105,57 ±10,34	0,040	Liemens apimtis, cm	104,96 ±8,88	103,88 ±11,90	0,133
3,16 ±3,45	2,83 ±3,84	0,083	djCRB, mg/dl	3,09 ±4,33	2,64 ±2,72	0,579
6,83 ±1,33	6,38 ±1,43	0,004	B-Ch, mmol/l	6,98 ±1,52	6,75 ±1,29	0,445
4,51 ±1,17	4,14 ±1,32	0,011	MTL-Ch, mmol/l	4,68 ±1,43	4,52 ±1,26	0,722
1,31 ±0,39	1,27 ±0,36	0,054	DTL-Ch, mmol/l	1,35 ±0,37	1,30 ±0,36	0,013
2,43 ±3,01	2,18 ±1,96	0,196	TG, mmol/l	2,11 ±1,41	2,07 ±1,57	0,674
5,92 ±0,88	6,20 ±1,18	0,001	Alkio glikemija, mmol/l	5,84 ±0,87	6,09 ±1,19	0,012

Sutrumpinimai: SN – standartinis nuokrypis, KS – kairysis skilvelis, DF – diastolinė funkcija, KMI – kūno masės indeksas, djCRB – didelio jautrumo C-reaktyvus baltymas. p reikšmė apskaičiuota požymių vidurkiams kiekvienoje grupėje.

Vertinant arterijų standumo tyrimų duomenis (22 lentelė), per stebėjimo laikotarpį abėjose grupėse nustatyti tokie pokyčiai:

- ŠSD sumažėjimas: I-oje grupėje (KS DF pagerėjimas) nuo $66,27 \pm 10,09$ iki $62,15 \pm 8,86$ k/min ($p < 0,001$), III-ioje grupėje (KS DF pablogėjimas) nuo $65,17 \pm 9,41$ iki $62,07 \pm 8,51$ k/min ($p = 0,003$);
- centrinio vidutinio AKS sumažėjimas: I-oje grupėje (KS DF pagerėjimas) nuo $107,60 \pm 10,89$ iki $100,48 \pm 16,55$ mmHg ($p < 0,001$), III-ioje grupėje (KS DF pablogėjimas) nuo $104,07 \pm 10,94$ vs, $99,73 \pm 13,17$ mmHg ($p = 0,010$);
- bendrosios miego arterijos standumo padidėjimas: I-oje grupėje (KS DF pagerėjimas) nuo $3,72 \pm 1,35$ iki $4,47 \pm 1,57$ ($p < 0,001$), III-ioje grupėje (KS DF pablogėjimas) nuo $3,75 \pm 1,39$ iki $4,57 \pm 1,54$ ($p < 0,001$);

- bendrosios miego arterijos IMS padidėjimas: I-oje grupėje (KS DF pagerėjimas) $653,26 \pm 98,87$ iki $688,31 \pm 103,46 \mu\text{m}$ ($p < 0,001$), III-ioje grupėje (KS DF pablogėjimas) nuo $658,31 \pm 98,40$ iki $694,21 \pm 106,14 \mu\text{m}$ ($p = 0,001$).

Per stebėjimo laikotarpį miego-šlaunies arterijų PBG ir augmentacijos indeksas reikšmingai padidėjo III-ioje grupėje (KS DF pablogėjimas), bet ne I-oje (KS DF pagerėjimas) grupėje, tuo būdu patvirtinant, kad KS diastolinės funkcijos blogėjimas susijęs su arterijų standumo didėjimu. Mūsų duomenimis, III-ioje grupėje (KS DF blogėjimas) per stebėjimo laikotarpį mšPBG padidėjo nuo $8,25 \pm 1,36$ iki $8,68 \pm 1,73 \text{ m/s}$ ($p = 0,004$), AIx/HR padidėjo nuo $23,16 \pm 9,94$ iki $25,16 \pm 10,08 \text{ proc.}$ ($p = 0,035$).

Kiti arterijų standumo rodikliai (centrinis pulsinis spaudimas, širdies-kulkšnies indeksas, kulkšnies-žasto indeksas) per stebėjimo laikotarpį reikšmingai nekito.

22 lentelė. Arterinių rodiklių skirtumai grupėse pradinio ir pakartotino ištyrimų metu.						
I-oji grupė KS DF pagerėjimas (n = 126)				III-ioji grupė KS DF pablogėjimas (n = 110)		
Pradinis ištyrimas	Pakartotinis ištyrimas	p reikšmė	Požymis Vidurkis ± SN	Pradinis ištyrimas	Pakartotinis ištyrimas	p reikšmė
66,27 ±10,09	62,15 ±8,86	< 0,001	ŠSD, k/min	65,17 ±9,41	62,07 ±8,51	0,003
8,67 ±1,40	8,55 ±1,51	0,489	mšPBG, m/s	8,25 ±1,36	8,68 ±1,73	0,004
23,43 ±9,31	23,85 ±10,55	0,450	AIx/HR, proc.	23,16 ±9,94	25,16 ±10,08	0,035
107,60 ±10,89	100,48 ±16,55	< 0,001	Centrinis vidutinis AKS, mmHg	104,07 ±10,94	99,73 ±13,17	0,010
43,14 ±9,41	43,18 ±10,77	0,978	Centrinis pulsinis spaudimas, mmHg	43,30 ±10,08	43,55 ±10,73	1,000
7,76 ±1,61	7,95 ±1,37	0,314	CAVI vidutinis	8,02 ±1,96	7,65 ±1,60	0,070
653,26 ±98,87	688,31 ±103,46	< 0,001	BMA IMS vidutinis, μm	658,31 ±98,40	694,21 ±106,14	0,001
3,72 ±1,35	4,47 ±1,57	< 0,001	BMA standumas vidutinis	3,75 ±1,39	4,57 ±1,54	< 0,001
1,07 ±0,08	1,07 ±0,11	0,842	KŽI vidutinis	1,08 ±0,09	1,09 ±0,10	0,790

Sutrumpinimai: KS – kairysis skilvelis, DF – diastolinė funkcija, ŠSD – širdies susitraukimų dažnis, mšPBG – miego-šlaunies pulsinės bangos greitis, AIx/HR – augmentacijos indeksas, automatiškai koreguotas pagal ŠSD, AKS – arterinis kraujospūdis, CAVI – širdies-kulkšnies indeksas, BMA – bendroji miego arterija, IMS – intimos-medijos storis, KŽI – kulkšnies-žasto indeksas.
p reikšmė apskaičiuota pokyčiui tarp pradinio ir pakartotino ištyrimų požymių vidurkių.

Vertinant echokardiografijos duomenis (23 lentelė), I-oje grupėje (KS DF pagerėjimas) stebėta teigiama KS morfometrijos rodiklių dinamika: miokardo masės indeksas sumažėjo nuo $109,98 \pm 20,22$ iki $98,92 \pm 24,37$ g/m² ($p < 0,001$), santykinis sienelių storis sumažėjo nuo $0,44 \pm 0,05$ iki $0,42 \pm 0,05$ ($p = 0,001$).

KS morfometrijos rodikliai III-ioje grupėje reikšmingai nekito.

Kiti echokardiografijos parametrai (KS indeksas, kairiojo prieširdžio tūris ir tūrio indeksas) per stebėjimo laikotarpį abiejose grupėse reikšmingai nekito.

23 lentelė. Echokardiografijos parametų skirtumai grupėse pradinio ir pakartotino ištyrimų metu.

I-oji grupė KS DF pagerėjimas (n = 126)				III-ioji grupė KS DF pablogėjimas (n = 110)		
Pradinis ištyrimas	Pakartotinis ištyrimas	p reikšmė	Požymis Vidurkis ± SN	Pradinis ištyrimas	Pakartotinis ištyrimas	p reikšmė
5,08 ±0,45	5,02 ±0,51	0,193	KS dd, cm	5,01 ±0,47	5,04 ±0,58	0,556
2,56 ±0,27	2,49 ±0,42	0,217	KS indeksas, cm/m²	2,55 ±0,25	2,55 ±0,27	0,861
109,98 ±20,22	98,92 ±24,37	< 0,001	MMI, g/m²	105,27 ±23,79	105,08 ±25,72	0,946
0,44 ±0,05	0,42 ±0,05	0,001	SSS	0,43 ±0,06	0,43 ±0,08	0,310
33,80±9, 65	33,22 ±7,71	0,957	KP tūrio indeksas, ml/m²	32,32 ±8,44	33,69 ±7,89	0,220
67,72 ±21,13	66,19 ±16,66	0,926	KP tūris, ml	64,21 ±20,00	67,58 ±20,10	0,158
0,83 ±0,17	0,76 ±0,17	0,003	E, cm/s	0,87 ±0,16	0,76 ±0,15	< 0,001
0,85 ±0,16	0,78 ±0,14	< 0,001	A, cm/s	0,79 ±0,16	0,83 ±0,16	0,004
0,99 ±0,25	1,00 ±0,26	0,734	E/A	1,13 ±0,26	0,92 ±0,19	< 0,001
6,55 ±4,68	7,46 ±1,70	< 0,001	e'pertv, cm/s	8,10 ±2,05	6,61 ±1,63	< 0,001
7,73 ±2,53	9,77 ±2,44	< 0,001	e'šon, cm/s	10,00 ±2,43	8,26 ±2,47	< 0,001
12,94 ±4,65	9,07 ±2,08	< 0,001	E/e' vid	9,80 ±2,00	10,94 ±3,75	0,007
14,53 ±5,11	10,64 ±2,81	< 0,001	E/e'pertv	11,25 ±3,06	12,20 ±4,03	0,099
11,97 ±4,89	8,17 ±2,15	< 0,001	E/e'šon	9,07 ±2,32	10,12 ±3,93	0,023
16,75 ±6,06	12,03 ±2,67	< 0,001	PPKsp, mmHg	13,15 ±2,88	14,45 ±4,87	0,023

Sutrumpinimai: KS – kairysis skilvelis, DF – diastolinė funkcija, dd – diametras diastolėje, MMI – miokardo masės indeksas, SSS – santykinis sienelių storis, KP – kairysis prieširdis, E/A – kairiojo skilvelio prisipildymo bangų greičių santykis, e'pertv – dviburio vožtuvo žiedo medialinio krašto judesio bangos greitis kairiojo skilvelio ankstyvo prisipildymo fazėje, e'šon – dviburio vožtuvo žiedo lateralinio krašto judesio bangos greitis kairiojo skilvelio ankstyvo prisipildymo fazėje, PPKsp – pleištinis plaučių kapiliarų spaudimas pagal Nagueh formulę.

p reikšmė apskaičiuota pokyčiui tarp pradinio ir pakartotino ištyrimų reikšmių vidurkių.

Tolesniame analizės etape, nustatant nepriklausomus kintamuosius, kurių pokytis įtakojo KS diastolinės funkcijos dinamiką, taikyta logistinės regresijos analizė (24 lentelė). Gauti rezultatai patvirtino, kad miego – šlaunies arterijų PBG išliko reikšmingu veiksniu prognozuojant KS diastolinės funkcijos blogėjimą, analizės modelius koregavus pagal centrinio vidutinio AKS pokytį.

24 lentelė. Miego – šlaunies arterijų pulsinės bangos greičio pokyčio įtaka kairiojo skilvelio diastolinės funkcijos blogėjimui (logistinės regresijos modelis).				
Nepriklausomas kintamasis	Regresijos koeficientas	Galimybių santykis	95% PI	p reikšmė
mšPBG pokytis	0,222	1,248	1,045 - 1,492	0,015
Centrinio vidutinio AKS pokytis	0,008	1,008	0,991 – 1,026	0,337
Sutrumpinimai: PI – pasiklivimo intervalas, mšPBG – miego-šlaunies arterijų pulsinės bangos greitis, AKS – arterinis kraujospūdis.				

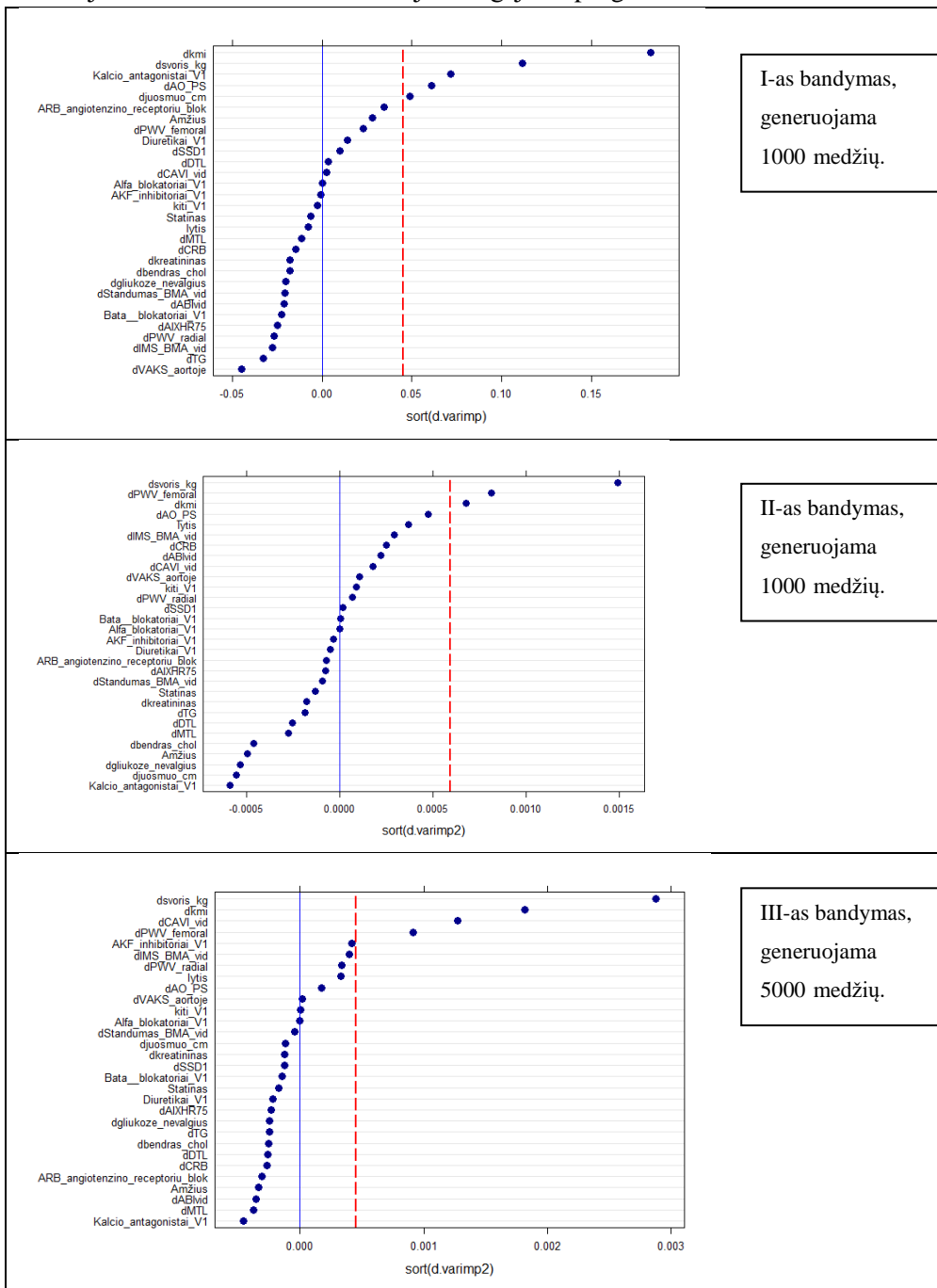
Norėdami tiksliau įvertinti arterijų sienelės ir kitų tirtų rodiklių pokyčių sąsajas su KS diastolinės funkcijos dinamika panaudojome atsitiktinių miškų metodą (ang. *Conditional random forests*). Šios analizės metu įvertinamas kiekvieno kintamojo poveikis, tiek individualus, tiek su kitais kintamaisiais. Analizės metu buvo atlikti keli bandymai kintamųjų svarbos stabilumo patvirtinimui. Išvados pateiktos svarbos diagramose su pažymėtu svarbos slenksčiu. Kuo kintamasis dažniau patenka į analizės medžius, tuo jo svarba yra didesnė ir atsitiktinių miškų modelių svarbos diagramose šis kintamasis būna į dešinę nuo svarbos slenksčio. Taigi, kuo svarbesnė kintamojo sąsaja, tuo didesniame bandymų skaičiuje kintamasis nustatomas į dešinę nuo svarbos slenksčio. Vertinant modelio stabilumą analizė buvo kartojama kelis kartus. Atlikti keturi bandymai: pirmas ir antras – generuojant 1000 medžių, trečias ir ketvirtas – generuojant 5000 medžių. Išbandyti du analizės modelių tipai:

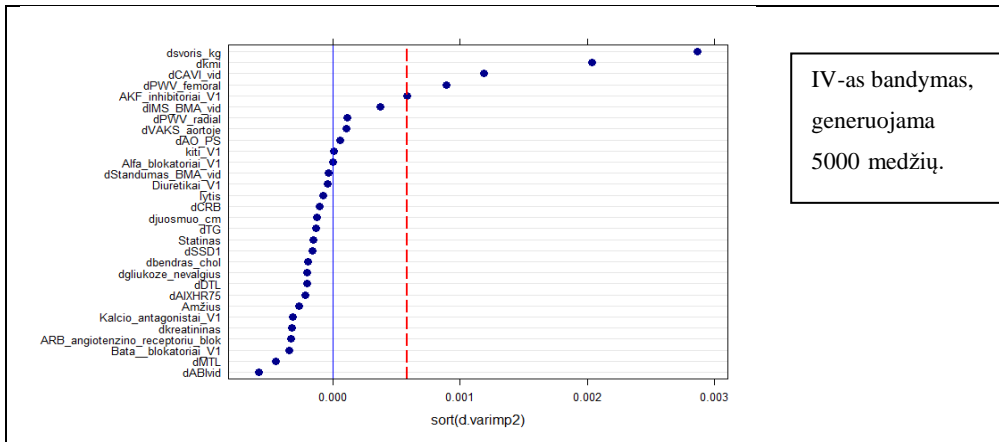
- pirmas modelis – prognozuojant KS diastolinės funkcijos blogėjimą;
- antras modelis – E/e'_{vid} pokyčio dydžio ryšys su tirtais parametrais.

Vertinant pirmojo modelio svarbos diagramas nustatyta, kad prognozuojant KS diastolinės funkcijos blogėjimą didžiausią išliekančią svarbą turi (22 pav.):

- arterijų standumo rodikliai: miego-šlaunies arterijų PBG,
- KMI ir kūno svoris.

Kairiojo skilvelio diastolinės funkcijos blogėjimo prognozavimas





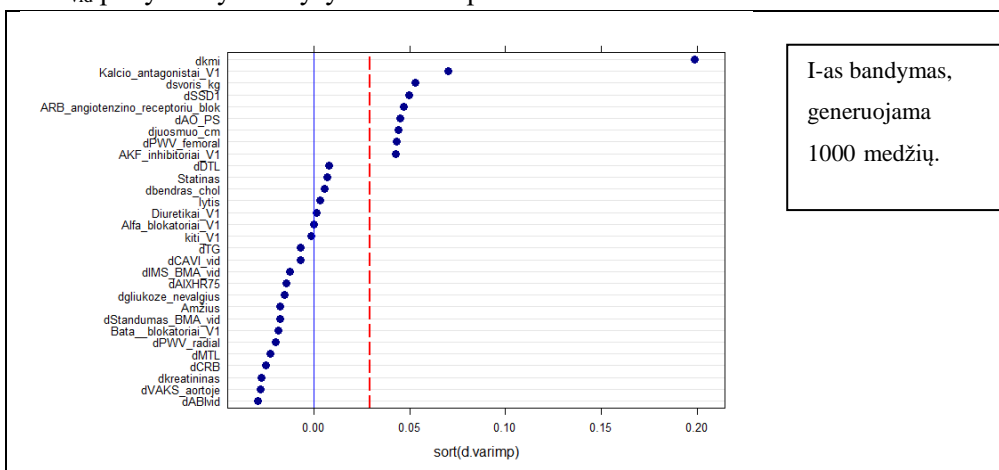
22 pav. Atsitiktinių miškų metodo svarbos diagramos prognozuojant kairiojo skilvelio diastolinės funkcijos blogėjimą.

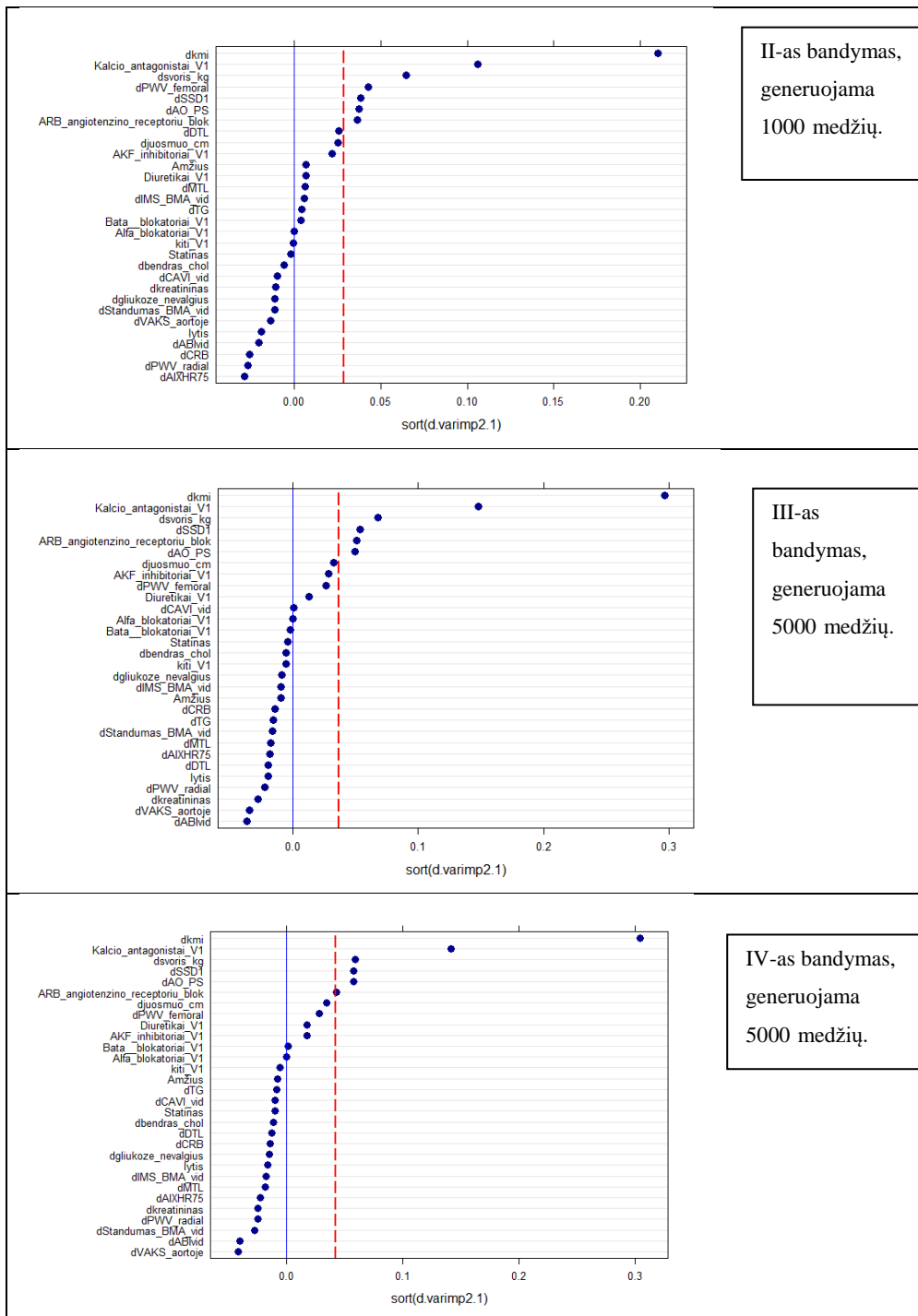
Paiškinimai: kintamųjų, esančių į dešinę nuo svarbos slenksčio (raudona punktrinė linija), svarba KS diastolinės funkcijos blogėjimui yra didžiausia. Kintamųjų eiliškumas nurodo, kaip dažnai atitinkamas kintamasis išryškėjo generuojant skirtingus medžius.

Vertinant antrojo modelio svarbos diagramas nustatytos reikšmingos sąsajos tarp E/e'_{vid} pokyčio dydžio ir (23 pav.):

- arterijų standumo rodiklių: miego-šlaunies arterijų PBG ir centrinis pulsinis spaudimas,
- ŠSD, kūno masės indekso, svorio,
- medikamentų: kalcio kanalų blokatoriai, angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai ir angiotenzino receptorių blokatoriai.

E/e'_{vid} pokyčio dydžio ryšys su tirtais parametrais





22 pav. Atsitiktinių miškų metodo svarbos diagramos vertinant sąsajas tarp E/e'_{vid} santykio pokyčio dydžio ir tirtų parametūrų.

Paaiškinimai: kintamųjų esančių į dešinę nuo svarbos slenksčio (raudona punktinė linija) svarba E/e'_{vid} pokyčio dydžiui yra didžiausia. Kintamųjų eiliškumas nurodo, kaip dažnai atitinkamas kintamasis išryškėjo generuojant skirtingus medžius.

Apibendrinant išilginio stebėjimo tyrimo rezultatus, galima teigti, kad didėjant miego-šlaunies arterijų PBG ir augmentacijos indeksui blogėjo KS diastolinė funkcija. Prognozuojant KS diastolinės funkcijos blogėjimą reikšmingi rodikliai yra miego-šlaunies arterijų PBG, kūno masės indeksas ir svoris. Atsitiktinių miškų metodu vertinant ryšį tarp E/e'_{vid} pokyčio dydžio ir tirtų parametrų nustatyta, kad pulsinis spaudimas, ŠSD, kūno masės indeksas, svoris ir KKB generuojant medžius dažniau nei kiti kintamieji buvo susiję su E/e'_{vid} pokyčio dydžiu (dažniau nei kiti kintamieji išryškėjo į dešinę nuo svarbos slenksčio visuose keturiuose bandymuose generuojant 1000 ir 5000 medžių).

4.3. Ankstyvojo širdies nepakankamumo nustatymas, vertinant deguonies apykaitą bei plaučių ventilaciją fizinio krūvio metu ir natriuretinio peptido koncentraciją

Remiantis mūsų tyrimo rezultatais, didžiajai daliai tiriamųjų, nustatyta sutrikusi KS diastolinė funkcija. Norėdami nustatyti kokiam procentui tirtų asmenų gali būti neatpažintas ankstyvas ŠN, 148 asmenims pakartotino ištyrimo metu papildomai atlikome kardiopulmoninį krūvio mėginį ir įvertinome B tipo natriuretinio peptido koncentraciją. Šių tiriamųjų duomenys palyginome su retrospektyviai įtrauktais 38 pacientais, kuriems buvo patvirtintas išsaugotos KS išstūmio frakcijos ŠN.

4.3.1. Tiriamųjų grupių sudarymas

Tiriamųjų kohortą sudarė 186 abiejų lyčių asmenys. Visiems tiriamiesiems buvo nustatytas MetS.

Pradiniame analizės etape tiriamieji buvo suskirstyti į dvi grupes:

- I grupė – ją sudarė prospektyviai įtraukti 148 tiriamieji, ištirti VUL Santaros klinikose pagal LitHiR ŠKL prevencijos programą. Tiriamiesiems, šalia arterijų standumo ir echokardiografijos tyrimų, buvo atliktas kardiopulmoninis krūvio mėginys ir nustatyta B tipo natriuretinio peptido (BNP) koncentracija kraujo plazmoje.
- II grupė – ją sudarė 38 retrospektyviai įtraukti pacientai, esant patvirtintam išsaugotos KS išstūmio frakcijos ŠN.

Tęsiant analizę ir įvertinus deguonies apykaitą ($VO_{2\text{piko}}$) kardiopulmoninio krūvio mėginio metu ir BNP reikšmes, I-osios grupės tiriamieji buvo suskirstyti į du pogrupius:

- „ankstyvas ŠN“: įtraukti tiriamieji, kuriems nustatytas normalus pikinis deguonies sunaudojimas ($VO_{2\text{piko}} > 90$ proc. numatyto ir (arba) $BNP < 35$ ng/l;

- „ankstyvas ŠN+“: įtraukti tiriamieji, kuriems nustatytas sumažėjęs pikinis deguonies sunaudojimas ($VO_{2\text{piko}} \leq 90$ proc. numatyto ir (arba) $BNP \geq 35$ ng/l.

4.3.2. Tiriamųjų charakteristika ir grupių palyginimas

Tiriamųjų grupių charakteristika ir palyginimai tarp grupių pateikti 25 lentelėje.

I-osios grupės tiriamųjų charakteristika ir pogrupių palyginimas.

Visos I-os grupės tiriamųjų amžiaus vidurkis buvo $56,4 \pm 6,6$ metai, 31,1 proc. (n = 46) sudarė vyrai. Pagal metabolinį profilį didžiajai tiriamųjų daliai nustatyta padidėjusi liemens apimtis (96 proc., n = 142), arterinė hipertenzija (90,5 proc., n = 133) ir padidėjusi alkio glikemija (70,3 proc., n = 104). Įvertinus tiriamųjų skundus, 25 proc. (n = 18) nurodė dusulį arba nuovargį, 35,2 proc. (n = 27) - skausmą krūtinėje ir 16 proc. (n = 12) skundėsi ritmo sutrikimais. Didžiajai tiriamųjų daliai (96,6 proc., n = 143) nustatyta KS diastolinė disfunkcija.

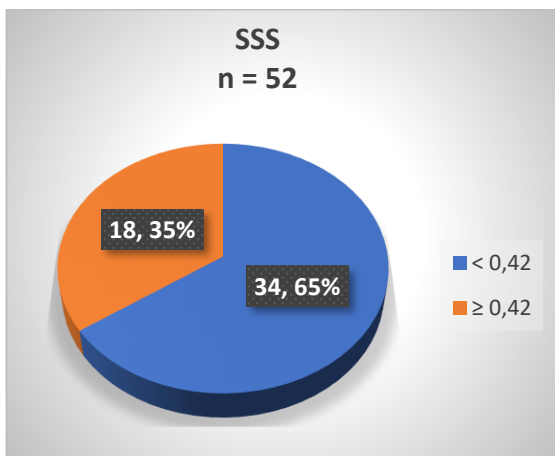
25 lentelė. Tiriamųjų charakteristika ir vidurkių palyginimai tarp grupių.			
Požymis	I grupė n = 148		II grupė (n=38) Vidurkis ± SN
	Pogrupis ankstyvas ŠN- (n = 52) Vidurkis ± SN	Pogrupis ankstyvas ŠN+ (n = 96) Vidurkis ± SN	
Vyrai	27 (51,9 proc.)	19 (19,8 proc.)	16 (42,1 proc.)
Amžius, metai	$55,4 \pm 6,4$	$57,1 \pm 6,6$	$61 \pm 10,5$
MetS komponentai			
Liemens apimtis, vyrai, cm	$108,8 \pm 10,4$	$107,3 \pm 7,3$	$107,5 \pm 6,4$
Liemens apimtis, moterys, cm	$105,0 \pm 11,2$	$98,7 \pm 9,7^*$	$103,0 \pm 12,8$
TG, mmol/l	$2,6 \pm 2,3$	$2,2 \pm 2,0$	$2,4 \pm 1,4$
Alkio glikemija, mmol/l	$6,4 \pm 1,3$	$6,1 \pm 0,9$	$6,5 \pm 1,5$
DTL-Ch, mmol/l	$1,2 \pm 0,3$	$1,3 \pm 0,4^*$	$1,0 \pm 0,3^{\approx}$
sAKS vidutinis, mmHg	$152,2 \pm 18,9$	$155,1 \pm 21,8$	$146,1 \pm 15,5^{\approx}$
dAKS vidutinis, mmHg	$97,2 \pm 11,7$	$95,6 \pm 11,7$	$90,2 \pm 10,1^{\approx}$
Skundai (proc.)			
Oro trūkumas, dusulys	7 (13,5)	11 (11,5)	27 (71,1)
Krūtinės skausmas	8 (15,4)	19 (19,8)	11 (28,9)
Ritmo sutrikimai	4 (7,7)	8 (8,3)	6 (15,8)
Echokardiografijos parametrai (proc.)			

E/ e' vid santykis	9,6 ± 2,6	9,5 ± 3,0	11,4 ± 4,6 [≈]
E/A santykis	0,9 ± 0,2	0,9 ± 0,2	1,4 ± 2,1
KP tūrio indeksas, ml/m ²	34,0 ± 9,0	31,8 ± 9,1	46,7 ± 13,7 [≈]
MMI, vyrai, g/m ²	104,0 ± 27,8	101,8 ± 28,3	119,1 ± 25,5
MMI, moterys, g/m ²	97,5 ± 16,7	94,6 ± 22,2	104,5 ± 33,4
SSS	0,4 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,4 ± 0,1
KS miokardo hipertrofija	29 (55,8)	61 (63,5)	26 (68,4)
KS diastolinė funkcija (proc.)			
Norma	2 (3,8)	3 (3,1)	1 (2,6)
Sutrikusi KS relaksacija	29 (55,8)	56 (58,3)	15 (39,5)
Pseudonormalus KS prisipildymas	21 (40,4)	37 (38,5)	20 (52,6)
Restrikcinis KS prisipildymas	0 (0)	0 (0)	2 (5,3)
Kardiopulmoninis krūvio mėginys			
VO ₂ piko, proc.	103,1 ± 7,6	82,7 ± 14,0*	79,8 ± 22,1
VE/VCO ₂	28,3 ± 2,8	29,1 ± 2,9	33,0 ± 4,4 [≈]
BNP, ng/l	16,2 ± 6,6	31,7 ± 23,2*	191,2 ± 49,8 [≈]
Sutrumpinimai ir paaiškinimai: SN – standartinis nuokrypis, MetS – metabolinis sindromas, KS – kairysis skilvelis, DTL-Ch – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis, TG – trigliceridai, sAKS – sistolinis arterinis kraujospūdis, dAKS – diastolinis arterinis kraujospūdis, MMI – miokardo masės indeksas, SSS – santykinis sienelių storis, VO ₂ piko – maksimalus deguonies sunaudojimas, VE/VCO ₂ - ventiliacinis anglies dioksido koeficientas, BNP – B tipo natiuretinis peptidas. * - statistiškai reikšmingas (p < 0,05) skirtumas tarp „Grupė I“ grupės pogrupių. ≈ - statistiškai reikšmingas (p < 0,05) skirtumas tarp „Grupė I“ ir „Grupė II“.			

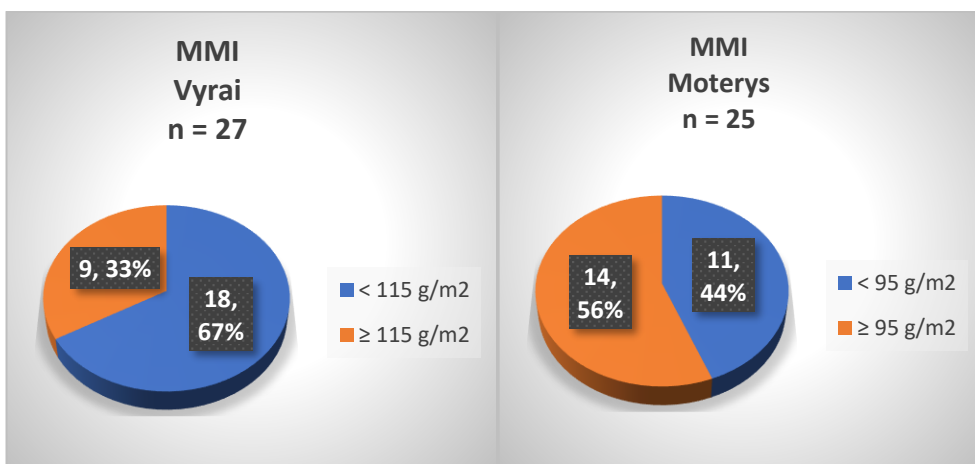
„Ankstyvojo ŠN–“ pogrupio tiriamųjų charakteristika.

Pogrupio tiriamųjų amžiaus vidurkis buvo 55,4 ± 6,4 metai, 51,9 proc. sudarė vyrai. Sistolinio AKS vidurkis buvo 152,2 ± 18,9 mmHg, diastolinio AKS vidurkis buvo 97,2 ± 11,7 mmHg. Vertinant skundus, 13,5 proc. nurodė oro trūkumą, 15,4 proc. – krūtinės skausmą ir 7,7 proc. – ritmo sutrikimus.

Vertinant echokardiografijos duomenis, 55,8 proc. (n = 29) tiriamųjų nustatyta KS miokardo hipertrofija. „Ankstyvojo ŠN–“ pogrupio tiriamųjų pasiskirstymas pagal santykinį sienelių storį ir miokardo masės indeksą pavaizduotas 24 ir 25 pav. Didžiąjai daliai „ankstyvojo ŠN–“ pogrupio tiriamųjų nustatyta sutrikusi KS diastolinė funkcija: sutrikusi KS relaksacija nustatyta 55,8 proc., pseudonormalus KS prisipildymas nustatytas 40,4 proc. tirtų asmenų (25 lentelė).



24 pav. „Ankstyvojo ŠN–“ pogrupio tiriamųjų pasiskirstymas pagal kairiojo skilvelio santykinį sienelių storį. SSS – santykinis sienelių storis.

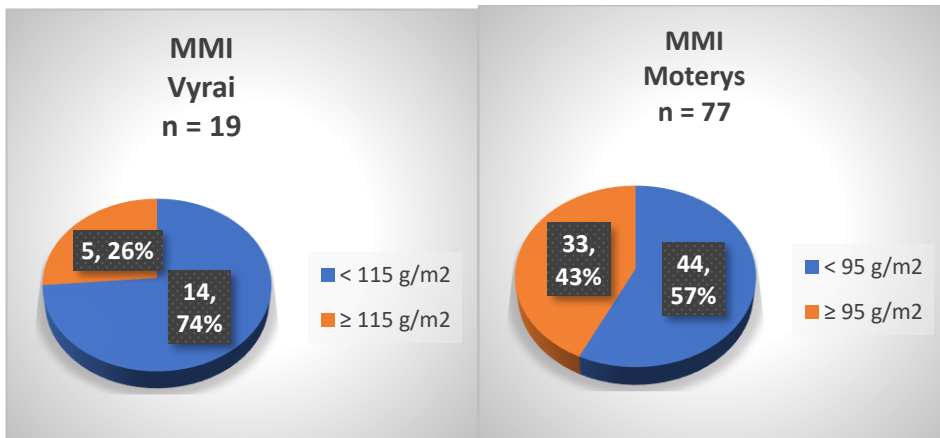


25 pav. „Ankstyvojo ŠN–“ pogrupio tiriamųjų pasiskirstymas pagal kairiojo skilvelio miokardo masės indeksą. MMI – miokardo masės indeksas.

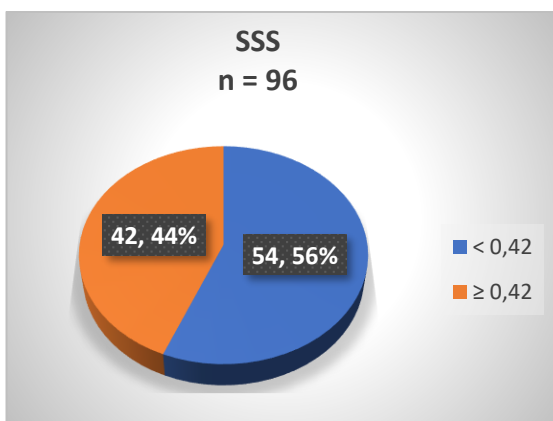
„Ankstyvojo ŠN+“ pogrupio tiriamųjų charakteristika.

Pogrupio tiriamųjų amžiaus vidurkis buvo $57,1 \pm 6,6$ metai, 19,8 proc. sudarė vyrai. Sistolinio AKS vidurkis buvo $155,1 \pm 21,8$ mmHg, diastolinio AKS vidurkis buvo $95,6 \pm 11,7$ mmHg. Vertinant skundus, 11,5 proc. nurodė oro trūkumą, 19,8 proc. – krūtinės skausmą ir 8,3 proc. – ritmo sutrikimus.

Vertinant echokardiografijos duomenis, 63,5 proc. (n = 61) tiriamųjų nustatyta KS miokardo hipertrofija. „Ankstyvojo ŠN+“ pogrupio tiriamųjų pasiskirstymas pagal miokardo masės indeksą ir santykinį sienelių storį pavaizduotas 26 ir 27 pav. Didžiajai daliai „ankstyvojo ŠN+“ pogrupio tiriamųjų nustatyta sutrikusi KS diastolinė funkcija: sutrikusi KS relaksacija nustatyta 58,3 proc., pseudonormalus KS prisipildymas nustatytas 38,5 proc. tirtų asmenų.



26 pav. „Ankstyvojo ŠN+“ pogrupio tiriamųjų pasiskirstymas pagal kairiojo skilvelio miokardo masės indeksą. MMI – miokardo masės indeksas.



27 pav. „Ankstyvojo ŠN+“ pogrupio tiriamųjų pasiskirstymas pagal kairiojo skilvelio santykinį sienelių storį. SSS – santykinis sienelių storis.

„Ankstyvojo ŠN+“ pogrupyje 84,3 proc. (n = 81) tiriamųjų nustatytas sumažėjęs pikinis deguonies sunaudojimas fizinio krūvio metu ($VO_{2\text{piko}} \leq 90$ proc. numatyto). Vertinant BNP reikšmes, BNP ≥ 35 ng/l nustatyta 43,7 proc. (n = 42) tiriamųjų.

I-os grupės pogrupių palyginimas.

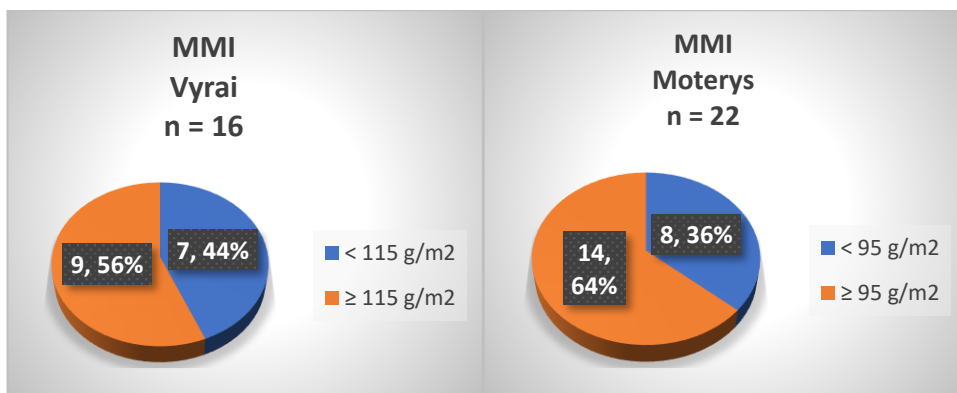
Lyginant pogrupius, „ankstyvojo ŠN–“ moterims nustatyta didesnė liemens apimtis ($105,0 \pm 11,2$ vs. $98,7 \pm 9,7$ cm, $p < 0,05$), mažesnis DTL cholesterolis ($1,2 \pm 0,3$ vs. $1,3 \pm 0,4$ mmol/l, $p < 0,05$). Lyginant pagal kitus analizuotus požymius, reikšmingų skirtumų tarp tiriamųjų pogrupiuose nenustatyta. Tačiau, matome, kad „ankstyvojo ŠN+“ pogrupyje vyravo moterys (80,2 proc.), tiriamieji buvo vyresnio amžiaus, 84,3 proc. nustatyta sutrikusi fizinio krūvio tolerancija, net jeigu skundus atžymėjo nedidelis procentas tiriamųjų. Pažymėtina, kad 28,4 proc. (n = 42) visos I-os grupės tiriamųjų nustatyta padidėjusi BNP koncentracija ≥ 35 ng/l.

II-os grupės tiriamųjų charakteristika.

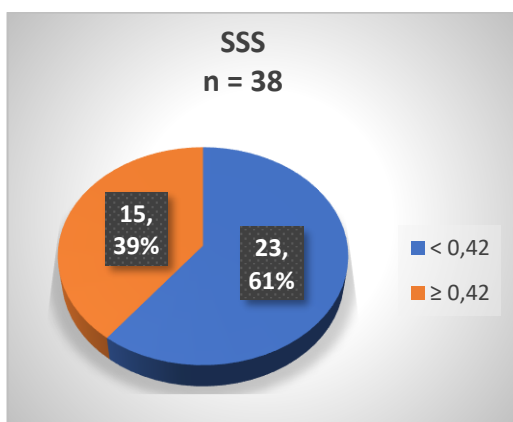
II-os grupės tiriamųjų amžiaus vidurkis buvo $61 \pm 10,5$ metai, vyrai sudarė 42,1 proc. (n = 16) (25 lentelė). Pagal metabolinį profilį didžiajai tiriamųjų daliai (86,8 proc., n = 90) nustatytas padidėjęs arterinis kraujospūdis (sistolinis AKS $146,1 \pm 15,5$ mmHg ir diastolinis AKS $90,2 \pm 10,1$ mmHg). Tiek vyrams tiek moterims nustatyta padidėjusi liemens apimtis (atitinkamai $107,5 \pm 6,4$ ir $103,0 \pm 12,8$ cm). Padidėjusi alkio gliukemija nustatyta 76,3 proc. (n = 73) tirtų asmenų.

Šioje grupėje 71,1 proc. (n = 27) tiriamųjų skundėsi dusuliu arba nuovargiu, 28,9 proc. (n = 11) skundėsi skausmu krūtinėje ir 15,8 proc. (n = 6) – ritmo sutrikimais. Anamnezeje 71 proc. (n = 27) tirtų asmenų buvo hospitalizuoti dėl ŠKL.

Pagal 25 lentelėje pateiktus duomenis matome, kad 97,3 proc. (n = 37) šios grupės tiriamųjų nustatyta sutrikusi KS diastolinė funkcija, 68,4 proc. (n = 26) – KS miokardo hipertrofija. II-os grupės tiriamųjų pasiskirstymas pagal miokardo masės indeksą ir santykinį sienelių storį pavaizduotas 28 ir 29 pav.



28 pav. II-os grupės tiriamųjų pasiskirstymas pagal kairiojo skilvelio miokardo masės indeksą. MMI – miokardo masės indeksas.



29 pav. II-os grupės tiriamųjų pasiskirstymas pagal kairiojo skilvelio santykinį sienelių storį. SSS – santykinis sienelių storis.

Vertinant deguonies sunaudojimą fizinio krūvio metu 73,6 proc. (n = 28) tiriamųjų nustatytas sumažėjęs pikinis VO₂ < 90 proc. BNP koncentracijos padidėjimas (BNP ≥ 35 ng/l) nustatytas 76,3 proc. (n = 29) šios grupės tirtų asmenų.

Lyginant II-os ir I-os „ankstyvojo ŠN+“ grupių tiriamųjų duomenis, II-os grupės tiriamiesiems nustatytas reikšmingai didesnis E/e'_{vid} santykis (11,4 ± 4,6 vs. 9,5 ± 3,0), KP tūrio indeksas (46,7 ± 13,7 vs. 31,8 ± 9,1 ml/m²) ir BNP (191,2 ± 49,8 vs. 31,7 ± 23,2 ng/l, visų p < 0,05). Pažymėtina, kad, tiek II-os grupės, tiek „ankstyvojo ŠN+“ pogrupio tiriamiesiems nustatyta sumažėjusi fizinio krūvio tolerancija.

Apibendrinant šio analizės etapo duomenis, galima teigti, kad esant MetS, vertinant deguonies apykaitą ir (arba) BNP reikšmes, dviem trečdaliui tiriamųjų buvo nustatytas ankstyvasis ŠN. Pažymėtina, kad, net ir esant ankstyvajam ŠN, didelė dalis tiriamųjų žymesnių skundų neturėjo. 54,7 proc. tiriamųjų buvo nustatyta sumažėjusi fizinio krūvio tolerancija ir 28,4 proc. buvo nustatyta padidėjusi BNP koncentracija ≥ 35 ng/l.

4.3.3. Arterijų sienelės rodiklių ir ankstyvojo širdies nepakankamumo tarpusavio sąsajos

Kaip aprašyta darbo metodikoje, I-os grupės tiriamiesiems buvo atlikti arterijų sienelės struktūros ir funkcijos tyrimai, kurių metu gautų rodiklių reikšmės pateiktos 25 lentelėje. Atlikus arterijų standumo tyrimą nustatyta, kad miego – šlaunies arterijų PBG vidurkis visoje grupėje buvo 9,0 ± 1,3 m/s, augmentacijos indekso, automatiškai koreguoto pagal ŠSD, vidurkis buvo 29,8 ± 9,2 proc., bendrosios miego arterijos standumo vidurkis – 4,8 ± 1,5. Sistolinio AKS reikšmė visoje grupėje buvo 152,2 ± 18,9 mmHg, diastolinio AKS – 97,2 ± 11,7 mmHg. Bendrosios miego arterijos vidutinis IMS buvo 670,1 ± 98,1 μm.

Palyginus pogrupius, tiriamiesiems, esant ankstyvajam ŠN, nustatytas didesnis augmentacijos indeksas (31,2 ± 9,9 vs. 27,3 ± 7,4 proc., p < 0,05). Vertinant kitus požymius pogrupiuose reikšmingo skirtumo nenustatyta (26 lentelė).

26 lentelė. Arterinių rodiklių reikšmės I-os grupės asmenims ir skirtumai tarp pogrupių.

Požymis	Visa grupė (n=148)	Ankstyvas ŠN– (n=52)	Ankstyvas ŠN+ (n=96)
mšPBG, m/s	9,0 ± 1,3	9,0 ± 1,4	9,0 ± 1,3
AIx/HR, proc.	29,8 ± 9,2	27,3 ± 7,4	31,2 ± 9,9*
sAKS, mmHg	152,2 ± 18,9	152,2 ± 18,9	155,1 ± 21,8
dAKS, mmHg	97,2 ± 11,7	97,2 ± 11,7	95,6 ± 11,7
BMA IMS vidutinis, µm	670,1 ± 98,1	682,1 ± 88,7	663,4 ± 102,7
Standumas BMA vidutinis	4,8 ± 1,5	4,7 ± 1,6	4,8 ± 1,5
KŽI vidutinis	1,1 ± 0,1	1,1 ± 0,1	1,1 ± 0,1
Sutrumpinimai: mšPBG – miego-šlaunies arterijų pulsinės bangos greitis, AIx/HR – augmentacijos indeksas, automatiškai koreguotas pagal širdies susitraukimų dažnį, sAKS – sistolinis arterinis kraujospūdis, dAKS – diastolinis arterinis kraujospūdis, BMA – bendroji miego arterija, IMS – intimos-medijos storis, KŽI – kulkšnies-žasto indeksas. * – statistiškai reikšmingas (p < 0,05) skirtumas tarp I-os grupės pogrupių.			

Siekiant įvertinti arterijų sienelės rodiklių ir ankstyvojo ŠN tarpusavio priklausomybę apskaičiavome koreliacijos koeficientus. Nustatėme, jog BNP koncentracija kraujo plazmoje ir VO_{2piko} reikšmingai susiję tarpusavyje ($r = -0,354$, $p < 0,001$). Bendrosios miego arterijos standumas buvo reikšmingai susijęs tiek su BNP koncentracija kraujo plazmoje ($r = 0,248$, $p = 0,003$), tiek su deguonies sunaudojimu fizinio krūvio metu VO_{2piko} ($r = -0,270$, $p = 0,001$). Augmentacijos indeksas taip pat buvo reikšmingai susijęs su VO_{2piko} ($r = -0,264$, $p = 0,001$). Stipriausia koreliacija nustatyta tarp BNP ir VO_{2piko} – mažėjant VO_{2piko} , didėja BNP (27 lentelė).

27 lentelė. Arterijų sienelės rodiklių ir ankstyvojo širdies nepakankamumo požymių tarpusavio priklausomybės.

Kintamasis	BNP, ng/l		VO ₂ _{piko} , proc.	
	r	p reikšmė	r	p reikšmė
VO ₂ _{piko} , proc.	-0,354	< 0,001		
mšPBG, m/s	0,011	0,899	-0,071	0,393
AIx/HR, proc.	0,148	0,074	-0,264	0,001
Standumas BMA vidutinis	0,248	0,003	-0,270	0,001
BMA IMS vidutinis, μm	-0,014	0,632	0,030	0,718

Sutrumpinimai: BNP – B tipo natriuretinis peptidas, VO₂_{piko} – maksimalus deguonies sunaudojimas, mšPBG – miego-šlaunies arterijų pulsinės bangos greitis, AIx/HR – augmentacijos indeksas, automatiškai koreguotas pagal širdies susitraukimų dažnį, AKS – arterinis kraujospūdis, BMA – bendroji miego arterija, IMS – intimos-medijos storis.

Norėdami tiksliau įvertinti arterijų sienelės rodiklių ir kitų kintamųjų įtaką ankstyvajam ŠN, pritaikėm vienfaktorinės logistinės regresijos metodą (28 lentelė). Priklausomu kintamuoju analizėje buvo ankstyvojo ŠN buvimas, nepriklausomu – arterijų sienelės rodikliai, BNP ir VO₂_{piko}. Nustatyta, kad ankstyvojo ŠN buvimas reikšmingai susijęs su BNP, VO₂_{piko} ir augmentacijos indeksu. Šie reikšmingi kintamieji buvo įtraukti į pažingsninės logistinės regresijos analizę (29 lentelė). Augmentacijos indeksas, taikant žingsninį modelį, prarado reikšmingumą prognozuojant ankstyvąjį ŠN.

28 lentelė. Vienfaktorinė logistinė regresija vertinant kintamųjų įtaką ankstyvojo širdies nepakankamumo buvimui.

Kintamasis			
	Galimybių santykis	95% PI	p reikšmė
BNP, ng/l	1,084	1,044 – 1,124	< 0,001
VO ₂ _{piko} , proc.	0,076	0,032 – 0,179	< 0,001
mšPBG, m/s	1,003	0,775 – 1,299	0,982
AIx/HR, proc.	1,045	1,004 – 1,087	0,030
Standumas BMA vidutinis	1,048	0,926 – 1,112	0,690
IMS BMA vidutinis, μm	0,998	0,834 – 1,316	0,269

Sutrumpinimai: PI – pasiklovimo intervalas, BNP – B tipo natriuretinis peptidas, VO₂_{piko} – maksimalus deguonies sunaudojimas, mšPBG – miego-šlaunies pulsinės bangos greitis, AIx/HR – augmentacijos indeksas, automatiškai koreguotas pagal širdies susitraukimų dažnį, BMA – bendroji miego arterija, IMS – intimos – medijos storis.

29 lentelė. Pažingsninės logistinės regresijos modelis nustatant anktyvąjį širdies nepakankamumą prognozuojančius veiksnius.

Kintamasis			
	Galimybių santykis	95% PI	p reikšmė
BNP, ng/l	1,068	1,024 - 1,114	0,002
VO ₂ _{piko} , proc.	0,093	0,037 - 0,230	<0,001
AIx/HR, proc.	Modelyje statistiškai nereikšmingas		

Sutrumpinimai: PI – pasiklovimo intervalas, BNP – B tipo natriuretinis peptidas, VO₂_{piko} – maksimalus deguonies sunaudojimas, AIx/HR – augmentacijos indeksas, automatiškai koreguotas pagal širdies susitraukimų dažnį.

Apibendrinant gautus rezultatus, galima teigti, kad daugiau nei pusei tiriamųjų, esant MetS, gali pasireikšti ankstyvas ŠN. Fizinio pajėgumo ir neurohormoninės aktyvacijos vertinimas yra tinkami ankstyvaus ŠN nustatymui asmenims be aiškių ŠN klinikinių simptomų.

5. REZULTATŲ APTARIMAS

Širdies ir kraujagyslių ligos išlieka viena pagrindinių gyventojų mirčių priežasčių. Siekiant sėkmingai užkirsti kelią ŠKL atsirasti yra svarbu nustatyti ankstyvuosius šių ligų atsiradimo prognozinis žymenis.

Literatūroje plačiai aprašyta, kad arterijų sienelės struktūros ir funkcijos sutrikimas - endotelio disfunkcija ir standumo padidėjimas dalyvauja aterosklerozės vystymę ir aterosklerotinės plokštelės formavimą [297, 298]. Metabolinis sindromas, vis plačiau plintantis pasaulyje, skatina ankstyvąjį arterijų funkcijos pažeidimą. Kartu MetS siejamas su ilgainiui atsirandančiais subklinikiniais širdies funkcijos ir struktūros pakitimais – KS miokardo hipertrofija, miokardo atsipalaidavimo sutrikimu, KS diastolinės disfunkcijos atsiradimu ir progresavimu [292].

Kaupiasi duomenys, patvirtinantys AH, CD, nutukimo svarbą išsivystant širdies struktūros ir funkcijos pakitimams. Tačiau nėra pakankamai ištirti širdies ir kraujagyslių sistemos remodeliavimosi mechanizmai, esant MetS. Šių patologiinių pakitimų nustatymas yra svarbus parenkant optimalias prevencijos, diagnostikos ir gydymo rekomendacijas. Literatūroje vis dar trūksta duomenų apie KS ir arterijų struktūros ir funkcijos pakitimų tarpusavio sąsajas, kaip arterijų standumo pokytis įtakoja KS diastolinės disfunkcijos dinamiką ir ankstyvojo širdies nepakankamumo regresiją.

Šiuo tyrimu siekėme nustatyti sąsajas tarp arterijų sienelės parametrų ir KS diastolinės disfunkcijos išsivystymo bei dinamikos asmenims esant nustatytam MetS. Taip pat įvertinom galimybę aptikti ankstyvąjį ŠN vertinant deguonies apykaitą fizinio krūvio metu ir neurohormoninę aktyvaciją.

Literatūros duomenimis, nustatant KS diastolinę disfunkciją, svarbus diagnostinis kriterijus yra KS prisipildymo spaudimas ir jo vertinimas [299]. Širdies ertmių kateterizavimas ir procedūros metu KS prisipildymo spaudimo matavimas tebėra pirminybinis KS diastolinės disfunkcijos diagnostinis metodas. Tačiau kasdienėje klinikinėje praktikoje šio invazinio matavimo atlikimas yra ribotas. Nustatyta, kad echokardiografijos metu išmatuotos KS prisipildymo spaudimo reikšmės atitinka širdies kateterizavimo, naudojant *Swan-Ganz* kateterį, rezultatus [300]. Kraujotakos per dviburį vožtuvą (E/A) ir šio vožtuvo žiedo poslinkio greičių santykio (E/e') nustatymas, atliekant echokardioskopiją, leidžia tiksliai įvertinti KS prisipildymo spaudimą [242, 301]. Europos kardiologų draugijos 2016 metais pateiktose ūminio ir lėtinio širdies nepakankamumo diagnostikos ir gydymo rekomendacijose [281] didelis dėmesys skirtas neinvaziniai KS prisipildymo spaudimo vertinimo metodikai. E/e' santykis – tai vienas iš KS diastolinės disfunkcijos rodiklių, kuriuo remiantis diastolinė disfunkcija skirstoma į laipsnius [302]. Mūsų darbe į analizę buvo įtraukti abų KS diastolinės funkcijos parametrai: ir E/A ir E/e' santykiai.

5.1. Tyrime dalyvavusiųjų charakteristikos

Šiame darbe pirmą kartą Lietuvoje įvertinom KS diastolinės disfunkcijos paplitimą didelės kardiovaskulinės rizikos asmenų grupėje, esant nustatytam MetS. Tyrimo kohortą sudarė 1208 abiejų lyčių asmenys. Atlikus echokardiografiją didžiajai tirtų asmenų daliai (75,7 proc., $n = 915$) nustatėm sutrikusią KS diastolinę funkciją. Kai kurių literatūros šaltinių duomenimis, KS diastolinės disfunkcijos dažnis didėja, esant MetS, ir gali siekti 35–65 proc., palyginus su 11–27 proc. bendrojoje suaugusiųjų populiacijoje [30, 303]. Toks KS diastolinės disfunkcijos dažnio skirtumas galimas dėl pasirinktų nevienodų tiriamųjų grupių (pvz. pagal lytį, amžių), skirtingų KS diastolinės disfunkcijos diagnostinių kriterijų. L. J. Rasmussen–Torvik su bendraautoriais įvertino KS diastolinės disfunkcijos paplitimo dažnį priklausomai nuo pasirinktų diagnostinių kriterijų [304]. Tyrimo duomenimis, KS diastolinės disfunkcijos paplitimas, remiantis analizėje pasirinktais keturiais diagnostiniais algoritmais, svyravo nuo 23 proc. iki 39 proc. Pažymėtina, kad 3474 tiriamųjų grupėje, 700-am asmenų patvirtinus KS diastolinę disfunkciją vienu diagnostiniu algoritmu, pritaikius kitus kriterijus nustatyta normali KS diastolinė funkcija. Mūsų darbe KS diastolinę funkciją vertinom pagal 2016 metų Europos kardiologų draugijos ŠN diagnostikos ir gydymo rekomendacijas [282]. Pateiktose gairėse EKD ekspertai atnaujino buvusių gairių duomenys, aprašė ir patikslino KS diastolinės funkcijos echokardiografinių parametrų reikšmes priklausomai nuo tiriamųjų amžiaus. Todėl galime teigti, kad mūsų darbe nustatytas KS diastolinės disfunkcijos dažnis, esant MetS, atitinka tikrąjį paplitimą. Rezultatai patvirtina mūsų tyrimo aktualumą ir KS diastolinę disfunkciją prognozuojančių veiksnių nustatymo praktinę svarbą.

Atlikę tyrimą ir palyginę tiriamųjų grupes nustatėme, kad tiriamieji, esant sutrikusiai KS diastolinei funkcijai, buvo vyresnio amžiaus, vyravo moterys, turėjo aukštesnį kūno masės indeksą ir didesnę liemens apimtį, didesnę gliukozės koncentraciją nevalgius. Taip pat šioje grupėje nustatėme didesni AH sergančiųjų procentą (93,7 proc. vs. 88,3 proc., $p = 0,005$).

Literatūroje nurodoma, kad amžius gali būti vienas iš KS diastolinės disfunkcijos ir anktyvojo ŠN rizikos veiksnių [305]. M. M. Redfieldas su bendraautoriais nustatė, kad ir vyrams, ir moterims su amžiumi sulėtėja KS atsipalaidavimas [306]. Mūsų darbe KS diastolinė disfunkcija yra reikšmingai susijusi su amžiumi. Tiriamųjų, esant sutrikusiai KS diastolinei funkcijai, amžiaus vidurkis buvo didesnis ($54,7 \pm 6,0$ metai KS DD+ grupėje, palyginant su $52,0 \pm 6,2$ metais KS DD– grupėje, $p < 0,0001$). Normalus senėjimo procesas vyksta visuose organuose, dėl ko atsiranda tam tikri morfologiniai ir funkciniai pokyčiai. Širdies struktūriniai (kardiomiocito padidėjimas, kardiomiocitų skaičiaus mažėjimas, augimo faktorių reguliacijos sutrikimas, kolageno kaupimasis miokarde) ir funkciniai (atsako į β -adrenerginę aktyvaciją sutrikimas, Ca^{2+} jonų transportuojančių baltymų aktyvumo ir kiekio sumažėjimas) pakitimai sąlygoja KS diastolinės funkcijos sutrikimą biologinio senėjimo metu. Amžiaus įtaką KS diastolinės funkcijos echokardiografiniams

parametrams tyrinėjo N. P. Nikitinas ir P. Innellis su bendraautorais [307, 308]. Bendoroje populiacijoje nustatytas ankstyvojo KS prisipildymo bangos greičio mažėjimas nuo 16 cm/s, esant 20 metų, iki 6 cm/s 80-ies metų (atitinka 1 proc. mažėjimą per metus). Pažymėtina, kad amžius daro įtaką ir arterijų standumui, kuris senstant didėja [289]. Svarbiausi ankstyvieji arterijų sienelės pokyčiai, kurie gali būti susiję su amžiumi – tai endotelio disfunkcija dėl azoto oksido kiekio sumažėjimo, kalcio, glikacijos liekanų ir kolageno molekulių kaupimasis arterijų sienelėje [309]. Azoto oksidas palaiko arterijų sienelių elastines savybes veikdamas vazodiliatacijos ir vazokonstrikcijos mechanizmus, slopina trombocitų ir leukocitų adheziją. Vienas iš galimų NO mažėjimo mechanizmų – tai su amžiumi mažėjantis fermento NO – sintazės (NOS) kiekis. Kartu su amžiumi didėja asimetrinio dimetilo arginino, kuris prisijungdamas prie endotelio NOS sąlygoja NO pirmtako, L-arginino, prisijungimo sutrikimą [310]. Kita priežastis – NO aktyvumo slopinimas aktyviųjų deguonies formų poveikyje. Senstant didėja simpatinės nervų sistemos aktyvumas ir angiotenzino II koncentracija. Dėl to slopinama NO gamyba, skatinamas reaktyviųjų deguonies formų susidarymas, stimuliuojamas uždegiminis atsakas kraujagyslės sienelėje [95]. Padidėjęs glikacijos liekanų susijungimas su endotelio receptoriais lemia adhezijos molekulių ekspresiją ir uždegiminių ląstelių migraciją į kraujagyslės sienelę, trombocitų agregaciją ir endotelio pralaidumo padidėjimą [97]. Apibendrinant, su amžiumi atsiranda ir funkciniai ir struktūriniai arterijų sienelės pokyčiai: sienelė storėja ir tampa mažiau elastinga, elastiniai elementai trūkinėja, vyksta medijos ligių raumenų degeneraciniai pakitimai. Gyvenimo būdas, MetS, AH, rūkymas, dislipidemija, gretutiniai susirgimai ir genetiniai veiksniai skatina amžinius širdies ir kraujagyslių sistemos pakitimus, kas lemia KS diastolinės disfunkcijos progresavimą ir ŠN išsivystymą. Mūsų darbe amžius reikšmingai koreliavo su KS diastolinės funkcijos rodikliais: KS ankstyvojo prisipildymo bangų greičių E/A santykiu (korelaicijos koeficientas $r = -0,178$, $p < 0,001$) ir E/e' santykiu ($r = 0,190$, $p < 0,001$). Atlikus vienfaktorinę regresinę analizę nustatėme slenkstinę amžiaus reikšmę (≥ 54 metai), leidžiančią atskirti asmenys su KS diastolinę disfunkciją. Pažingsninės daugialypės logistinės regresijos modeliuose amžius išliko reikšmingu KS diastolinės disfunkcijos rizikos veiksniu ($p < 0,001$).

Mūsų darbe nustatyta, kad KS diastolinė disfunkcija reikšmingai susijusi su lytimi: tiriamųjų grupėje, esant sutrikusiai KS diastolinei funkcijai, vyravo moterys (68 proc., $n = 622$, KS DD+ grupėje palyginus su 54,8 proc. KS DD– grupėje, $p < 0,001$). Atlikę vienfaktorinės logistinės regresijos analizę vertinant tiriamų požymių įtaką KS diastolinės disfunkcijos buvimui nustatėme, kad moteriška lytis yra susijusi su KS diastoline disfunkcija. Tačiau pritaikius pažingsninės daugialypės logistinės regresijos metodą ir į gautus modelius įtraukus amžių, lytį ir ŠSD kaip kovariantes, viename iš dviejų modelių lytis prarado savo reikšmingumą. Literatūros duomenys apie lyties įtaką KS diastolinei disfunkcijai ir IIFŠN yra prieštaringi. F. Ceisas su bendraautorais nustatė, kad moteriška lytis – tai reikšmingas KS diastolinės disfunkcijos ir IIFŠN išsivystymo rizikos veiksnys [311]. N. P. Nikitinas su

bendraautorais su lytimi susijusius kraujotakos per dviburį vožtuvą greičių skirtumus nustatė tik vidutinio amžiaus tiriamųjų grupėje – 40-59 metų ir 60-79 metų moterims [298]. Kita vertus, S. A. Carrubbas su bendraautorais analizuodami 3936 tiriamųjų duomenis nenustatė reikšmingos lyties įtakos KS diastolinei disfunkcijai [312]. Dalis mokslininkų mano, kad lytis gali daryti įtaką širdies pakitimams fiziologinio senėjimo eigoje. Mūsų nuomone lyties įtakai KS diastolinės disfunkcijos ir IIFŠN išsivystymui įvertinti reikalingi tolimesni išsamūs tyrimai, kurie gali būti šio darbo tęsa.

Anksčiau atliktų epidemiologinių tyrimų rezultatai parodė, kad nutukimas susijęs su KS diastoline disfunkcija ir širdies nepakankamumu. S. Kenchaiah su bendraautorais per išilginį 5881 tiriamųjų stebėjimą (stebėjimo trukmės vidurkis buvo 14 metų) nustatė reikšmingą KMI ryšį su padidinta ŠN rizika [313]. Padidėjus KMI per 1 kg/m² ŠN rizika vyrams didėjo 5 proc., moterims – 7 proc.. M. R. Movahedas su bendraautorais nustatė reikšmingą nutukimo (KMI ≥ 30 kg/m²) ryšį su kairiojo prieširdžio padidėjimu, KS miokardo hipertrofija, KS miokardo mase ir santykiniu sienelių storiu [314]. Esant KMI ≥ 30 kg/m² ŠN rizika didėjo 2,5 karto (p < 0,0001). Framingamo širdies studijos rezultatai patvirtina nutukimo ryšį su KS geometrijos pokyčiais nepriklausomai nuo amžiaus ir arterinio kraujospūdžio [315]. Mūsų darbe nutukimui vertinti atlikome KMI ir liemens apimties matavimus. Tiriamųjų, esant sutrikusiai KS diastolinei funkcijai, grupėje nustatyti reikšmingai didesni KMI (32,1 ± 5,06 vs. 30,5 ± 4,52 kg/m², p < 0,0001) ir liemens apimtis (106,8 ± 10,76 vs. 103,6 ± 10,40 cm, p < 0,0001). Vertinant analizuojamų kintamųjų tarpusavio priklausomybes ir skaičiuojant koreliacijos koeficientus nustatėme, kad KMI reikšmingai susijęs su E/e'_{vid} santykiu (r = 0,216, p < 0,001). Pažingsninės daugialypės regresinės analizės modeliuose, prognozuojant KS diastolinę disfunkciją, KMI ir liemens apimtis išliko reikšmingais rizikos veiksniais (p < 0,001). Literatūros duomenimis nutukimas didina ir dislipidemijos [316], arterinės hipertenzijos [317], cukrinio diabeto [318], koronarinės širdies ligos [319] riziką. Perteklinis visceralinis riebalinis audinys gausiai vaskuliarizuotas, kaupia ir sekretuoja bioaktyviasias medžiagas – uždegiminio proceso komponentus, augimo faktorius, angiotenziną II, adiponektiną, leptiną, rezistiną – kurios, veikdamos kaip insulino veikimo slopintojai, dalyvauja ne tik riebalų ir angliavandenių apykaitoje [25, 76, 94], bet ir uždegiminių procesų, kraujospūdžio, aterogenezės proceso reguliavime [320, 321]. Uždegiminiai citokinai ir angiotenzinas II sąlygoja kraujagyslių sienelės ir KS struktūrinius ir funkcinius pakitimus, tarp jų ir KS masės didėjimą. Per Aterosklerozės tyrimą (angl. *Multi-ethnic Study of Atherosclerosis, MESA*) nustatyta, kad uždegiminiai mediatoriai yra susiję su padidėjusia rizika susirgti ŠN [255]. Eksperimentiniai ir klinikiniai tyrimai parodė adiponektino ryšį su nutukimu, atsparumu insulinui, metaboliniu sindromu, 2 tipo CD bei ŠKL [322, 323, 324]. Esant adiponektino trūkumui, mažėja insulino aktyvumas, didėja atsparumas insulinui, mažėja laisvųjų riebiųjų rūgščių oksidacija bei didėja jų kiekis, didėja TG kiekis skeleto raumenyse [325]. Atsparumas insulinui ir hiperinsulinemija, oksidacinis stresas [326] gali skatinti miokardo remodeliavimą esant nutukimui [327].

Mūsų darbe tiriamiesiems, esant KS diastolinei disfunkcijai, nustatėm didesnę gliukozės koncentraciją kraujo plazmoje nevalgius ($6,0 \pm 1,29$ vs. $5,9 \pm 0,99$ mmol/l, $p = 0,0231$). Literatūros duomenimis hiperglikemija gali sąlygoti ne tik arterijų sienelės bet ir miokardo pažeidimą ir funkcijos sutrikimą. Pirma, dėl hiperglikemijos skatinamo lėtinio uždegimo, NO apykaitos sutrikimo ir oksidacinio streso, glikacijos liekanų kaupimo progresuoja aterosklerotiniai pakitimai, kurie gali lemti didesnę miokardo pažeidimą [328]. Antra, esant hiperglikemijai, yra aktyvinama endotelio ląstelių apoptozė [329]. Trečia, dėl kartu nustatomos hiperinsulinemijos ir atsparumo insulinui aktyvinama simpatinė nervų sistema, skatinamas miokardo masės didėjimas ir KS atsipalaidavimo sutrikimas [330, 331]. M. K. Rutteras su bendraautoriais nustatė didesnę miokardo masę ir sienelių storį tiriamiesiems, esant gliukozės tolerancijos sutrikimui [332]. Autorių nuomone, šie pakitimai gali būti dėl glikacijos liekanų kaupimo miokarde ir jo standumo padidėjimo. Pavieniai tyrimai rodo, jog hiperglikemija gali būti reikšmingas lėtinio ŠN išsivystymo rizikos veiksnys nepriklausomai nuo CD [333]. Mūsų darbe, atlikus vienfaktorinės logistinės regresijos analizę, gliukozės koncentracija kraujo plazmoje nevalgius neturėjo įtakos KS diastolinės disfunkcijos buvimui ($p = 0,05$).

5.2. Arterijų sienelės rodiklių ir kairiojo skilvelio diastolinės funkcijos tarpusavio sąsajos

Siekiant įvertinti sąsajas tarp KS diastolinės funkcijos ir arterijų sienelės rodiklių atlikome 1208 tiriamųjų duomenų skerspjūvio analizę. Mūsų žiniomis tai pirmas didelės kohortos, esant MetS, tyrimas, per kurį vertinom neinvaziniais metodais išmatuotus pagrindinius arterijų sienelės struktūros ir funkcijos rodiklius – miego-šlaunies arterijų PBG, augmentacijos indeksą, centrinį kraujospūdį, centrinį pulsinį spaudimą, bendrosios miego arterijos standumą ir intimos-medijos storį, širdies-kulkšnies indeksą.

Remiantis apžvelgta literatūra, tam tikros pataloginės būklės sąlygoja KS miokardo remodeliavimą ir diastolinės funkcijos sutrikimą [334]. MetS ir jo komponentai per molekulinis, ląstelinius ir neurohormoninius procesus lemia tiek arterijų sienelės struktūrinius ir funkcinius pakitimus, tiek KS diastolinės disfunkcijos atsiradimą ir progresavimą [12, 335]. Pagrindiniai veiksniai, lemiantis arterijų sienelės pataloginius pakitimus ir standumo didėjimą, esant MetS, – tai endotelio disfunkcija, kolageno gamybos padidėjimas, kolageno molekulių, glikacijos liekanų kaupimas arterijų sienelėje, renino-angiotenzino-aldosterono sistemos ir uždegiminio atsako aktyvacija [92, 93, 94, 95, 96]. Yra žinoma, jog arterijų standumas yra nepriklausomas kardiovaskulinės rizikos veiksnys [83]. Miego-šlaunies arterijų PBG pripažintas „auksiniu standartu“, atspindinčiu aortos standumą, ir jo vertinimas šalia tradicinių ŠKL rizikos veiksnių (pvz. AH) rekomenduotas Europos kardiologų draugijos parengtose Širdies ir kraujagyslių ligų prevencijos [336] ir Arterinės hipertenzijos gydymo gairėse [337]. Aortos standumo, kaip reikšmingo

nepriklausomo ŠKL rizikos veiksnio, nustatymas padeda tiksliau įvertinti tikrąją paciento ŠKL riziką. Pavieniai tyrimai rodo, jog padidėjęs aortos standumas sąlygoja KS pokrūvio didėjimą, dėl ko gali sutrikti KS atsipalaidavimas, padidėti KS prisipildymo spaudimas [197]. Mūsų darbe tiriamųjų, esant sutrikusiai KS diastolinei funkcijai, grupėje miego-šlaunies arterijų PBG buvo reikšmingai didesnis ($9,0 \pm 1,65$ vs. $8,2 \pm 1,34$ m/s, $p < 0,0001$). Vertinant rodiklių tarpusavio priklausomybes ir skaičiuojant koreliacijos koeficientus nustatėme reikšmingas koreliacijas tarp miego – šlaunies arterijų PBG ir KS diastolinės funkcijos parametrų: atvirkštinis ryšys su E/A ($r = -0,190$, $p < 0,001$) ir teigiamas ryšys su E/e'_{vid} ($r = 0,167$, $p < 0,001$) santykiais. Reikšmingas ryšys tarp PBG ir KS diastolinės funkcijos parametrų pastebėtas ir anksčiau. C. J. Roosas su bendraautorais analizuodami 148–ių 2 tipo CD sergančiųjų kohortos duomenis nustatė reikšmingą atvirkštinę koreliaciją tarp aortos PBG ir E/A santykio ($r = -0,350$, $p < 0,001$) [338]. W. P. Abhayaratna su bendraautorais [339] 233-jų tiriamųjų grupėje (amžiaus vidurkis 73 ± 6 metai) nustatė reikšmingas sąsajas tarp mšPBG ir KS diastolinės disfunkcijos laipsnio, tačiau ryšys tarp PBG ir KS prisipildymo spaudimo nebuvo vertintas. H. L. Kimas su bendraautorais nustatė reikšmingą ryšį tarp stipinės-kulkšnies arterijų PBG ir E/e' santykio 115 sveikų tiriamųjų grupėje (amžiaus vidurkis $52,8 \pm 8,4$ metai) [340]. Kaip matome, anksčiau atlikti tyrimai yra mažų imčių, dažniausiai buvo analizuojami sveiki arba sergantys AH, CD, vyresnio amžiaus asmenys. Mūsų darbe analizavome daug didesnę grupę – 1208 darbingo amžiaus (vyrai 40-55 metų ir moterys 50-65 metų) asmenys.

Mūsų darbe atskleidėme, jod miego-šlaunies arterijų PBG yra reikšmingas veiksnys prognozuojant KS diastolinę disfunkciją asmenų, esant nustatytam MetS, grupėje. Atliekant žingsninės daugialypės logistinės regresijos analizę kartu su arterijų sienelės rodikliais įvertinome klasikinius ŠKL rizikos veiksnius (KMI ir liemens apimtį, centrinį vidutinį AKS, rūkymą). Koregavus analizės rezultatus pagal amžių, lytį ir ŠSD, miego-šlaunies arterijų PBG išliko reikšmingu nepriklausomu KS diastolinės disfunkcijos išsivystymo rizikos veiksnium (p = 0,002). Nustatėme, kad padidėjus miego-šlaunies arterijų PBG per 1,3 m/s, tikimybė pasireikšti KS diastolinei disfunkcijai padidėja 18,6 proc.. Nuo 2007 metų Europos kardiologų draugija rekomendavo aortos PBG vertinimą kaip papildomą ŠKL rizikos veiksnį ir organų-taikinių pažeidimo požymį, šalia tradicinių RV. Mūsų atliktame darbe nustatėme mšPBG slenkstinę reikšmę – 8,2 m/s, leidžiančią atskirti tiriamuosius, esant KS diastolinei disfunkcijai.

Pažymėtina, kad šiame darbe tiriamųjų kohortą sudarė pacientai, esant nustatytam MetS (100 proc.), arterinei hipertenzijai (93 proc., n = 1115), dislipidemijai (99,7 proc., n = 1204). Šių asmenų rizika susirgti ŠN, KŠL ir CD yra didesnė palyginus su bendra populiacija. Literatūros duomenimis MetS didina riziką susirgti 2-o tipo CD 5 kartus, ŠKL – 2 kartus [4, 5]. Tuo pačiu MetS ir jo komponentai padidina ŠN išsivystymo riziką [341]. Nustatyta, kad atsparumas insulinui sąlygoja greitesnę KS diastolinės disfunkcijos progresavimą ir didesnę mirtingumo dažnį, esant ŠN [342]. Atsparumas insulinui per sudėtingus patofiziologinius mechanizmus

(endotelio disfunkcija, oksidacinis stresas, mikrovaskulinė disfunkcija, neurohormoninės sistemos ir simpatinės nervų sistemos aktyvavimas) sąlygoja ŠN išsivystymą ir progresavimą [343]. Remiantis mūsų naujais duomenimis ir nustatyta mšPBG slenkstine reikšme, atliekant asmenų ištyrimą rekomenduojame, nustačius mšPBG > 8,2 m/s, optimizuoti prevencines priemones ir pritaikyti ankstyvesnį optimalų medikamentinį gydymą siekiant sumažinti KS diastolinės disfunkcijos ir ŠN išsivystymo riziką.

Mūsų tiriamųjų grupėje, esant KS diastolinei disfunkcijai, nustatytas didesnis augmentacijos indeksas aortoje ($25,4 \pm 9,96$ vs. $21,1 \pm 10,84$ proc., $p < 0,0001$). Literatūros duomenimis padidėjęs centrinis AIX susijęs su KS diastolinės ir sistolinės funkcijų sutrikimu [344]. Pažymėtina kad antihipertenziniai, vazoaktyvūs medikamentai, amžius ir lytis daro įtaką AIX labiau nei mšPBG [345, 346, 347]. Mūsų tyrime AIX, automatiškai koreguotas pagal ŠSD, reikšmingai koreliavo su KS diastolinės funkcijos parametrais: E/A ($r = -0,151$, $p < 0,001$) ir E/e'_{vid} ($r = 0,136$, $p < 0,001$). Daugialypės regresinės analizės modeliuose AIX, automatiškai koreguotas pagal ŠSD, šalia mšPBG, išliko reikšmingai susijęs su KS diastoline disfunkcija. Ankstesnių tyrimų rezultatai, vertinant augmentacijos indekso sąsajas su KS diastoline disfunkcija, yra prieštaringi. Panašius į mūsų duomenys aprašė N. Cauwenberghsas su bendraautorais: bendrojoje populiacijoje nustatytas reikšmingas ryšys tarp AIX ir padidinto KS prisipildymo spaudimo [348]. C. Luersas su bendraautorais [349], įvertinus 257 tirtų asmenų (amžiaus vidurkis 66 metai) duomenis, nustatė, kad didėjant augmentacijos indeksui, didėja KS prisipildymo spaudimas. Tačiau daugialypės regresinės analizės modeliuose kartu su amžiumi, lytimi, mšPBG, ryšys tarp augmentacijos indekso ir padidinto KS prisipildymo spaudimo nepasitvirtino. Vyresnio amžiaus asmenų grupėje (amžiaus vidurkis 75 ± 5 metai) W. P. Abhayaratna su bendraautorais taip pat nenustatė reikšmingo ryšio tarp augmentacijos indekso ir KS diastolinės disfunkcijos [23]. Mūsų nuomone, augmentacijos indekso vertinimas kartu su mšPBG gali būti vertingas prognozuojant KS diastolinę disfunkciją vidutinio amžiaus asmenų grupėje.

Mūsų darbe nagrinėjome centrinio AKS, centrinio pulsinio spaudimo ir KS diastolinės disfunkcijos sąsajas. Yra žinoma, kad sistolės metu sugeneruota pulsinė banga plinta arterijų sienelėmis periferijos link ir, atsispindėjęs, grįžta atgal į kylančią aortą. Padidėjęs arterijų sienelės standumui, didėja PBG ir pulsinė banga grįžta sistolėje, o ne diastolėje. Dėl to aortoje didėja sistolinis kraujospūdis, centrinis pulsinis spaudimas ir pokrūvis KS. Padidėjęs pokrūvis skatina KS standumo didėjimą, relaksacijos sutrikimą, KS miokardo hipertrofijos išsivystymą ir subendokardinę išemiją [350]. Centrinis AKS priklauso ir nuo širdies smūginio tūrio ir periferinio pasipriešinimo, ir nuo struktūrinių – funkciinių magistralinių arterijų charakteristikų (elastinių savybių). Nustatyta, kad centrinis AKS, kartu su centriniu pulsiniu spaudimu, kliniškai labiau reikšmingi, palyginus su periferiniu AKS. J. Hashimoto su bendraautorais nustatė, kad centrinio pulsinio spaudimo sumažėjimas sąlygoja KS geometrijos pakitimų regresiją [351]. Mūsų darbe tiriamųjų grupėje, esant KS

diastolinei disfunkcijai, nustatėme reikšmingai didesni centrinis vidutinis AKS ($108,6 \pm 12,85$ vs. $103,4 \pm 10,13$ mmHg, $p < 0,0001$) ir centrinis pulsinis spaudimas ($44,5 \pm 10,69$ vs. $41,9 \pm 10,8$ mmHg, $p = 0,0004$). Taip pat atskleidėme, kad centrinis AKS ir centrinis pulsinis spaudimas reikšmingai susiję su KS prisipildymo spaudimu, vertintu kaip E/e'_{vid} santykis ($r_{\text{cAKS}} = 0,159$, $p < 0,001$; $r_{\text{cpp}} = 0,265$, $p < 0,001$). Pažymėtina, kad stipresnė koreliacija nustatyta tarp centrinio pulsinio spaudimo ir E/e'_{vid} . Panašias koreliacijas nustatė J. E. Sharmanas su bendraautoriais: centrinis pulsinis spaudimas koreliavo su E/e'_{vid} ($r = 0,21$, $p < 0,05$) [352]. Tačiau, mūsų darbe, tęsiant analizę, pažingsninės daugialypės regresijos modeliuose centrinio AKS ir centrinio pulsinio spaudimo sąsajos su KS diastoline disfunkcija neišliko reikšmingos.

Mūsų darbe nagrinėjome ir bendrosios miego arterijos sienelės rodiklius. Tiriamųjų grupėje, esant KS diastolinei disfunkcijai, nustatėme reikšmingai didesnę bendrosios miego arterijos standumą ($3,9 \pm 1,47$ vs. $3,5 \pm 1,32$, $p < 0,0001$) ir intimos-medijos storį ($656,6 \pm 105,29$ vs. $637,6 \pm 98,49$ μm , $p = 0,0069$). Žinoma, kad bendrosios miego arterijos IMS – tai ankstyvasis aterosklerozės žymuo. BMA sienelės pakitimai (intimos-medijos storėjimas, standumo didėjimas) klinikinėje praktikoje lengvai įvertinami ultragarsinio ištyrimo metu [353]. Literatūros duomenimis BMA IMS yra svarbus širdies ir kraujagyslių ligų komplikacijas numatantis rodiklis [354]. A. Kumaras su bendraautoriais nustatė reikšmingą koreliaciją tarp miego arterijos IMS ir E/A santykio [355]. Aterosklerozės studijos (angl. *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*) duomenimis, IMS buvo susijęs su KS diastolinės ir sistolinės disfunkcijų atsiradimu [356]. M. M. Garcia su bendraautoriais nustatė reikšmingą neigiamą koreliaciją tarp IMS ir E/A santykio [357]. Kita vertus, Y. Mizuguchis su bendraautoriais savo darbe nenustatė reikšmingo ryšio tarp IMS ir KS sienelių įtampos greičio diastolėje [358]. Mūsų darbe bendrosios miego arterijos sienelės rodiklius matavome didelės raiškos metodu (angl. *Echo-tracking*). Nustatėme reikšmingą koreliaciją tarp IMS ir E/e'_{vid} santykio ($p < 0,001$), tačiau pažingsninės regresinės analizės modeliuose, įtraukus kitus arterijų standumo rodiklius, IMS neliko reikšmingu KS diastolinės disfunkcijos rizikos veiksniu.

Širdies-kulkšnies indeksas – tai arterijų standumo rodiklis, kuris atspindi aortos, šlaunies, kulkšnelių arterijų standumą. K. Sakane su bendraautoriais nustatė reikšmingą koreliaciją tarp širdies-kulkšnies indekso ir E/A santykio, KP diametro, amžiaus, KMI ir sistolinio AKS [359]. Y. Mizuguchis su bendraautoriais savo darbe nustatė reikšmingą ryšį tarp širdies-kulkšnies indekso ir dviburio vožtuvo E bangos greičio bei tarp minėto indekso ir E/A santykio [15]. Mūsų tyrime širdies-kulkšnies indeksas tarp tiriamųjų grupių KS DD+ ir KS DD– reikšmingai nesiskirė. Tolesnėje analizėje nustatytas silpnas ryšys tarp širdies-kulkšnies indekso ir E/A santykio ($r = -0,065$, $p = 0,024$). Reikšmingos koreliacijos tarp širdies-kulkšnies indekso ir KS prisipildymo spaudimo, vertinto E/e'_{vid} santykiu, nenustatėme. Prognozuojant KS diastolinę disfunkciją širdies-kulkšnies indeksas vertės taip pat neturėjo ($p = 0,072$). Todėl, mūsų nuomone, širdies-kulkšnies indeksas nėra pranašesnis KS diastolinės disfunkcijos prognostinis veiksnys, palyginus su kitais arterijų standumo rodikliais.

Apibendrinant mūsų atlikto tyrimo rezultatus galime teigti, kad KS diastolinė disfunkcija yra plačiai paplitusi tarp vidutinio amžiaus pacientų, esant nustatytam MetS: tirtoje kohortoje rasta trims ketvirtadaliams tiriamųjų. Mūsų tyrimas rodo, kad asmenų, esant KS diastolinei disfunkcijai, arterijų standumas yra didesnis lyginant su tiriamaisiais be KS diastolinės disfunkcijos. Aortos standumo rodiklis mšPBG – yra nepriklausomas KS diastolinę disfunkciją prognozuojantis veiksnys. Galime teigti, jog remiantis mūsų nustatyta mšPBG slenkstine reikšme ir pritaikius ankstyvesnę ir efektyvesnę kardiovaskulinių ligų prevenciją galima tikėtis KS diastolinės disfunkcijos rizikos sumažėjimo.

5.3. Arterijų standumo pokyčio įtaka KS diastolinės funkcijos dinamikai per stebėjimo laikotarpį

Kadangi KS diastolinė disfunkcija literatūroje įvardinama ankstyvuoju ikiklinikiniu širdies ir kraujagyslių sistemos susirgimų žymeniu, kuriai progresuojant išsivysto ŠN (o tai savo ruožtu sąlygoja blogėjančią pacientų gyvenimo kokybę mažėjant fiziniam pajėgumui bei tolerancijai krūviui), jos patogenetinių veiksnių nustatymas yra svarbus parenkant tinkamas prevencines priemones ir optimalų medikamentinį gydymą. Iki šiol vis dar trūksta stebėjimo tyrimų, kurių rezultatai padėtų aiškiau suvokti sąsajas (priežastinį ryšį) tarp arterijų sienelės standumo didėjimo ir KS miokardo atsipalaidavimo sutrikimo bei prisipildymo spaudimo didėjimo. Mūsų darbe įvertinome centrinės hemodinamikos ir arterijų sienelės rodiklių pokytį ir jo įtaką KS diastolinės funkcijos dinamikai. Šiai užduočiai atlikti po $3,8 \pm 0,6$ metų laikotarpio pakartotinai ištyrėme 573 asmenys iš bendros 1208 tiriamųjų kohortos.

Mūsų atliktame darbe vertinome KS diastolinės funkcijos dinamiką per stebėjimo laikotarpį. Nustatėme, kad daugiau nei pusei tiriamųjų (58,8 proc., $n = 337$) KS diastolinė funkcija nepakito. KS diastolinės disfunkcijos gerėjimas nustatytas 22 proc. ($n = 126$) tiriamųjų, blogėjimas – 19 proc. ($n = 110$). Anksčiau atliktų stebėjimo tyrimų rezultatai parodė, kad KS diastolinė disfunkcija ir jos dinamika gali būti susijusi su amžiumi. G. C. Kanas su bendraautoriais 1402 tiriamųjų grupėje per stebėjimo laikotarpį ($4 \pm 0,3$ metai) nustatė, kad 67,8 proc. tiriamųjų KS diastolinė funkcija nepakito, 8,8 proc. pagerėjo ir 23,4 proc. tiriamųjų KS diastolinė funkcija pablogėjo [360]. Autoriai pažymėjo, kad blogėjanti KS diastolinė funkcija buvo susijusi su amžiumi: tiriamiesiems, esant ≥ 65 metų, KS diastolinės funkcijos pablogėjimo rizika didėjo 2,85 karto. M. M. Redfieldas su bendraautoriais savo tyrime nurodė, jog per daugiau kaip 4 metų laikotarpį vidutinio ir vyresnio amžiaus abiejų lyčių asmenų grupėje didesnei daliai KS diastolinė funkcija blogėjo [361]. Literatūros duomenimis išlikusi sutrikusi arba pablogėjusi KS diastolinė disfunkcija yra reikšmingas ŠN išsivystymo rizikos veiksnys. Mūsų darbe statistiškai reikšmingo amžiaus skirtumo tarp tiriamųjų, esant pagerėjusiai arba pablogėjusiai KS diastolinei disfunkcijai, nenustatėme (atitinkamai $53,25 \pm 5,28$ vs. $53,16 \pm 5,7$, $p = 0,857$).

Analizuojant amžiaus įtaką KS diastolinės funkcijos dinamikai ir E/e'_{vid} pokyčiui atlikome logistinę regresinę analizę. Nenustatėme reikšmingos amžiaus įtakos KS diastolinės funkcijos dinamikai ($p = 0,605$) ir E/e'_{vid} pokyčiui ($p = 0,653$). Todėl galime teigti, jog mūsų tiriamųjų kohortoje KS diastolinės funkcijos dinamikai amžius reikšmingos įtakos nedarė. Nepasitvirtino amžiaus įtaka KS diastolinės funkcijos dinamikai ir L. Venskutonytes su bendraautoriais 6 metų stebėjimo tyrime. Nepriklausomai nuo stebėjimo laikotarpio tik 20 proc. tiriamųjų KS diastolinė funkcija blogėjo, o gerėjimas nustatytas 50 proc. tiriamųjų [360].

Literatūros duomenimis KS diastolinė disfunkcija yra ankstyvasis ikikliniškas širdies ir kraujagyslių sistemos susirgimų žymuo, kuriai progresuojant išsivysto ŠN. Todėl, tęsiant analizę, mes įvertinome kaip arterijų standumo, hemodinamikos, echokardiografijos (KS geometrijos ir KP) rodiklių pokytis susijęs su KS diastolinės disfunkcijos gerėjimu arba blogėjimu. Nustatėme, kad pagrindinis veiksnys, susijęs su KS diastolinės funkcijos blogėjimu, yra miego-šlaunies arterijų PBG. Šio rodiklio pokytis buvo skirtingas tarp tiriamųjų grupių: KS diastolinės disfunkcijos gerėjimo grupėje stebėtas, nors ir statistiškai nereikšmingas, mšPBG sumažėjimas. Tuo tarpu KS diastolinės disfunkcijos blogėjimo grupėje mšPBG reikšmingai didėjo ($p = 0,004$). Įdomu tai, kad ne tik visoje pakartotinai tirtų asmenų kohortoje, bet ir KS diastolinės funkcijos blogėjimo grupėje nustatytas reikšmingas ŠSD (nuo $65,17 \pm 9,41$ iki $62,07 \pm 8,51$ k/min, $p = 0,003$) ir centrinio vidutinio AKS (nuo $104,07 \pm 10,94$ iki $99,73 \pm 13,17$ mmHg, $p = 0,010$) sumažėjimas. Tačiau atlikę logistinę regresijos analizę, jos modeliuose tik miego-šlaunies arterijų PBG išliko reikšmingu, prognozuojant KS diastolinės funkcijos blogėjimą ($p = 0,015$). Literatūroje plačiai diskutuojama ar arterijų standumo didėjimas daro įtaką KS atsipalaidavimo sutrikimui ir diastolinės disfunkcijos atsiradimui. Ar arterijų standumo nustatymas galėtų padėti atskirti asmenys, esant padidintai subklinikinio organų – taikinių (pvz. širdies) pažeidimo rizikai. Tikslesniam sąsajų tarp arterijų standumo ir kitų matuotų rodiklių ir požymių pokyčių ir KS diastolinės disfunkcijos dinamikos vertinimui mūsų darbe pritaikėme atsitiktinių miškų statistinės analizės metodą (ang. *Conditional Random Forests*). Remiantis literatūros duomenimis šiam metodui būdingas didelis prognostinis tikslumas. Pažymėtina, kad atsitiktinių miškų analizė tinkama ir kintamiesiems, kuriems būdingos stiprios tarpusavio koreliacijos [362]. Kadangi į analizę kintamieji parenkami atsitiktinai ir įvertinamas kiekvieno kintamojo poveikis (tiek individualus, tiek su kitais kintamaisiais) atsitiktinių miškų metodo taikymas gali padėti išryškinti prognostinius veiksnius, esant dideliame kintamųjų skaičiui. Sudaromi modeliai su dideliu skaičiumi medžių ir įvertinama visų kintamųjų prognostinė svarba [363]. Mūsų darbe nustatėme, kad prognozuojant KS diastolinės funkcijos blogėjimą didžiausią išliekančią svarbą tarp arterijų standumo rodiklių turėjo miego-šlaunies arterijų PBG. Šalia mšPBG, atsitiktinių miškų modeliuose centrinis pulsinis spaudimas buvo susijęs su KS diastolinės funkcijos blogėjimu. Dvėjuose modeliuose, prognozuojant KS diastolinės funkcijos blogėjimą, išryškėjo širdies-kulکشnės indekso pokytis. Pažymėtina, kad per stebėjimo laikotarpį

nenustatėme reikšmingo širdies-kulkišnies indekso pokyčio nei KS diastolinės disfunkcijos gerėjimo ($p = 0,314$), nei blogėjimo grupėse ($p = 0,070$). Mūsų stebėjimo rezultatai patvirtina skerspjūvio analizės išvadas, kad mšPBG yra KS diastolinės disfunkcijos atsiradimą lemiantis patogenetinis veiksnys.

Mūsų darbe KS diastolinės disfunkcijos pagerėjimo grupėje nustatėme reikšmingą KS MMI (nuo $109,98 \pm 20,22$ iki $98,92 \pm 24,37$, $p < 0,001$) ir SSS (nuo $0,44 \pm 0,05$ iki $0,42 \pm 0,05$, $p = 0,001$) mažėjimą. Tačiau blogėjant KS diastolinei funkcijai KS miokardo masė ir SSS reikšmingai nekito. Yra žinoma, jog KS remodeliavimasis susijęs su kardiovaskulinių išeičių rizikos didėjimu [364]. N. Cauwenberghsas su bendraautorais nustatė, jog bendrojoje populiacijoje padidėjęs arterijų standumas susijęs su KS koncentrinio remodeliavimo rizikos didėjimu per 4,7 metų stebėjimo laikotarpį [365]. Per Aterosklerozės tyrimą (angl. *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*) nustatytas reikšmingas KS miokardo masės didėjimas per 9,4 metų stebėjimo laikotarpį [366]. Mūsų darbe per stebėjimo laikotarpį KS geometrijos persitvarkymas progresavo 24,2 proc. tiriamųjų. Teigiamą KS geometrijos pokyčio dinamiką stebėta 39,4 proc. tiriamųjų. Pavieniai tyrimai rodo, kad arterinė hipertenzija ir KS miokardo hipertrofija yra nepriklausomi sutrikusios KS diastolinės disfunkcijos rizikos veiksniai. G. Mules su bendraautorais, palyginę arterinę hipertenziją sergančiuosius su ir be MetS, nustatė reikšmingai didesnę KS miokardo masę ir SSS, esant AH kartu su MetS [367]. Manoma, kad KS miokardo hipertrofija yra atsakas į pokrūvio padidėjimą (padidintą arterijų standumą) ir yra susijusi su pataloginiais kardiomiocitų pokyčiais. Nuolatinis KS perkrovimas spaudimu sąlygoja kardiomiocitų augimą nepriklausomai nuo RAAS [368]. Tai pat aktyvinama kolageno gamyba, didėja miokardo masė ir skatinamas KS remodelavimas. Didėjant miokardo standumui sutrinka KS atsipalaidavimas, pradėda didėti KS prisipildymo spaudimas. Sutrikusi KS diastolinė funkcija nustatoma apie 25 proc. sergančiųjų AH be KS miokardo hipertrofijos [369]. Mūsų darbe pradinio ištyrimo metu tiriamųjų, esant sutikusiai KS diastolinei funkcijai, grupėje nustatyti reikšmingai didesni MMI ($106,77 \pm 22,59$ vs. $102,25 \pm 21,99$ g/m², $p = 0,033$) ir SSS ($0,43 \pm 0,06$ vs. $0,42 \pm 0,06$, $p = 0,020$). Įvertinus MMI ir KS diastolinės funkcijos rodiklių tarpusavio priklausomybes, nustatėme, kad MMI reikšmingai koreliuoja su E/e'_{vid} ($r = 0,324$, $p < 0,001$). Savo darbe atlikus žingsninės daugialypės logistinės regresijos analizę nustatėme su KS diastoline disfunkcija reikšmingiausiai susijusius veiksnus. Prognozuojant KS diastolinę disfunkciją logistinės regresijos modeliuose KS MMI išliko reikšmingu veiksnium. Kaip aprašyta literatūros apžvalgoje, širdies ir kraujagyslių sienelės remodeliavimui būdingi bendri išsivystymo mechanizmai: hemodinaminiai, humoraliniai ir, galimai, genetiniai faktoriai. Tačiau iki šiol nėra žinoma, kuris iš rizikos veiksnių yra pradinis. Vyrauja nuomonė, kad KS miokardo remodeliavimą sąlygoja arterijų sienelių elastinių savybių pokyčiai – standumo padidėjimas. Dėl mažėjančio diastolinio AKS aortoje sutrinka vainikinė kraujotaka, kas, kartu su kardiomiocitų hipertrofija ir padidėjusiu pokrūviu, skatina ir palaiko subendokardinę išemiją. Sulėtėjęs KS miokardo atsipalaidavimas ir besivystanti

intersticinė fibrozė sąlygoja KS miokardo standumo padidėjimą. Remiantis mūsų darbo rezultatais manome, kad padidėjęs arterijų standumas – tai vienas pagrindinių patogenetinių mechanizmų, sąlygojančių KS geometrijos pokyčius ir KS diastolinės disfunkcijos išsivystymą.

Literatūros duomenimis KP tūrio padidėjimas atspindi KS prisipildymo spaudimo didėjimą [370]. EKD ekspertai KP tūrio indekso vertinimą ($KP > 34 \text{ ml/m}^2$) rekomenduoja kaip papildomą rodiklį nustatant KS diastolinę disfunkciją [281]. Blogėjanti KS diastolinė funkcija sąlygoja KP tūrio indekso didėjimą. Mūsų darbe pradinio ištyrimo metu KP tūris ir tūrio indeksas reikšmingai nesisikirė tarp KS DD+ ir KS DD– tiriamųjų grupių. Visos kohortos KP tūrio vidurkis buvo $65,28 \pm 20,6 \text{ ml}$ ir KP tūrio indekso vidurkis – $32,76 \pm 9,02 \text{ ml/m}^2$. Per stebėjimo laikotarpį nenustatėme reikšmingo šių abiejų rodiklių pokyčio. Tuo pačiu KP tūris ir tūrio indeksas reikšmingai nekito gerėjant arba blogėjant KS diastolinei disfunkcijai. Pažymėtina, kad didžiajai mūsų kohortos tiriamųjų daliai (77,7 proc.) nustatyta lengvesnio laipsnio KS diastolinė disfunkcija – sulėtėjęs KS atsipalaidavimas, esant normaliam KS prisipildymo spaudimui.

Kaip buvo minėta, mūsų darbe pritaikėme atsitiktinių miškų statistinės analizės metodą. Šalia arterijų sienelės rodiklių į analizę įtraukėme ir tiriamųjų vartojamus medikamentus. Pažymėtina, kad duomenys apie vaistų vartojimą buvo renkami tik pakartotino vizito metu, negalime užtikrinti, kad tiriamieji vaistus vartojo pastoviai nuo pirminio ištyrimo, nekeisdami medikamentų grupių. Savo darbe nekėlėme sau užduoties įvertinti medikamentų ir KS diastolinės disfunkcijos tarpusavio sąsajas. Tačiau įtraukus vaistų grupes į analizę išryškėjo, kad KKB, AKFI ir ARB buvo susiję su E/e'_{vid} pokyčio dydžiu. Remiantis šiais mūsų rezultatais atlikome vienfaktorinę regresinę analizę. Nustatėme, kad tik KKB reikšmingai darė įtaką E/e'_{vid} pokyčiui: KKB vartojimas buvo susijęs su KS diastolinės disfunkcijos gerėjimu ($p = 0,012$). Su KS diastolinės funkcijos dinamika reikšmingai nebuvo susiję AKFI ($p = 0,195$) ir ARB ($p = 0,504$). Mūsų rezultatai iš dalies atitinka literatūros duomenis. Manoma, kad KS diastolinės funkcijos gerėjimą lemia mažėjantis KS prieš- ir pokrūvis, dėl ko mažėja miokardo fibrozė ir regresuoja KS miokardo hipertrofija [371, 372]. AKFI slopina tiek renino-angiotenzino-aldosterono sistemos, tiek simpatinės nervų sistemos aktyvumą ir sąlygoja miokardo remodeliavimosi regresiją [373]. Nustatytas teigiamas KKB poveikis arterijų sienelės intimos-medijos storio (ir miego, ir šlaunies arterijų) ir KS miokardo hipertrofijos mažėjimui [374, 375]. Literatūroje kol kas nepakanka duomenų apie BAB arba statinų poveikį arterijų ir miokardo standumo pokyčiui [376]. Manome, kad būtini tolimesni stebėjimo tyrimai nustatant sąsajas tarp medikamentų ir KS diastolinės funkcijos dinamikos.

Apibendrinant, mūsų atlikto tyrimo radiniai leidžia manyti, kad tiriamųjų, esant nustatytam MetS, kohortoje arterinių rodiklių (mšPBG ir centrinio pulsio spaudimo) pokytis yra KS diastolinės disfunkcijos prognoziniis veiksnys. Manome, kad atsakėme į svarbų klausimą – ar aortos standumo didėjimas lemia KS diastolinės funkcijos sutrikimą nepriklausomai nuo amžiaus, AKS ir kitų tradicinių ŠKL rizikos

veiksnių. Galime teigti, kad mšPBG (aortos standumo rodiklis) yra KS diastolinės disfunkcijos atsiradimą lemiantis patogenetinis veiksnys. Todėl terapinės priemonės, kurios galėtų sulėtinti arba sustabdyti amžinius ir (arba) patologinius arterijų sienelės pakitimus ir standumo didėjimą, turėtų būti vertingos KS diastolinės disfunkcijos iš ŠN prevencijai ir regresijai.

5.4. Ankstyvojo širdies nepakankamumo nustatymo, vertinant deguonies apykaitą bei plaučių ventilaciją fizinio krūvio metu ir natriuretinio peptido koncentraciją, tyrimas

Literatūros duomenimis apie 40–50 proc. pacientų, sergančių širdies nepakankamumu, nustatoma išsaugota kairiojo skilvelio išstūmio frakcija. Manoma, kad KS diastolinė disfunkcija ir IIFŠN su laiku gali sąlygoti KS sistolinės funkcijos sutrikimą. Tačiau, priešingai nei sistoliniam ŠN, nėra nustatyta patikimų priemonių IIFŠN prognozei pagerinti. Yra žinoma, kad KS atsipalaidavimo sutrikimas ir miokardo standumo padidėjimas yra pagrindiniai IIFŠN išsivystymo rizikos veiksniai [377]. Pavieniai tyrimai nustatė ir kitų veiksnių, tokių kaip aortos standumo padidėjimas, endotelio disfunkcija ir šiuos sutrikimus sąlygojančių gretutinių būklių (MetS, AH, CD, nutukimas, lėtinė inkstų liga), įtaką atsirasti ŠN [378, 212]. Literatūros duomenimis ŠN sergantiems pacientams du pagrindiniai MetS komponentai, atsparumas insulinui ir lipidų apykaitos sutrikimas, įtakoja ligos progresavimą, o nutukimas ir arterinė hipertenzija labiau susiję su išėjimais [379]. Remiantis pristatyta nauja ŠN paradigma, nutukimas ir jo sąlygota sisteminė uždegiminė būklė nulemia KS diastolinės disfunkcijos atsiradimą [185]. M. Redfieldas su bendraautoriais, analizuodami 2042 tiriamųjų duomenis, nustatė, kad stazinio ŠN dažnis reikšmingai didėja priklausomai nuo KS diastolinės disfunkcijos laipsnio [365].

Mūsų žiniomis, šiame darbe pirmą kartą pabandyta nustatyti galimybę aptikti ankstyvąjį ŠN, remiantis deguonies apykaita ir plaučių ventilacija per fizinį krūvį bei BNP koncentracija kraujyje, tiriamųjų, esant MetS, grupėje. Atlikus tyrimą, didžiajai daliai (64,8 proc.) tiriamųjų šalia didelio KS diastolinės disfunkcijos dažnio (73,6 proc.) nustatėme sumažintą fizinio krūvio toleranciją ir (arba) padidintą natriuretinio peptido koncentraciją. Šiems asmenims mes diagnozavom ankstyvąjį ŠN. Pagal 2016 metų Europos kardiologų draugijos pateiktas ŠN diagnostikos ir gydymo rekomendacijas prie IIFŠN diagnostinių kriterijų priskiriami: padidėję BNP/NT-proBNP, KS miokardo hipertrofija ir diastolinė disfunkcija bei patvirtintas funkcinio pajėgumo sumažėjimas. Mūsų tyrimo išskirtinumas – yra sumažėjusio fizinio pajėgumo, kurio pacientai dažnai neįvertina, objektyvizavimas atliekant kardiopulmoninį krūvio mėginį.

Literatūros duomenimis savarankiškas sveikatos vertinimas pagal SRH (angl. *Self-Rated Health*) anketą, kurią sudaro vienas klausimas, nėra tinkamas pacientams, esant besimptomei KS diastolinei disfunkcijai [380, 381]. Švedijoje atliktame tyrime

nustatyta, kad didžioji tiriamųjų dalis, esant simptominei KS diastolinei disfunkcijai, įvertino savo sveikatą kaip „gera“ arba „labai gera“ nepaisant dažno sergamumo gretutinėmis ligomis [382]. Dėl to, vertinant simptomus, yra svarbu parinkti metodą, kuris padėtų juos objektyvizuoti. Kardiopulmoninio krūvio testo vertė patvirtinta nustatant ligos sunkumą ir prognozę pacientams, sergantiems ŠN. Mūsų atlikto tyrimo rezultatai įrodo šio metodo vertę ir tinkamumą nustatant ankstyvąjį fizinio pajėgumo sumažėjimą asmenims, esant MetS. Pažymėtina, kad tik 11,5 proc. tirtų asmenų, esant nustatytam ankstyvajam ŠN, nurodė dusulį ir krūvio tolerancijos sumažėjimą, tačiau atlikus kardiopulmoninį krūvio mėginį fizinio pajėgumo sumažėjimas nustatytas net 84,3 proc. tiriamųjų.

Kitas svarbus IIFŠN diagnostinis kriterijus yra BNP (arba NT-proBNP) reikšmė. Šiame darbe daliai tiriamųjų nustatėme statistiškai reikšmingą BNP padidėjimą ($31,7 \pm 23,2$ vs. $16,2 \pm 6,6$ ng/l, $p < 0,05$). $BNP \geq 35$ ng/l nustatytas 28,3 proc. ($n = 42$) I-os grupės prospektyviai įtrauktų tiriamųjų, esant MetS. Pažymėtina, kad 84,3 proc. ($n = 81$) I-os grupės tiriamųjų nustatytas sumažėjęs pikinis deguonies sunaudojimas fizinio krūvio metu ($VO_{2piko} \leq 90$ proc. numatyto). Vertinant kardiopulmoninio krūvio mėginio rezultatus galima buvo tikėtis didesnio tiriamųjų, esant padidintai BNP koncentracijai, procento. Literatūros duomenimis asmenims su MetS dažnai nustatomos žemesnės natriuretinių peptidų koncentracijos [383]. Yra žinomos kelios teorijos apie nutukimo ir BNP tarpusavio ryšį [384]. Pagal inkstų teoriją, žemesnės BNP reikšmės, esant nutukimui, nustatomos padidėjus glomerulų filtracijai, kas sąlygoja efektyvesnę molekulinę klirensą [385]. Riebalinio audinio teorija teigia, kad dėl padidėjusios NPR-C (ang. *Natriuretic Peptide Clearance Receptor-C*) receptorių raiškos, BNP pašalinamas ir jo koncentracija kraujyje mažėja [386, 387]. Dvi didelės apimties studijos, Framingamo širdies studija ir Dalaso širdies studija, tiriamiesiems, esant nutukimui, nustatė ne tik BNP, bet ir NT-proBNP koncentracijos sumažėjimą, kuris nepriklausė nuo NPR-C receptoriaus [388, 389]. S. R. Dasas ir bendra autoriai Dalaso širdies studijoje nustatė, kad mažesnės natriuretinių peptidų koncentracijos labiau koreliavo su raumenų mase nei su KMI. Tad, galimai, ne vien tik riebalinis audinys daro įtaką BNP kiekiui bet ir raumenyse gaminama medžiaga, kuri slopina BNP sintezę ir išskyrimą iš kardiomiocitu.

KS diastolinė disfunkcija, kuri literatūroje įvardinta ankstyvuju ikiklinikiniu širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų žymeniu, šiame darbe nustatyta didžiai tirtų asmenų daliai. Tik 3,4 proc. I-os grupės ir 2,6 proc. II-os grupės tiriamųjų nustatyta gera KS diastolinė funkcija. Didesnei I-os grupės tiriamųjų daliai (57,4 proc., $n = 85$) nustatyta sutrikusi KS relaksacija, II-os grupės – pseudonormalus KS prisipildymas (52,6 proc., $n = 20$).

Mūsų darbe įvertinome arterijų sienelės rodiklių ryšį su ankstyvuju ŠN. Palyginus tiriamųjų duomenis, ankstyvojo ŠN+ pogrupyje nustatėme patikimai didesnę augmentacijos indeksą ($31,2 \pm 9,9$ vs. $27,3 \pm 7,4$ proc., $p < 0,05$). Kiti matuoti arterijų sienelės rodikliai (mšPBG, bendrosios miego arterijos IMS ir standumas, centrinis vidutinis AKS ir centrinis pulsinis spaudimas) reikšmingai tarp pogrupių

nesiskyrė. Siekiant įvertinti arterijų sienelės rodiklių ir ankstyvojo ŠN diagnostinių parametrų ($VO_{2\text{piko}}$ ir BNP) tarpusavio priklausomybę apskaičiavome koreliacijos koeficientus. Nustatėme, jog BNP koncentracija ir $VO_{2\text{piko}}$ reikšmingai susiję tarpusavyje ($r = -0,354$, $p < 0,001$). Augmentacijos indeksas buvo reikšmingai susijęs tik su $VO_{2\text{piko}}$ ($r = -0,264$, $p = 0,001$). Tarp BNP koncentracijos ir AIx/HR reikšmingos priklausomybės nenustatėme ($p = 0,074$). Įdomu, kad bendrosios miego arterijos standumas buvo reikšmingai susijęs tiek su BNP koncentracija kraujo plazmoje ($r = 0,248$, $p = 0,003$), tiek su deguonies sunaudojimu fizinio krūvio metu ($r = -0,270$, $p = 0,001$). Atlikę vienfaktorinę logistinę regresiją nustatėme, kad ankstyvojo ŠN buvimas reikšmingai susijęs su BNP, $VO_{2\text{piko}}$ ir augmentacijos indeksu aortoje. Tačiau įtraukus šiuos reikšmingus kintamuosius į pažingsninės logistinės regresijos analizę, augmentacijos indeksas prarado reikšmingumą prognozuojant ankstyvąjį ŠN. Mūsų darbo rezultatai iš dalies atitinka literatūros duomenys. Pavieniai tyrimai nurodo PBG ir augmentacijos indekso sąsajas su sistolinių ir diastoliniu ŠN [390, 391]. K. Sutton-Tyrrelis su bendraautoriais, atlikę 2844 asmenų (amžiaus vidurkis 74 ± 3 metai) 4,6 metų stebėjimo tyrimą (angl. *Health, Aging And Body Composition Study*), nenustatė PBG ryšio su naujai diagnozuotu ŠN ($n = 181$, 6,4 proc.) [392]. Pažymėtina, kad aortos PBG šiame tyrime nustatytas dopleriniu metodu registruojant tėkmės bangas. C. W. Tsaoas su bendraautoriais ištyrė 2539 asmenys (amžiaus vidurkis 64 ± 12 metai) ir per 10,1 metų stebėjimą 170-iai (6,7 pro.) tiriamųjų nustatė naujai išsivysčiusį ŠN. Šių autorių duomenimis, PBG, bet ne centrinis pulsinis spaudimas ir augmentacijos indeksas, buvo reikšmingai susijęs su naujo ŠN išsivystymu [393]. Manome, kad tolimesniam sąsajų tarp arterijų standumo ir ŠN išsivystymo vertinimui reikalingi didelės apimties, ilgalaikio stebėjimo tyrimai, paremti naujomis ir plačiai pritaikytomis arterijų standumo ir ŠN diagnostikos rekomendacijomis.

Apibendrinant galime pasakyti, kad daugiau nei pusei asmenų, esant nustatytam MetS, gali pasireikšti išsaugotos KS išstūmio frakcijos ŠN. Kardiopulmoninis krūvio mėginys ir (arba) BNP koncentracijos vertinimas šiems asmenims tinkami nustatant ankstyvąjį ŠN. Pažymėtina, kad tik nedidelė dalis tiriamųjų nurodė ŠN būdingus simptomus. Ankstyvojo ŠN asmenų grupėje nustatėme padidintą arterijų standumą, tačiau nepatvirtinome arterijų standumo įtakos ŠN išsivystymui.

6. IŠVADOS

1. Skerspjūvio tyrime nustatyta, kad trims ketvirtadaliams tiriamųjų, turinčių metabolinį sindromą, randama sutrikusi kairiojo skilvelio diastolinė funkcija.
2. Asmenims, turintiems metabolinį sindromą, arterijų standumas, vertintas matuojant miego-šlaunies pulsinės bangos greitį, yra nepriklausomas kairiojo skilvelio diastolinės disfunkcijos prognostinis veiksnys, kurio reikšmingumas išlieka net ir atsižvelgus į tradicinius kardiometabolinės rizikos veiksnius.
3. Miego-šlaunies pulsinės bangos greičio didėjimas, esant metaboliniam sindromui, yra reikšmingas kairiojo skilvelio diastolinės funkcijos blogėjimo veiksnys. Tai atskleidžia jo svarbą kairiojo skilvelio diastolinės disfunkcijos patogenezėje.
4. Pritaikius objektyvų fizinio pajėgumo ir neurohormoninės aktyvacijos vertinimą, daugiau nei pusei tirtų asmenų, turinčių metabolinį sindromą, nustatytas ankstyvasis išsaugotos kairiojo skilvelio išstūmio frakcijos širdies nepakankamumas. Ankstyvojo širdies nepakankamumo asmenų grupėje nustatytas statistiškai reikšmingas arterijų standumo, vertinto matuojant augmentacijos indeksą aortoje, padidėjimas.

7. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

1. Efektyviam asmenų, turinčių metabolinį sindromą, kardiovaskulinės rizikos įvertinimui ir gydymo taktikos parinkimui tikslinga nustatyti arterijų standumo ir centrinės hemodinamikos rodiklius, ypač pulsinės bangos greitį aortoje ir centrinį pulsinį spaudimą.
2. Remiantis šio darbo rezultatais nustatyta slenkstinė 8,2 m/s miego-šlaunies pulsinės bangos greičio reikšmė, padedanti atskirti asmenis, esant didesnei kairiojo skilvelio diastolinės disfunkcijos galimybei. Nustačius miego-šlaunies arterijų pulsinės bangos greitį $> 8,2$ m/s asmenims, turintiems metabolinį sindromą, rekomenduojame taikyti ankstyvesnę ir efektyvesnę kardiovaskulinių ligų prevenciją. Tai padėtų sumažinti kairiojo skilvelio diastolinės disfunkcijos išsivystymo riziką.
3. Asmenims, turintiems metabolinį sindromą, šalia klinikinių simptomų vertinimo ir echokardiografijos, siekiant laiku aptikti besivystantį išsaugotos kairiojo skilvelio išstūmio frakcijos širdies nepakankamumą, būtų tikslinga nustatyti natriuretinių peptidų koncentraciją kraujyje ir atlikti kardiopulmoninį krūvio mėginį.

8. MOKSLINIŲ DARBŲ SĄRAŠAS


1. Solovjova S, Ryliškytė L, Čelutkienė J, Badarienė J, Navickas R, Purnaitė R, Bieliauskaitė G, Skiauterytė E, Lisaitė G, Laucevičius A. Aortic stiffness is an independent determinant of left ventricular diastolic dysfunction in metabolic syndrome patients. *Blood Pressure* 2016;25(1):11-20.
2. Laucevičius A, Ryliškytė L, Balsytė J, Badarienė J, Purnaitė R, Navickas R, Solovjova S. Association of cardio-ankle vascular index with cardiovascular risk factors and cardiovascular events in metabolic syndrome patients. *Medicina* 2015, 51:152-158.
3. Čelutkienė J, Jakštaitė AM, Badarienė J, Solovjova S, Slivovskaja I, Navickas R, Kazėnaitė E, Rinkūnienė E, Čypienė A, Misiūra J, Ryliškytė L, Laucevičius A, Coats AJS. Detection of Early Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (HFpEF) in Metabolic Syndrome Patients Detected as Part of a National Screening Programme in Middle Aged Subjects. Priimtas spausdinimui į "The International Cardiovascular Forum Journal".

Tezės:

1. Ryliškytė L, Čelutkienė J, Purnaitė R, Badarienė J, Solovjova S, Navickas R, Petravičiūtė M, Kundrotaitė S, Skujaitė A, Laucevičius A. Aortic Stiffness is an Independent Determinant of Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Metabolic Syndrome Patients. The 61st Annual Conference of the Israel Heart Society, April 30 – May 1, 2014, Tel Aviv. Abstract book:65. (elektroninis pranešimas)
2. Navickas R, Ryliškytė L, Purnaitė R, Solovjova S, Badarienė J, Laucevičius A. Aortic pulse wave velocity is an independent cardiovascular event predictor in high cardiometabolic risk group. *Artery* 14, the MECC, 9–11 October 2014, Maastricht, the Netherlands. *Artery Research* 2014;8(4):160.
3. Solovjova S, Purnaitė R, Stuopelytė M, Ryliškytė L. The coherence between arterial stiffness and left ventricular diastolic function in patients with metabolic syndrome: longitudinal study. Fourth international conference dedicated to the 100th Anniversary of the Restoration of Lithuania's Independence „Lithuania evolutionary medicine: health and diseases in changing environment“. 5–10 June 2018, Vilnius Lithuania.
4. Solovjova S, Purnaitė R, Jakštaitė A, Ryliškytė L, Čelutkienė J, Laucevičius A. The Association between Metabolis syndrome components, arterial markers of early atherosclerosis and left ventricular diastolic dysfunction. 12-14 October 2017, Pisa, Italy.
5. Čelutkienė J, Solovjova S, Ryliškytė L, Purnaitė R, Badarienė J, Navickas R, Laucevičius A. Aortic stiffness is a significant determinant of left ventricular diastolic dysfunction in metabolic syndrome patients. ESC Congress 2015, 29 August – 02 September 2015, London, United Kingdom.

9. PRIEDAI

Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto leidimas atlikti biomedicininį tyrimą



VILNIAUS UNIVERSITETO MEDICINOS FAKULTETAS
Kodas 211950810, M.K. Čiurlionio 21/27, 03101, Vilnius Tel.(85)2398701, 2398700, faks.2398705, El.p. mf@mf.vu.lt

VILNIAUS REGIONINIS BIOMEDICININŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS
M.K.Čiurlionio 21/27, LT-03101, Vilnius Tel.(85) 2686998, el.p.: rbtek@mf.vu.lt

LEIDIMAS ATLIKTI BIOMEDICININĮ TYRIMĄ

2013-06-11 Nr.158200-13-641-205

Tyrimo pavadinimas:
Naujųjų arterinių žymenų prognostinės vertės, numatant kairiojo skilvelio diastolinės disfunkcijos atsiradimą ir progresavimą bei kardiovaskulinius įvykius, tyrimas.

Protokolo Nr.: VD041
Versija: 02
Data: 2013-06-05

Asmens informavimo ir asmens sutikimo forma (ŠLPPP ir turintiems atsparią gydymui arterinę hipertenziją) (lietuvių kalba):
Versija: 02
Data: 2013-06-05

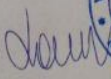
Asmens informavimo ir asmens sutikimo forma (prieš planuojamą inkstų arterijų denervacijos procedūrą) (lietuvių kalba):
Versija: 02
Data: 2013-06-05


Asmens informavimo ir asmens sutikimo forma (CD rizikos biožymenų paieškos dalis) (lietuvių kalba):
Versija: 02
Data: 2013-06-05
Pagrindiniai tyrėjai: Aleksandras Laucevičius

Tyrimo centras:
Įstaigos pavadinimas: VšĮ Vilniaus Universiteto Ligoninės Santariškių Klinikos
Įstaigos adresas: Santariškių g. 2, 08661 Vilnius
Leidimas galioja iki: 2019-06-30

Leidimas išduotas Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto posėdžio (protokolas Nr. 158200-2013/06), vykusio 2013 m. birželio mėn. 11 d., sprendimu.

Vilniaus regioninio biomedicininų 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 Bulzgytė	slauga	taip
5	Laura Linkevičienė	odontologija	taip
6	prof.dr. Augustinai Jankauskienė	medicina	taip
7	dr. Laura Malinauskienė	medicina	ne
8	Eglė Zubienė	psichologija	taip
9	Ugnė Šakinienė	pacientų pasas	taip

Pirmininkė  Laura Malinauskienė



10. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. N.D. Wong, Epidemiological Studies of CHD and the Evolution of Preventive Cardiology, *Nat. Rev. Cardiol.* 11 (2014) 276.
2. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanan F, et Al, on Behalf of the INTERHEART Study Investigators. Effect of Potentially Modifiable Risk Factors Associated with Myocardial Infarction in 52 Countries (the INTERHEART Study): Case-Control Study. *Lancet.*2004;364:937-952.
3. De Fronzo RA, Ferrannini E. Insulin Resistance. A Multifaceted Syndrome Responsible for NIDDM, Obesity, Hypertension, Dyslipidemia, and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Diabetes Care.* 1991 Mar;14(3):173-94. Review. PubMed PMID: 2044434.
4. Kaplan NM. The Deadly QuartetUpper-Body Obesity, Glucose Intolerance, Hypertriglyceridemia, and Hypertension. *Arch Intern Med.* 1989;149(7):1514–1520. Doi:10.1001/Archinte.1989.00390070054005.
5. Reaven GM (1988) Banting Lecture 1988. Role of Insulinresistance in Human Disease. *Diabetes* 37:1595–1607.
6. Potenza MV, Mechanick JI. The Metabolic Syndrome: Definition, Global Impact, and Pathophysiology. *Nutr Clin Pract.* 2009 Oct-Nov;24(5):560-77.
7. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The Metabolic Syndrome—a New Worldwide Definition. *Lancet.* 2005;366(9491):1059-62.
8. Malik S, Wong ND, Franklin SS, et Al. Impact of the Metabolic Syndrome on Mortality From Coronary Heart Disease, Cardiovascular Disease, and All Causes in United States Adults. *Circulation.* 2004 m;110(10):1245–50.
9. Ford ES, Li C, Sattar N. Metabolic Syndrome and Incident Diabetes: Current State of the Evidence. *Diabetes Care.* 2008;31(9):1898–904.
10. Vlachopoulos, Aznaouridis, and Stefanadis, Prediction of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality with Arterial Stiffness.
11. Filipovsky J. Predictive Value of Central Blood Pressure and Arterial Stiffness for Cardiovascular Events // In: *Central Aortic Blood Pressure / Ed. by S. Laurent, J. Cockcroft.* — France: Elsevier, 2008. — P. 61–67.
12. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current Perspectives on Arterial Stiffness and Pulse Pressure in Hypertension and Cardiovascular Diseases. *Circulation.* 2003;107(22):2864–2869.
13. Papakatsika S, Stabouli S, Antza C, Kotsis V. Early Vascular Aging: A New Target for Hypertension Treatment. *Curr Pharm Des.* 2016;22:122–126.
14. Peter M. Nilsson, Michael H. Olsen and Stéphane Laurent. Early Vascular Aging (EVA): New Directions in Cardiovascular Protection. 2015. DOI <https://doi.org/10.1016/C2013-0-19168-4>.
15. Stehouwer CD, Henry RM, Ferreira I. Arterial Stiffness in Diabetes and the Metabolic Syndrome: A Pathway to Cardiovascular Disease. *Diabetologia.* 2008

Apr;51(4):527-39. Doi: 10.1007/S00125-007-0918-3. Epub 2008 Feb 1. Review. PubMed PMID: 18239908.

16. Mizuguchi Y, Tanaka H, Oishi Y, Miyoshi H, Emi S, Ishimoto T, et Al. Predictive Value of Associations between Carotid Arterial Sclerosis and Left Ventricular Diastolic Dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007 Jul;20(7):806-12.

17. Mizuguchi, Yukio et Al. Arterial Stiffness Is Associated With Left Ventricular Diastolic Function in Patients With Cardiovascular Risk Factors: Early Detection With the Use of Cardio-Ankle Vascular Index and Ultrasonic Strain Imaging. *Journal of Cardiac Failure*, Volume 13, Issue 9, 744 - 751.

18. Thomas Weber, Michael F. O'Rourke, Marcus Ammer, Erich Kvas, Christian Punzengruber, Bernd Eber. Arterial Stiffness and Arterial Wave Reflections Are Associated with Systolic and Diastolic Function in Patients with Normal Ejection Fraction. *Am J Hypertens*. 2008 Nov; 21(11): 1194–1202.

19. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in Prevalence and Outcome of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2006 Jul 20;355(3):251-9. PubMed PMID: 16855265.

20. Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic Heart Failure--Abnormalities in Active Relaxation and Passive Stiffness of the Left Ventricle. *N Engl J Med*. 2004 May 6;350(19):1953-9. PubMed PMID: 15128895.

21. Kawaguchi M, Hay I, Fetis B, et Al. Combined Ventricular Systolic and Arterial Stiffening in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: Implications for Systolic and Diastolic Reserve Limitations. *Circulation* 2003;107:714–20.

22. Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, et Al. Cardiac Structure and Ventricular-Vascular Function in Persons with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction from Olmsted County, Minnesota. *Circulation* 2007; 115: 1982-90.

23. Meguro T, Nagatomo Y, Nagae A, et Al. Elevated Arterial Stiffness Evaluated by Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity Is Deleterious for the Prognosis of Patients with Heart Failure. *Circ J* 2009; 73: 67380.

24. Abhayaratna WP, Barnes ME, O'Rourke MF, Gersh BJ, Seward JB, Miyasaka Y et Al. Relation of Arterial Stiffness to Left Ventricular Diastolic Function and Cardiovascular Risk Prediction in Patients 4 or ¼65 Years of Age. *Am J Cardiol* 2006; 98(10): 1387–1392.

25. Abhayaratna WP, Srikusalanukul W, Budge MM. Aortic Stiffness for the Detection of Preclinical Left Ventricular Diastolic Dysfunction: Pulse Wave Velocity versus Pulse Pressure. *J Hypertens* 2008; 26(4): 758–764.

26. Cauwenberghs N, Knez J, Tikhonoff V, et Al. Doppler Indexes of Left Ventricular Systolic and Diastolic Function in Relation to the Arterial Stiffness in a General Population. *J Hypertens* 2016;34:762–71.

27. Kaess BM, Rong J, Larson MG, et Al. Relations of Central Hemodynamics and Aortic Stiffness with Left Ventricular Structure and Function: The Framingham Heart Study. *J Am Heart Assoc* 2016;4:E002693.

-
28. Roes SD, Dehnavi RA, Westenberg JJM, Lamb HJ, Mertens BJA, Tamsma JT, et Al. Assessment of Aortic Pulse Wave Velocity and Cardiac Diastolic Function in Subjects With and Without the Metabolic Syndrome HDL Cholesterol Is Independently Associated with Cardiovascular Function.
29. Mizuguchi Y, Tanaka H, Oishi Y, Miyoshi H, Emi S, Ishimoto T, et Al. Predictive Value of Associations between Carotid Arterial Sclerosis and Left Ventricular Diastolic Dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007 Jul;20(7):806-12.
30. Horwich TB, Fonarow GC. Glucose, Obesity, Metabolic Syndrome, and Diabetes: Relevance to Incidence of Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology.* 2010;55(4):283-293. Doi:10.1016/j.Jacc.2009.07.029.
31. De Las Fuentes L, Brown AL, Mathews SJ et Al (2007) Metabolic Syndrome Is Associated with Abnormal Left Ventricular Diastolic Function Independent of Left Ventricular Mass. *Eur Heart J* 28:553– 559.
32. Ayalon N, Gopal DM, Mooney DM, et Al. Preclinical Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Metabolic Syndrome. *The American Journal of Cardiology.* 2014;114(6):838-842.
33. Weber T, O'Rourke MF, Ammer M, Kvas E, Punzengruber C, Eber B. Arterial Stiffness and Arterial Wave Reflections Are Associated with Systolic and Diastolic Function in Patients with Normal Ejection Fraction. *Am J Hypertens* 2008;21:1194–202.
34. Malik S, Wong ND, Franklin SS, Kamath TV, L'Italien GJ, Pio JR, Williams GR. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation.* 2004;110:1245–1250.
35. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala K, DECODE Study Group. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med.* 2004;164:1066–1076.
36. Ford, E.S. A Comparison of the Prevalence of Metabolic Syndrome Using Two Proposed Difinitions / E.S. Ford, W.H. Giles // *Diabetes Care.* – 2003. – V.26. – P. 575-581.
37. Wilson et al., “Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H, Sullivan L, Meigs JB. Metabolic Syndrome as a Precursor of Cardiovascular Disease and Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation.* 2005 Nov 15;112(20):3066-72. Epub 2005 Nov 7. PubMed PMID: 16275870.”
38. Laucevičius, A.; Rinkūnienė, E.; Petrulionienė, Ž.; Puronaitė, R.; Skujaitė, A.; Dženkevičiūtė, V.; Kasiulevičius, V. The Prevalence of Cardiovascular Risk Factors in Lithuanian Middle-Aged Subjects Participating in the Primary Preventionbprogram, Analysis of 2009–2012 Period. *Blood Press.* 2014 Sep:1-7.
39. Ford ES, Li C, Sattar N. Metabolic Syndrome and Incident Diabetes: Current State of the Evidence. *Diabetes Care.* 2008;31(9):1898–904.
40. Wilson et al., *Metabolic Syndrome as a Precursor of Cardiovascular Disease and Type 2 Diabetes Mellitus.*

-
41. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The Metabolic Syndrome—a New Worldwide Definition. *Lancet*. 2005;366(9491):1059-62.
 42. Kylin, E. (1923) Studien Ueber Das Hypertonie-Hyperglykamie-Hyperurikamiesyndrom. *Zentralblatt Für Innere Medizin*, 44, 105-127.
 43. Metabolic Aspects of Essential Obesity / P. Avogaro, G. Grepaldi, G. Enzi et Al. // *Diabetologia*. - 1965. – Vol.11, N 3. - P. 226-238.
 44. Hanefeld M, Leonhardt W. Das Metabolische Syndrom. *Deutsche Gesundheitswesen*. 1981;36:545–51.
 45. Reavan GM (1988) Banting Lecture 1988. Role of Insulinresistance in Human Disease. *Diabetes* 37:1595–1607.
 46. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, Mitchell BD, Patterson JK. Increased Insulin Concentrations in Nondiabetic Offspring of Diabetic Parents. *N Engl J Med*. 1988 Nov 17;319(20):1297-301. PubMed PMID: 3054549.
 47. Kaplan NM. The Deadly QuartetUpper-Body Obesity, Glucose Intolerance, Hypertriglyceridemia, and Hypertension. *Arch Intern Med*. 1989;149(7):1514–1520. Doi:10.1001/Archinte.1989.00390070054005.
 48. Executive Summery of the Third Report of National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) // *JAMA*. - 2001. – Vol. 285. – P. 2486-2497.
 49. International Diabets Federation. Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome. Available at: [Http://Www.Idf.Org./Webdata Docs / IDF Metasyndrome Definition. Pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_Definition.pdf). Accessed, August 24, 2005.
 50. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Metabolic Syndrome: Pathophysiology, Management, and Modulation by Natural Compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2017 Aug;11(8):215-225.
 51. Kendall DM, Harmel AP. The Metabolic Syndrome, Type 2 Diabetes, and Cardiovascular Disease: Understanding the Role of Insulin Resistance. *Am J Manag Care*. 2002 Dec;8(20 Suppl):S635-53; Quiz S654-7. Review.
 52. McFarlane SI, Banerji M, Sowers JR. Insulin Resistance and Cardiovascular Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Feb;86(2):713-8.
 53. Rask-Madsen, C. Tissue-Specific Insulin Signaling, Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease / C. Rask-Madsen, C.R. Kahn // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. – 2012. – N 32 (9). - P. 2052–2059.
 54. Age-Related Insulin Resistance: A Review / C. Couet, J. Delarue, T. Constans // *Hormone Recherche*. - 1992. – N 38. – P. 46-50.
 55. Fasting Hyperinsulinism, Insulin Resistance Syndrome, and Coronary Artery Disease in Men and Women / C. Solymoss, M. Marsil, M. Chaur et Al. // *Am. J. Cardiol*. – 1995. - N 75. – P. 1152-1156.
 56. Plate Led Ignition by Insulin Is Absent in Type 2 Diabetes Mellitus / I.A. Ferreira, A.I. Mocking, M.A. Feigle et Al. // *Arterios. Thromb. Vasc. Biol*. – 2006. – N 26. – P. 417-422.

-
57. Miles, L.A. Plasminogen Receptors, Urokinase Receptors and Their Modulation on Human Endothelial Cells / L.A. Miles, E.O. Levin, J. Plescia // *Blood*. – 1988. – N 72. – P. 628-632.
58. Delarue, J. Free Fatty Acids and Insulin Resistance / J. Delarue, C. Magnan // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. – 2007. – Vol. 10, N 2. – P. 142-148.
59. Bergman RN, Kim SP, Hsu IR, Catalano KJ, Chiu JD, Kabir M, Richey JM, Ader M. Abdominal Obesity: Role in the Pathophysiology of Metabolic Disease and Cardiovascular Risk. *Am J Med*. 2007; 120:S3–S8.
60. Pouliot MC, Despres JP, Nadeau A, Moorjani S, Prud'Homme D, Lupien PJ, Tremblay A, Bouchard C. Visceral Obesity in Men. Associations with Glucose Tolerance, Plasma Insulin, and Lipoprotein Levels. *Diabetes*. 1992; 41:826–834.
61. Kahn SE, Prigeon RL, Schwartz RS, Fujimoto WY, Knopp RH, Brunzell JD, Porte Jr D. Obesity, Body Fat Distribution, Insulin Sensitivity and Islet β -Cell Function as Explanations for Metabolic Diversity. *J Nutr*. 2001; 131:354S–360S.
62. Tooke JE and Hannemann MM. Adverse Endothelial Function and the Insulin Resistance Syndrome. *J Intern Med* 2000; 247(4): 425–431.
63. Despres JP. Abdominal Obesity as Important Component of Insulin-Resistance Syndrome. *Nutrition*. 1993; 9:452–459.
64. Kissebah AH, Vydellingum N, Murray R, Evans DJ, Hartz AJ, Kalkhoff RK, Adams PW. Relation of Body Fat Distribution to Metabolic Complications of Obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1982;54:254–260.
65. Juhan-Vague I, Alessi MC, Mavri A, et Al. Plasminogen Activator Inhibitor-1, Inflammation, Obesity, Insulin Resistance and Vascular Risk. *J Thromb Haemost* 2003; 1(7): 1575–1579.
66. Wagenknecht LE, Mayer EJ, Rewers M, Haffner S, Selby J, Borok GM, Henkin L, Howard G, Savage PJ, Saad MF, et Al. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Objectives, Design, and Recruitment Results. *Ann Epidemiol*. 1995 Nov;5(6):464-72.
67. Zeyda, M. Obesity, Inflammation, and Insulin Resistance – A Mini-Review / M. Zeyda, T.M. Stulnig // *Gerontology*. – 2009. – Vol. 55. – P. 379-386.
68. Adipocyte Dysfunctions Linking Obesity to Insulin Resistance and Type 2 Diabetes / A. Guilherme, J.V. Virbasius, V. Puri et Al. // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol*. – 2008. – Vol. 9, N 5. – P. 367–377.
69. Jocken JW, Langin D, Smit E, Saris WH, Valle C, Hul GB, Holm C, Arner P, Blaak EE. Adipose Triglyceride Lipase and Hormone-Sensitive Lipase Protein Expression Is Decreased in the Obese Insulin-Resistant State. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92:2292–2299.
70. Hotamisligil GS, Murray DL, Choy LN, et Al. Tumor Necrosis Factor Alpha Inhibits Signaling from the Insulin Receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91(11): 4854–4858.
71. Klannemark M, Orho M, Langin D, Laurell H, Holm C, Reynisdottir S, Arner P, Groop L. The Putative Role of the Hormone-Sensitive Lipase Gene in the

Pathogenesis of Type II Diabetes Mellitus and Abdominal Obesity. *Diabetologia*. 1998; 41:1516–1522.

72. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante Jr AW. Obesity Is Associated with Macrophage Accumulation in Adipose Tissue. *J Clin Invest*. 2003; 112:1796–1808.

73. Skurk T, Alberti-Huber C, Herder C, Hauner H. Relationship between Adipocyte Size and Adipokine Expression and Secretion. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92:1023–1033.

74. Hube F, Hauner H. The Role of TNF- in Human Adipose Tissue: Prevention of Weight Gain at the Expense of Insulin Resistance? *Horm Metab Res*. 1999; 31:626–631.

75. Wagenknecht LE, Mayer EJ, Rewers M, Haffner S, Selby J, Borok GM, Henkin L, Howard G, Savage PJ, Saad MF, et Al. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Objectives, Design, and Recruitment Results. *Ann Epidemiol*. 1995 Nov;5(6):464-72.

76. Bonora E. Insulin Resistance as an Independent Risk Factor for Cardiovascular Disease: Clinical Assessment and Therapy Approaches. *Av Diabetol* 2005; 21: 255–261.

77. Kolovou GD, Anagnostopoulou KK, Cokkinos DV. Pathophysiology of Dyslipidaemia in the Metabolic Syndrome. *Postgrad Med J* 2005; 81: 358–366.

78. Ruotolo G, Howard BV. Dyslipidemia of the Metabolic Syndrome. *Curr Cardiol Rep* 2002; 4: 494–500.

79. Grunfeld, C. Regulation of Lipid Metabolism by Cytokines during Host Defense / C. Grunfeld, K.R. Feingold // *Nutrition*. – 1996. – N 12 (Suppl. 1). – P. 24.

80. Dallmeier, D. Metabolic Syndrome and Inflammatory Biomarkers: A Community-Based Cross-Sectional Study at the Framingham Heart Study / D. Dallmeier, M. Larson, R. Vasan et Al. // *Diabetology and Metabolic Syndrome*. – 2012. – N 4 (1). – P. 28.

81. Carvajal, K. Myocardial Function and Effect of Serum in Isolated Heart from Hypertriglyceridemic and Hypertensive Rats / K. Carvajal, G. Banos // *Clinical and Experimental Hypertension*. - 2002. – N 24 (4). - P. 235–248.

82. Pickup, J.C. Is Type II Diabetes a Disease of the Innate Immune System? / J.C. Pickup, M.A. Crook // *Diabetologia*. – 1998. - N 41. – P. 1241 –1248.

83. Sowers JR. Insulin Resistance and Hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286: H1597–H1602.

84. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin Resistance. A Multifaceted Syndrome Responsible for NIDDM, Obesity, Hypertension, Dyslipidemia, and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Diabetes Care*. 1991 Mar;14(3):173-94. Review. PubMed PMID: 2044434.

85. Anderson PJ, Critchley JA, Chan JC, Cockram CS, Lee ZS, Thomas GN, Tomlinson B. Factor Analysis of the Metabolic Syndrome: Obesity vs Insulin

Resistance as the Central Abnormality. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001 Dec;25(12):1782-8.

86. Landsberg L. Insulin-Mediated Sympathetic Stimulation: Role in the Pathogenesis of Obesity-Related Hypertension (or, How Insulin Affects Blood Pressure, and Why). *J Hypertens*. 2001 Mar;19(3 Pt 2):523-8. Review. PubMed PMID: 11327624.

87. Malhotra, A., B. P. Kang, S. Cheung, D. Opawumi, and L. G. Meggs. 2001. 'Angiotensin II Promotes Glucose-Induced Activation of Cardiac Protein Kinase C Isozymes and Phosphorylation of Troponin I.' *Diabetes* 50 (8): 1918–26.

88. Ailhaud G, Fukamizu A, Massiera F, Negrel R, Saint-Marc P, Teboul M: Angiotensinogen, Angiotensin II and Adipose Tissue Development. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000, 24:S33-S35.

89. Dusserre E, Moulin P, Vidal H: Differences in MRNA Expression of the Proteins Secreted by the Adipocytes in Human Subcutaneous and Visceral Adipose Tissues. *Biochim Biophys Acta* 2000, 1500:88-96.

90. Hall JE, Hildebrandt DA, Kuo J: Obesity Hypertension: Role of Leptin and Sympathetic Nervous System. *Am J Hypertens* 2001, 14:103S-115S.

91. Laakso M, Edelman SV, Brechtel G, Baron AD. Decreased Effect of Insulin to Stimulate Skeletal Muscle Blood Flow in Obese Man. A Novel Mechanism for Insulin Resistance. *J Clin Invest*. 1990;85:1844–1852.

92. Steinberg HO, et Al. Elevated Circulating Free Fatty Acid Levels Impair Endothelium-Dependent Vasodilation. *J Clin Invest*. 1997;100:1230–1239.

93. Das, U.N. Is Metabolic Syndrome X an Inflammatory Condition? /U. N. Das // *Experimental Biology and Medicine* (Maywood). – 2002. – N 227 (11). – P. 989-997.

94. Shoelson, S. E. Inflammation and Insulin Resistance / S.E. Shoelson, J. Lee, A. B. Goldfine // *The Journal of Clinical Investigation*. – 2006. – N 116 (7). – P. 1793 – 1801.

95. Dallmeier, D. Metabolic Syndrome and Inflammatory Biomarkers: A Community-Based Cross-Sectional Study at the Framingham Heart Study / D. Dallmeier, M. Larson, R. Vasan et Al. // *Diabetology and Metabolic Syndrome*. – 2012. – N 4 (1). – P. 28.

96. Metabolic Syndrome and Cardiovascular Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis / S. Mottillo, K.B. Filion, J. Genest et Al. // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2010. – Vol. 56, N 14. – P. 1113–1132.

97. Fernandes-Real, J.M. Insulin Resistance and Chronic Cardiovascular Inflammatory Syndrome / J.M. Fernandes-Real, W. Ricart // *Endocrine Rev*. – 2003. – N 24 (3). – P. 278 – 301.

98. Kahaleh, M.B. Effect of cytokines on the production of endothelin by endothelial cells / M.B.Kahaleh, P.S. Fan // *Clin. Exp. Rheumatol*. – 1997. - N 15. – P. 163 –167.

99. Tumor necrosis factor activates angiotensinogen gene expression by the Rel A transactivator / A.R. Brasier, J. Li, K.A. Wimbish // *Hypertension*. – 1996. – N 27. – P. 1009 –1017.

-
100. Regulation of lipid metabolism by cytokines during host defense / C. Grunfeld, K.R. Feingold // *Nutrition*. – 1996. – N 12 (Suppl. 1). – P. 24.
101. Myocardial function and effect of serum in isolated heart from hypertriglyceridemic and hypertensive rats / K. Carvajal, G. Banos // *Clinical and Experimental Hypertension*. - 2002. – N 24 (4). - P. 235–248
102. CD36: A Class B Scavenger Receptor Involved in Angiogenesis, Atherosclerosis, Inflammation, and Lipid Metabolism / M. Febbraio, D.P. Hajjar, R.L. Silverstein // *J. Clin. Invest.* – 2001. – Vol. 108. - P. 785–791.
103. A CD36-Dependent Pathway Enhances Macrophage and Adipose Tissue Inflammation and Impairs Insulin Signaling / D.J. Kennedy, S Kuchibhotla, K.M. Westfall et Al. // *Cardiovascular Research*. - 2011. – Vol. 89. - P. 604–613.
104. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C-Reactive Protein in Healthy Subjects: Associations with Obesity, Insulin Resistance, and Endothelial Dysfunction: A Potential Role for Cytokines Originating from Adipose Tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999 Apr;19(4):972-8. PubMed PMID: 10195925.
105. Bastard JP, Jardel C, Bruckert E, et Al. Elevated Levels of Interleukin 6 Are Reduced in Serum and Subcutaneous Adipose Tissue of Obese Women after Weight Loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(9): 3338–3342.
106. Shemesh T, Rowley KG, Jenkins A, Brimblecombe J, Best JD, O’Dea K. Differential Association of C-Reactive Protein with Adiposity in Men and Women in an Aboriginal Community in Northeast Arnhem Land of Australia. *Int J Obes (Lond)*. 2007 Jan;31(1):103-8. Epub 2006 May 9. Erratum in: *Int J Obes (Lond)*. 2007 Mar;31(3):564. PubMed PMID: 16682979.
107. Mortensen OH, Nielsen AR, Erikstrup C, Plomgaard P, Fischer CP, Krogh-Madsen R, Lindgaard B, Petersen AM, Taudorf S, Pedersen BK. Calprotectin--a Novel Marker of Obesity. *PLoS One*. 2009 Oct 12;4(10):E7419. Doi: 10.1371/Journal.Pone.0007419. PubMed PMID: 19823685; PubMed Central PMCID: PMC2758581.
108. Inflammation in Atherosclerosis: From Vascular Biology to Biomarker Discovery and Risk Prediction / R.R. Packard, P. Libby // *Clinical Chemistry*. - 2008. – N 54 (1). - P. 24–38.
109. Anti-Inflammatory Mechanisms in the Vascular Wall / A. Tedgui, Z. Mallat // *Circ. Res.* - 2001. – N 88 (9). - P. 877-887.
110. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-Reactive Protein, the Metabolic Syndrome, and Risk of Incident Cardiovascular Events: An 8-Year Follow-up of 14 719 Initially Healthy American Women. *Circulation*. 2003 Jan 28;107(3):391-7. PubMed PMID: 12551861.
111. Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, et Al. Definition of Metabolic Syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/ American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation*. 2004;109:433-8.
112. Kraja AT, Province MA, Arnett D, Wagenknecht L, Tang W, Hopkins PN, Djoussé L, Borecki IB. Do Inflammation and Procoagulation Biomarkers Contribute

-
- to the Metabolic Syndrome Cluster? *Nutr Metab (Lond)*. 2007 Dec 21;4:28. PubMed PMID: 18154661; PubMed Central PMCID: PMC2254623.
113. Festa A, D'Agostino R Jr, Tracy RP, Haffner SM; Insulin Resistance Atherosclerosis Study.. Elevated Levels of Acute-Phase Proteins and Plasminogen Activator Inhibitor-1 Predict the Development of Type 2 Diabetes: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes*. 2002 Apr;51(4):1131-7. PubMed PMID: 11916936.
114. Laurent et al., Aortic Stiffness Is an Independent Predictor of All-Cause and Cardiovascular Mortality in Hypertensive Patients.
115. Van Bortel et al., Expert Consensus Document on the Measurement of Aortic Stiffness in Daily Practice Using Carotid-Femoral Pulse Wave Velocity.
116. Van Bortel et al., Expert Consensus Document on the Measurement of Aortic Stiffness in Daily Practice Using Carotid-Femoral Pulse Wave Velocity.
117. Grassi G, Giannattasio C. Obesity and Vascular Stiffness: When Body Fat Has an Adverse Impact on Arterial Dynamics. *J Hypertens*. 2005;23:1789–1791.
118. Czernichow S, Bertrais S, Blacher J, Oppert JM, Galan P, Ducimetière P, et Al. Metabolic Syndrome in Relation to Structure and Function of Large Arteries: A Predominant Effect of Blood Pressure. A Report from the SU.VI.MAX. Vascular Study. *Am J Hypertens*. 2005;18:1154–1160.
119. Schillaci G, Pirro M, Vaudo G, Mannarino MR, Savarese G, Pucci G, et Al. Metabolic Syndrome Is Associated with Aortic Stiffness in Untreated Essential Hypertension. *Hypertension*. 2005;45:1078–1082.
120. Scuteri A, Najjar SS, Muller DC, Andres R, Hougaku H, Metter EJ, et Al. Metabolic Syndrome Amplifies the Age-Associated Increases in Vascular Thickness and Stiffness. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1388–1395.
121. Sutton-Tyrrell K, Newman A, Simonsick EM, Havlik R, Pahor M, Lakatta E, et Al. Aortic Stiffness Is Associated with Visceral Adiposity in Older Adults Enrolled in the Study of Health, Aging, and Body Composition. *Hypertension*. 2001;38:429–433.
122. Tomiyama H., Hirayama Y., Hashimoto H. et al. The effects of changes in the metabolic syndrome detection and arterial stiffening: a prospective study // *Hypertens Res.* – 2006. – Vol. 29, № 9. – P. 673-678.
123. Gurtner GH, Burke-Wolin T. Interactions of Oxidant Stress and Vascular Reactivity. *Am J Physiol*. 1991 Apr;260(4 Pt 1):L207-11. Review. PubMed PMID: 2018144.
124. Wolinsky H, Glagov S. Structural Basis for the Static Mechanical Properties of the Aortic Media. *Circ Res*. 1964;14:400 – 413.
125. Johnson CP, Baugh R, Wilson CA, Burns J. Age Related Changes in the Tunica Media of the Vertebral Artery: Implications for the Assessment of Vessels Injured by Trauma. *J Clin Pathol*. 2001;54:139 –145.
126. Mikael LR, Paiva AMG, Gomes MM, et Al. Vascular Aging and Arterial Stiffness. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(3):253-258.

-
127. Xu C, Zarins CK, Pannaraj PS, Bassiouny HS, Glagov S. Hypercholesterolemia Superimposed by Experimental Hypertension Induces Differential Distribution of Collagen and Elastin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000 Dec;20(12):2566-72.
128. Lakatta EG, Levy D. Arterial and Cardiac Aging: Major Shareholders in Cardiovascular Disease Enterprises: Part I: Aging Arteries: A 'Set up' for Vascular Disease. *Circulation.* 2003 Jan 7;107(1):139-46. Review. PubMed PMID: 12515756.
129. Virmani R, Avolio AP, Mergner WJ, Robinowitz M, Herderick EE, Cornhill JF, Guo SY, Liu TH, Ou DY, O'Rourke M. Effect of Aging on Aortic Morphology in Populations with High and Low Prevalence of Hypertension and Atherosclerosis. Comparison between Occidental and Chinese Communities. *Am J Pathol.* 1991 Nov;139(5):1119-29.
130. Donato AJ, Eskurza I, Silver AE, Levy AS, Pierce GL, Gates PE, Seals DR. Direct Evidence of Endothelial Oxidative Stress with Aging in Humans: Relation to Impaired Endothelium-Dependent Dilatation and Upregulation of Nuclear Factor-KappaB. *Circ Res.* 2007 Jun 8;100(11):1659-66. Epub 2007 May 3. PubMed PMID: 17478731.
131. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Salvetti G, Bernini G, Magagna A, Salvetti A. Age-Related Reduction of NO Availability and Oxidative Stress in Humans. *Hypertension.* 2001 Aug;38(2):274-9.
132. Wautier JL, Schmidt AM. Protein Glycation: A Firm Link to Endothelial Cell Dysfunction. *Circ Res.* 2004 Aug 6;95(3):233-8. Review. PubMed PMID: 15297385.
133. Nichols W, O'Rourke M, Viachopoulos C. McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles. 6th Ed. New York: CRC Press; 2011.
134. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current Perspectives on Arterial Stiffness and Pulse Pressure in Hypertension and Cardiovascular Diseases. *Circulation.* 2003;107(22):2864–2869.
135. Lim HS, Lip GY. Arterial Stiffness: Beyond Pulse Wave Velocity and Its Measurement. *J Hum Hypertens.* 2008 Oct;22(10):656-8. Doi: 10.1038/Jhh.2008.47. PubMed PMID: 18509344.
136. Asmar R., Benetos A., Topouchian J. et Al. Assessment of Arterial Distensibility by Automatic Pulse Wave Velocity Measurement. *Validation and Clinical Application Studies // Hypertension.* — 1995. — Vol. 26, № 3. — P. 485–490.
137. O'Rourke M.F., Nichols W.W., Safar M.E. Brachial and Central Arterial Pressure // *Hypertension.* - 2006. - Vol. 48 (1) - P. E1-E2.
138. Lartaud-Idjouadiene I., Lompre A.M., Kieffer P. et Al. Cardiac Consequences Ofprolonged Exposure to an Isolated Increase in Aortic Stiffness // *Hypertension.* - 1999. - Vol. 34. - P. 63–69.
139. Papakatsika S, Stabouli S, Antza C, Kotsis V. Early Vascular Aging: A New Target for Hypertension Treatment. *Curr Pharm Des.* 2016;22:122–126.
140. Nilsson PM. Early Vascular Aging (EVA): Consequences and Prevention. *Vascular Health and Risk Management.* 2008;4(3):547-552.

-
141. Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME. Aortic Pulse Wave Velocity as a Marker of Cardiovascular Risk in Hypertensive Patients. *Hypertension*. 1999 May;33(5):1111-7. PubMed PMID: 10334796.
142. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et Al, for the European Network for Non-Invasive Investigation of Large Arteries. Expert Consensus Document on Arterial Stiffness: Methodological Issues and Clinical Applications. *Eur Heart J* 2006; 27: 2588-605.
143. Van Bortel et al., Expert Consensus Document on the Measurement of Aortic Stiffness in Daily Practice Using Carotid-Femoral Pulse Wave Velocity.
144. Vlachopoulos, Aznaouridis, and Stefanadis, Prediction of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality with Arterial Stiffness.
145. Massimo F Piepoli, Arno W Hoes, Stefan Agewall, Christian Albus, Carlos Brotons, Alberico L Catapano et ESC Scientific Document Group; 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), *European Heart Journal*, Volume 37, Issue 29, 1 August 2016, Pages 2315–2381.
146. 2018 ESC/ESH Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Eur Heart J* 2018;Aug 25.
147. Cohn JN, Finkelstein S, McVeigh G, Morgan D, LeMay L, Robinson J, Mock J. Noninvasive Pulse Wave Analysis for the Early Detection of Vascular Disease. *Hypertension*. 1995 Sep;26(3):503-8. PubMed PMID: 7649589.
148. McVeigh GE, Bratteli CW, Morgan DJ, Alinder CM, Glasser SP, Finkelstein SM, Cohn JN. Age-Related Abnormalities in Arterial Compliance Identified by Pressure Pulse Contour Analysis: Aging and Arterial Compliance. *Hypertension*. 1999 Jun;33(6):1392-8. PubMed PMID: 10373222.
149. McVeigh GE. Pulse Waveform Analysis and Arterial Wall Properties. *Hypertension*. 2003 May;41(5):1010-1. Epub 2003 Apr 7. PubMed PMID: 12682083.
150. De Simone G, Roman MJ, Koren MJ, Mensah GA, Ganau A, Devereux RB. Stroke Volume/Pulse Pressure Ratio and Cardiovascular Risk in Arterial Hypertension. *Hypertension*. 1999 Mar;33(3):800-5. PubMed PMID: 10082490.
151. Dart A.M., Gatzka C.D., Kingwell B.A. et Al. Brachial Blood Pressure but Not Carotid Arterial Waveforms Predict Cardiovascular Events in Elderly Female Hypertensives // *Hypertension*. — 2006. — Vol. 47, № 4. — P. 785–790.
152. Van Bortel et al., Expert Consensus Document on the Measurement of Aortic Stiffness in Daily Practice Using Carotid-Femoral Pulse Wave Velocity.
153. Latham R.D., Westerhof N., Sipkema P. et Al. Regional Wave Travel and Reflections along the Human Aorta: A Study with Six Simultaneous

-
- Micromanometric Pressures // *Circulation*. — 1985. — Vol. 72, № 6. — P. 1257–1269.
154. Hoeks A.P., Brands P.J., Smeets F.A., Reneman R.S. Assessment of the Distensibility of Superficial Arteries // *Ultrasound Med. Biol.* — 1990. — Vol. 16, № 2. — P.121–128.
155. Laurent S., Caviezel B., Beck L. et Al. Carotid Artery Distensibility and Distending Pressure in Hypertensive Humans // *Hypertension*. — 1994. — Vol. 23, № 6 (Pt. 2). — P. 878–883.
156. Meinders J.M., Kornet L., Brands P.J., Hoeks A.P. Assessment of Local Pulse Wave Velocity in Arteries Using 2D Distension Waveforms // *Ultrason. Imaging*. — 2001. — Vol. 23, № 4. — P.199–215.
157. Pannier BM, Avolio AP, Hoeks A, Mancia G, Takazawa K. Methods and Devices for Measuring Arterial Compliance in Humans. *Am J Hypertens*. 2002 Aug;15(8):743-53. Review. PubMed PMID: 12160200.
158. Asmar R. *Arterial Stiffness and Pulse Wave Velocity // Clinical Applications*. — Paris: Elsevier, 1999. — 167 P.
159. Boutouyrie P., Pannier B. Measurement of Arterial Stiffness // In: *Central Aortic Blood Pressure / Ed. by S. Laurent, J. Cockcroft*. — France: Elsevier, 2008. — P. 41–47.
160. Latham R.D., Westerhof N., Sipkema P. et Al. Regional Wave Travel and Reflections along the Human Aorta: A Study with Six Simultaneous Micromanometric Pressures // *Circulation*. — 1985. — Vol. 72, № 6. — P. 1257–1269.
161. Avolio A.P., Deng F.Q., Li W.Q. et Al. Effects of Aging on Arterial Distensibility in Populations with High and Low Prevalence of Hypertension: Comparison between Urban and Rural Communities in China // *Circulation*. — 1985. — Vol. 71, № 2. — P. 202–210.
162. McEniery C.M., Cockcroft J.R. Pathogenesis of Cardiovascular Events in Response to High Central Blood Pressure // In: *Central Aortic Blood Pressure / Ed. by S. Laurent, J. Cockcroft*. — France: Elsevier, 2008. — P. 55–60.
163. Filipovsky J. Predictive Value of Central Blood Pressure and Arterial Stiffness for Cardiovascular Events // In: *Central Aortic Blood Pressure / Ed. by S. Laurent, J. Cockcroft*. — France: Elsevier, 2008. — P. 61–67.
164. Cruickshank K., Riste L., Anderson S.G. et Al. Aortic Pulse Wave Velocity and Its Relationship to Mortality in Diabetes and Glucose Intolerance: An Integrated Index of Vascular Function? // *Circulation*. - 2002. - Vol. 106. - P. 2085–2090.
165. Asmar R., Benetos A., Topouchian J. et Al. Assessment of Arterial Distensibility by Automatic Pulse Wave Velocity Measurement. Validation and Clinical Application Studies // *Hypertension*. — 1995. — Vol. 26, № 3. — P. 485–490.
166. Boutouyrie P. New Techniques for Assessing Arterial Stiffness // *Diabetes Metab*. — 2008. — Vol. 34, Suppl. 1. — P. 21–26.

-
167. Van Bortel et al., Expert Consensus Document on the Measurement of Aortic Stiffness in Daily Practice Using Carotid-Femoral Pulse Wave Velocity.
168. 2018 ESC/ESH Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Eur Heart J* 2018;Aug 25.
169. Shirai K., Utino J., Otsuka K. et Al. A Novel Blood Pressure-Independent Arterial Wall Stiffness Parameter: Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) // *J. Atheroscler. Thromb.* — 2006. — Vol. 13, № 2. — P. 101–107.
170. Nakamura K., Tomaru T., Yamamura S. et Al. Cardio-Ankle Vascular Index Is a Candidate Predictor of Coronary Atherosclerosis // *Circ. J.* — 2008. — Vol. 72, № 4. — P. 598–604.
171. Mackenzie IS, Wilkinson IB, Cockcroft JR. Assessment of Arterial Stiffness in Clinical Practice. *QJM*. 2002 Feb;95(2):67-74. Review. PubMed PMID: 11861952.
172. Increased Systolic Pressure in Chronic Uremia. Role of Arterial Wave Reflections. G London, A Guerin, B Pannier, S Marchais, A Benetos and M Safar. *Hypertension*. 1992;20:10-19.
173. Lemogoum D, Flores G, Van Den Abeele W, Ciarka A, Leeman M, Degaute JP, van de Borne P, Van Bortel L. Validity of Pulse Pressure and Augmentation Index as Surrogate Measures of Arterial Stiffness during Beta-Adrenergic Stimulation. *J Hypertens*. 2004 Mar;22(3):511-7. PubMed PMID: 15076156.
174. Agabiti-Rosei E., Porteri E., Rizzoni D. Arterial Stiffness, Hypertension, and Rational Use of Nebivolol // *Vasc Health Risk Manag.* - 2009. - Vol. 5(1). - P. 353-360.
175. Interpretation of Arterial Elasticity from Measurements of Pulse Wave Velocities. Murray Steele, J. *American Heart Journal* , Volume 14 , Issue 4 , 452 - 465.
176. F.W. Haynes, L.B. Ellis, S. Weiss. Pulse Wave Velocity and Arterial Elasticity in Arterial Hypertension, Arteriosclerosis, and Related Conditions. *Amer. Heart J.*, 11 (1936), p. 385.
177. R. Asmar, J. Topouchian, B. Pannier, A. Benetos, M. Safar. Pulse Wave Velocity as Endpoint in Large-Scale Intervention Trial. The Complior Study. Scientific, Quality Control, Coordination and Investigation Committees of the Complior Study. *J Hypertens*. 2001 Apr; 19(4): 813–818.
178. Baldo MP, Cunha RS, Molina MDCB, Chór D, Griep RH, Duncan BB, Schmidt MI, Ribeiro ALP, Barreto SM, Lotufo PA, Bensenor IM, Pereira AC, Mill JG. Carotid-Femoral Pulse Wave Velocity in a Healthy Adult Sample: The ELSA-Brasil Study. *Int J Cardiol*. 2018 Jan 15;251:90-95. Doi: 10.1016/j.ijcard.2017.10.075. Epub 2017 Oct 22. PubMed PMID: 29111104.
179. Toto-Moukouo JJ, Achimastos A, Asmar RG, Hugues CJ, Safar ME. Pulse Wave Velocity in Patients with Obesity and Hypertension. *Am Heart J*. 1986 Jul;112(1):136-40. PubMed PMID: 3728268.

-
180. Sa Cunha R, Pannier B, Benetos A, Siche JP, London GM, Mallion JM, Safar ME: Association between High Heart Rate and High Arterial Rigidity in Normotensive and Hypertensive Subjects. *J Hypertens* 1997;15:1423–1430.
181. Patrick Lacolley, Pascal Challande, Mary Osborne-Pellegrin, Veronique Regnault; Genetics and Pathophysiology of Arterial Stiffness, *Cardiovascular Research*, Volume 81, Issue 4, 1 March 2009, Pages 637–648.
182. Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME. Aortic Pulse Wave Velocity as a Marker of Cardiovascular Risk in Hypertensive Patients. *Hypertension*. 1999 May;33(5):1111-7. PubMed PMID: 10334796.
183. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et Al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) *J Hypertens*. 2013;31(7):1281–1357.
184. Van Bortel et al., Expert Consensus Document on the Measurement of Aortic Stiffness in Daily Practice Using Carotid-Femoral Pulse Wave Velocity.
185. Mattace-Raso FU, van Der Cammen TJ, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MA, Asmar R, Reneman RS, Hoeks AP, Breteler MM, Witteman JC. Arterial Stiffness and Risk of Coronary Heart Disease and Stroke: The Rotterdam Study. *Circulation*. 2006 Feb 7;113(5):657-63. PubMed PMID: 16461838.
186. Shokawa T, Imazu M, Yamamoto H, Toyofuku M, Tasaki N, Okimoto T, Yamane K, Kohno N. Pulse Wave Velocity Predicts Cardiovascular Mortality: Findings from the Hawaii-Los Angeles-Hiroshima Study. *Circ J*. 2005 Mar;69(3):259-64. PubMed PMID: 15731528.
187. Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, Jeppesen J. Prognostic Value of Aortic Pulse Wave Velocity as Index of Arterial Stiffness in the General Population. *Circulation*. 2006 Feb 7;113(5):664-70. PubMed PMID: 16461839.
188. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, Benetos A. Aortic Stiffness Is an Independent Predictor of All-Cause and Cardiovascular Mortality in Hypertensive Patients. *Hypertension* 2001;37:1236–1241.
189. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality with Arterial Stiffness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1318 –1327.
190. Yokoyama H, Aoki T, Imahori M, Kuramitsu M. Subclinical Atherosclerosis Is Increased in Type 2 Diabetic Patients with Microalbuminuria Evaluated by Intima-Media Thickness and Pulse Wave Velocity. *Kidney Int*. 2004 Jul;66(1):448-54. PubMed PMID: 15200455.
191. Bouchi R, Babazono T, Mugishima M, et Al. Arterial Stiffness Is Associated With Incident Albuminuria and Decreased Glomerular Filtration Rate in Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care*. 2011;34(12):2570-2575.

-
192. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in Prevalence and Outcome of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2006 Jul 20;355(3):251-9. PubMed PMID: 16855265.
193. Lenzen MJ, Scholte Op Reimer WJ, Boersma E, Vantrimpont PJ, Follath F, Swedberg K, Cleland J, Komajda M. Differences between Patients with a Preserved and a Depressed Left Ventricular Function: A Report from the EuroHeart Failure Survey. *Eur Heart J*. 2004 Jul;25(14):1214-20. PubMed PMID: 15246639.
194. Kitzman DW, Gardin JM, Gottdiener JS et al (2001) Importance of heart failure with preserved systolic function in patients ≥ 65 years of age. *Am J Cardiol* 87:413–419.
195. Fischer M, Baessler A, Hense HW et al (2003) Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in the community. Results from a Doppler echocardiographic-based survey of a population sample. *Eur Heart J* 24:320–328
196. von Bibra H, Thrainsdottir IS, Hansen A et al (2005) Tissue Doppler imaging for the detection and quantitation of myocardial dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus: a methodological study. *Diabetes Vasc Dis Res* 2:483–487
197. Bell DS (2003) Diabetic Cardiomyopathy. *Diabetes Care* 26:2949–2951.
198. Dounis V, Siegmund T, Jensen J et al (2006) Global Myocardial perfusion and Diastolic Function Are Impaired to a Similar Extent in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and in Patients with Coronary Artery Disease—Evaluation by Contrast Echocardiography and Pulsed Tissue Doppler. *Diabetologia* 49:2729–2740.
199. Poirier P, Garneau C, Bogaty P et al (2000) Impact of Left ventricular Diastolic Dysfunction on Maximal Treadmill Performance in Normotensive Subjects with Well-Controlled Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol* 85:473–477.
200. Levinger I, Goodman C, Hare DL, Jerums G, Selig S (2007) The effect of Resistance Training on Functional Capacity and Quality of Life in Individuals with High and Low Numbers of Metabolic Risk Factors. *Diabetes Care* 30:2205–2210.
201. Owan TE, Redfield MM. Epidemiology of Diastolic Heart Failure. *Prog Cardiovasc Dis*. 2005 Mar-Apr;47(5):320-32. Review. PubMed PMID: 16003647.
202. Poirier P, Garneau C, Bogaty P et al (2000) Impact of Left ventricular Diastolic Dysfunction on Maximal Treadmill Performance in Normotensive Subjects with Well-Controlled Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol* 85:473–477.
203. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Secular Trends in Renal Dysfunction and Outcomes in Hospitalized Heart Failure Patients. *J Card Fail*. 2006 May;12(4):257-62. PubMed PMID: 16679257.
204. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A, Gong Y, Liu PP. Outcome of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in a Population-Based Study. *N Engl J Med*. 2006 Jul 20;355(3):260-9. PubMed PMID: 16855266.
205. Pouleur H. Diastolic Dysfunction and Myocardial Energetics. *Eur Heart J*. 1990;11(Suppl C):30–4.
206. Afolabi-Brown OO, Lynn Morris D, Pressman GS. Systolic Mitral Valve Opening and Absent Isovolumic Relaxation: Unusual Hemodynamics of Severe

-
- Mitral Regurgitation. *Echocardiography*. 2014 Jul;31(6):E189-90. Doi: 10.1111/Echo.12576. Epub 2014 Mar 25. PubMed PMID: 24660888.
207. Zile MR, Brutsaert DL. New Concepts in Diastolic Dysfunction and Diastolic Heart Failure: Part I: Diagnosis, Prognosis, and Measurements of Diastolic Function. *Circulation*. 2002 Mar 19;105(11):1387-93. Review. PubMed PMID: 11901053.
208. Tzschatzsch H, Hattasch R, Knebel F, Klaua R, Schultz M, Jenderka KV, Braun J. et Al. Isovolumetric Elasticity Alteration in the Human Heart Detected by in Vivo Time-Harmonic Elastography. *Ultrasound Med Biol*. 2013;39(12):2272–2278. Doi: 10.1016/j.Ultrasmedbio.2013.07.003.
209. M. Kasner, D. Westermann, B. Lopez, et Al. Diastolic Tissue Doppler Indexes Correlate with the Degree of Collagen Expression and Cross-Linking in Heart Failure and Normal Ejection Fraction *J Am Coll Cardiol*, 57 (2011), Pp. 977-985.
210. Hanft L.M., Korte F.S., McDonald K.S. Cardiac Function and Modulation of Sarcomeric Function by Length. *Cardiovasc Res* 2008;77:627—636.
211. Zhang T., Miyamoto S., Brown J.H. Cardiomyocyte Calcium and Calcium/Calmodulin-Dependent Protein Kinase II: Friends or Foes? *Recent Progr Hormone Res* 2004;59:141—168.
212. Lehnart S.E., Maier L.S., Hasenfuss G. Abnormalities of Calcium Metabolism and Myocardial Contractility Depression in the Failing Heart. *Heart Fail Rev* 2009;14:213—224.
213. Maltsev V.A., Lakatta E.G. Normal Heart Rhythm Is Initiated and Regulated by an Intracellular Calcium Clock within Pacemaker Cells. *Heart Lung Circ* 2007;16:335—348.
214. Linke W.A. Sense and Stretchability: The Role of Titin and Titin-Associated Proteins in Myocardial Stress-Sensing and Mechanical Dysfunction. *Cardiovasc Res* 2008;77:637—648.
215. Kruger M., Linke W.A. Protein Kinase-A Phosphorylates Titin in Human Heart Muscle and Reduces Myofibrillar Passive Tension. *J Muscle Res Cell Motil* 2006;27:435—444.
216. Helmes M., Lim C.C., Liao R. et Al. Titin Determines the Frank-Starling Relation in Early Diastole. *J Gen Physiol* 2003;121:97—110.
217. Linke W.A., Leake M.C. Multiple Sources of Passive Stress Relaxation in Muscle Fibres. *Phys Med Biol* 2004;49:3613—3627.
218. M. Kasner, D. Westermann, B. Lopez, et Al. Diastolic Tissue Doppler Indexes Correlate with the Degree of Collagen Expression and Cross-Linking in Heart Failure and Normal Ejection Fraction *J Am Coll Cardiol*, 57 (2011), Pp. 977-985.
219. D. Westermann, D. Lindner, M. Kasner, et Al. Cardiac Inflammation Contributes to Changes in the Extracellular Matrix in Patients with Heart Failure and Normal Ejection Fraction *Circ Heart Fail*, 4 (2011), Pp. 44-52.
220. A. Calderone, C.M. Thaik, N. Takahashi, D.L. Chang, W.S. Colucci Nitric Oxide, Atrial Natriuretic Peptide, and Cyclic GMP Inhibit the Growth-Promoting

Effects of Norepinephrine in Cardiac Myocytes and Fibroblasts. *J Clin Invest*, 101 (1998), Pp. 812-818.

221. B. López, A. González, J. Díez Circulating Biomarkers of Collagen Metabolism in Cardiac Diseases *Circulation*, 121 (2010), Pp. 1645-1654.

222. Brilla CG, Zhou G, Matsubara L, Weber KT. Collagen Metabolism in Cultured Adult Rat Cardiac Fibroblasts: Response to Angiotensin II and Aldosterone. *J Mol Cell Cardiol*. 1994 Jul;26(7):809-20. PubMed PMID: 7966349.

223. Paulus WJ, Tschöpe C. A Novel Paradigm for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Comorbidities Drive Myocardial Dysfunction and Remodeling through Coronary Microvascular Endothelial Inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jul 23;62(4):263-71. Doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.092. Epub 2013 May 15. Review. PubMed PMID: 23684677.

224. Linke W.A. Sense and Stretchability: The Role of Titin and Titin-Associated Proteins in Myocardial Stress-Sensing and Mechanical Dysfunction. *Cardiovasc Res* 2008;77:637—648.

225. Granzier H.L., Radke M.L., Peng J. et Al. Truncation of Titin's Elastic PEVK Region Leads to Cardiomyopathy with Diastolic Dysfunction. *Circ Res* 2009;105:557—564.

226. Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic Heart Failure--Abnormalities in Active Relaxation and Passive Stiffness of the Left Ventricle. *N Engl J Med*. 2004 May 6;350(19):1953-9. PubMed PMID: 15128895.

227. Lazar Mandinov, Franz R. Eberli, Christian Seiler, Otto M. Hess; Diastolic Heart Failure, *Cardiovascular Research*, Volume 45, Issue 4, 1 March 2000, Pages 813–825.

228. Periasamy M, Janssen P.M. Molecular Basis of Diastolic Dysfunction. *Heart Fail Clin* 2008;4:13—21.

229. Yano M, Yamamoto T., Kobayashi S. et Al. Defective Ca²⁺ Cycling as a Key Pathogenic Mechanism of Heart Failure. *Circ J* 2008;72 Suppl A:A22—30.

230. Blayney L.M., Lai F.A. Ryanodine Receptor-Mediated Arrhythmias and Sudden Cardiac Death. *Pharmacol Ther* 2009;123:151—177.

231. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in Prevalence and Outcome of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2006 Jul 20;355(3):251-9. PubMed PMID: 16855265.

232. Melenovsky V, Borlaug BA, Rosen B, Hay I, Ferruci L, Morell CH, Lakatta EG, Najjar SS, Kass DA. Cardiovascular Features of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction vs. Nonfailing Hypertensive Left Ventricular Hypertrophy in the Urban Baltimore Community: The Role of Atrial Remodeling/Dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:198–207.

233. Changes in Arterial Stiffness and Wave Reflection with Advancing Age in Healthy Men and Women: The Framingham Heart Study. Gary F. Mitchell, Helen Parise, Emelia J. Benjamin, Martin G. Larson, Michelle J. Keyes, Joseph A. Vita, Ramachandran S. Vasan, Daniel Levy. *Hypertension*. 2004 Jun; 43(6): 1239–1245. Published Online 2004 May 3.

-
234. O'Rourke MF. Diastolic Heart Failure, Diastolic Left Ventricular Dysfunction and Exercise Intolerance. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:803–5.
235. Leite-Moreira AF, Correia-Pinto J, Gillebert TC. Afterload Induced Changes in Myocardial Relaxation: A Mechanism for Diastolic Dysfunction. *Cardiovasc Res* 1999;43:344–53.
236. Kawaguchi M, Hay I, Fetics B, et Al. Combined Ventricular Systolic and Arterial Stiffening in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: Implications for Systolic and Diastolic Reserve Limitations. *Circulation* 2003;107:714–20.
237. Hundley WG, Kitzman DW, Morgan TM, et Al. Cardiac Cycle-Dependent Changes in Aortic Area and Distensibility Are Reduced in Older Patients with Isolated Diastolic Heart Failure and Correlate with Exercise Intolerance. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:796–802.
238. Roman MJ, Ganau A, Saba PS, et Al. Impact of Arterial Stiffening on Left Ventricular Structure. *Hypertension* 2000;36:489–94.
239. Palmieri V, Bella JN, Roman MJ, et Al. Pulse Pressure/Stroke Index and Left Ventricular Geometry and Function: The LIFE Study. *J Hypertens* 2003;21:781–7.
240. Ren JF, Pancholy SB, Iskandrian AS, et Al. Doppler Echocardiographic Evaluation of the Spectrum of Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Essential Hypertension. *Am Heart J* 1994;127:906–13.
241. Qu P, Ding Y, Xia D, et Al. Variations in Cardiac Diastolic Function in Hypertensive Patients with Different Left Ventricular Geometric Patterns. *Hypertens Res* 2001;24:601–4.
242. Thomas Weber, Michael F. O'Rourke, Marcus Ammer, Erich Kvas, Christian Punzengruber, Bernd Eber. Arterial Stiffness and Arterial Wave Reflections Are Associated with Systolic and Diastolic Function in Patients with Normal Ejection Fraction. *Am J Hypertens*. 2008 Nov; 21(11): 1194–1202.
243. Fukuta H, Ohte N, Wakami K, Asada K, Goto T, Mukai S, Tani T, Kimura G. Impact of Arterial Load on Left Ventricular Diastolic Function in Patients Undergoing Cardiac Catheterization for Coronary Artery Disease. *Circulation Journal*. 2010; 74:1900–1905.
244. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et Al. Aortic Stiffness Is an Independent Predictor of All-Cause and Cardiovascular Mortality in Hypertensive Patients. *Hypertension* 2001;37:1236–41.
245. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, et Al. Congestive Heart Failure in Subjects with Normal versus Reduced Left Ventricular Ejection Fraction: Prevalence and Mortality in a Population-Based Cohort. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1948–55.
246. Ouwens DM, Diamant M. Myocardial Insulin Action and the Contribution of Insulin Resistance to the Pathogenesis of Diabetic Cardiomyopathy. *Arch Physiol Biochem*. 2007 Apr;113(2):76-86.
247. Houstis N, Rosen ED, Lander ES. Reactive Oxygen Species Have a Causal Role in Multiple Forms of Insulin Resistance. *Nature*. 2006 Apr 13;440(7086):944-8.

-
248. Van Heerebeek L, Hamdani N, Handoko ML, et Al. Diastolic Stiffness of the Failing Diabetic Heart: Importance of Fibrosis, Advanced Glycation End Products, and Myocyte Resting Tension. *Circulation*. 2008;117:43–51.
249. Neubauer S. The Failing Heart -- An Engine Out of Fuel. *N Engl J Med*. 2007;356:1140–1151.
250. Taegtmeier H, McNulty P, Young ME. Adaptation and Maladaptation of the Heart in Diabetes: Part I: General Concepts. *Circulation*. 2002;105:1727–1733.
251. Szczepaniak LS, Victor RG, Orci L, Unger RH. Forgotten but Not Gone: The Rediscovery of Fatty Heart, the Most Common Unrecognized Disease in America. *Circ Res*. 2007;101:759–767.
252. Biondi-Zoccai GGL, Abbate A, Liuzzo G, Biasucci LM. Atherothrombosis, Inflammation, and Diabetes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41:1071–1077.
253. Alexander JK. Obesity and the Heart. *Heart Dis Stroke*. 1993;2:317–21.
254. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, et Al. Obesity and the Risk of Heart Failure. *N Engl J Med*. 2002;347:305–313.
255. Kenchaiah S, Sesso HD, Gaziano JM. Body Mass Index and Vigorous Physical Activity and the Risk of Heart Failure Among Men. *Circulation*. 2009;119:44–52.
256. Loehr LR, Rosamond WD, Poole C, et Al. Association of Multiple Anthropometrics of Overweight and Obesity With Incident Heart Failure: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circ Heart Fail*. 2009;2:18–24.
257. Ingelsson E, Sundstrom J, Arnlov J, Zethelius B, Lind L. Insulin Resistance and Risk of Congestive Heart Failure. *JAMA*. 2005;294:334–341.
258. Bahrami H, Bluemke DA, Kronmal R, et Al. Novel Metabolic Risk Factors for Incident Heart Failure and Their Relationship With Obesity: The MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51:1775.
259. Vasan RS, Sullivan LM, Roubenoff R, et Al. Inflammatory Markers and Risk of Heart Failure in Elderly Subjects Without Prior Myocardial Infarction: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2003;107:1486–1491.
260. Zile MR, Brutsaert DL. New Concepts in Diastolic Dysfunction and Diastolic Heart Failure: Part I: Diagnosis, Prognosis, and Measurements of Diastolic Function. *Circulation*. 2002 Mar 19;105(11):1387-93. Review. PubMed PMID: 11901053.
261. Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic Heart Failure--Abnormalities in Active Relaxation and Passive Stiffness of the Left Ventricle. *N Engl J Med*. 2004 May 6;350(19):1953-9. PubMed PMID: 15128895.
262. Paulus WJ, Tschöpe C. A Novel Paradigm for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Comorbidities Drive Myocardial Dysfunction and Remodeling through Coronary Microvascular Endothelial Inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jul 23;62(4):263-71. Doi: 10.1016/j.Jacc.2013.02.092. Epub 2013 May 15. Review. PubMed PMID: 23684677.

-
263. S. Ather, W. Chan, B. Bozkurt, et Al. Impact of Noncardiac Comorbidities on Morbidity and Mortality in a Predominantly Male Population with Heart Failure and Preserved versus Reduced Ejection Fraction *J Am Coll Cardiol*, 59 (2012), Pp. 998-1005.
264. Taube A, Schlich R, Sell H, Eckardt K, Eckel J. Inflammation and Metabolic Dysfunction: Links to Cardiovascular Diseases. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2012;302:H2148–65.
265. Jelic S, Lederer DJ, Adams T, et Al. Vascular Inflammation in Obesity and Sleep Apnea. *Circulation* 2010;121:1014–21.
266. D. Westermann, D. Lindner, M. Kasner, et Al. Cardiac Inflammation Contributes to Changes in the Extracellular Matrix in Patients with Heart Failure and Normal Ejection Fraction *Circ Heart Fail*, 4 (2011), Pp. 44-52.
267. Kasner M, Westermann D, Lopez B, et Al. Diastolic Tissue Doppler Indexes Correlate with the Degree of Collagen Expression and Crosslinking in Heart Failure and Normal Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:977–85.
268. A. Calderone, C.M. Thaik, N. Takahashi, D.L. Chang, W.S. Colucci Nitric Oxide, Atrial Natriuretic Peptide, and Cyclic GMP Inhibit the Growth-Promoting Effects of Norepinephrine in Cardiac Myocytes and Fibroblasts. *J Clin Invest*, 101 (1998), Pp. 812-818.
269. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The Progression from Hypertension to Congestive Heart Failure. *JAMA*. 1996 May 22-29;275(20):1557-62. PubMed PMID: 8622246.
270. He J, Ogden LG, Bazzano LA, Vupputuri S, Loria C, Whelton PK. Risk Factors for Congestive Heart Failure in US Men and Women: NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Arch Intern Med*. 2001 Apr 9;161(7):996-1002. PubMed PMID: 11295963.
271. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, Ferguson TB, Ford E, Furie K, Gillespie C, Go A, Greenlund K, Haase N, Hailpern S, Ho PM, Howard V, Kissela B, Kittner S, Lackland D, Lisabeth L, Marelli A, McDermott MM, Meigs J, Mozaffarian D, Mussolino M, Nichol G, Roger VL, Rosamond W, Sacco R, Sorlie P, Roger VL, Thom T, Wasserthiel-Smoller S, Wong ND, Wylie-Rosett J; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee.. Heart Disease and Stroke Statistics--2010 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010 Feb 23;121(7):E46-E215. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192667. Epub 2009 Dec 17. Erratum in: *Circulation*. 2010 Mar 30;121(12):E260. Stafford, Randall [Corrected to Roger, Véronique L]. *Circulation*. 2011 Oct 18;124(16):E425. PubMed PMID: 20019324.
272. Butler J, Rodondi N, Zhu Y, et Al. Metabolic Syndrome and the Risk of Cardiovascular Disease in Older Adults. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47:1595–1602.
273. Ingelsson E, Arnlov J, Lind L, Sundstrom J. Metabolic Syndrome and Risk for Heart Failure in Middle-Aged Men. *Heart*. 2006;92:1409–1413.

-
274. Bahrami H, Bluemke DA, Kronmal R, et Al. Novel Metabolic Risk Factors for Incident Heart Failure and Their Relationship With Obesity: The MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51:1775.
275. Li C, Ford ES, McGuire LC, Mokdad AH. Association of Metabolic Syndrome and Insulin Resistance with Congestive Heart Failure: Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Epidemiol Community Health*. 2007;61:67–73.
276. Ingelsson E, Sundstrom J, Arnlov J, Zethelius B, Lind L. Insulin Resistance and Risk of Congestive Heart Failure. *JAMA*. 2005;294:334–341.
277. Arnlov J, Lind L, Zethelius B, et Al. Several Factors Associated with the Insulin Resistance Syndrome Are Predictors of Left Ventricular Systolic Dysfunction in a Male Population after 20 Years of Follow-up. *Am Heart J*. 2001;142:720–4.
278. Ärnlöv J, Lind L, Sundström J, Andréén B, Vessby B, Lithell H. Insulin Resistance, Dietary Fat Intake and Blood Pressure Predict Left Ventricular Diastolic Function 20 Years Later. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2005;15:242.
279. Li C, Ford ES, McGuire LC, Mokdad AH. Association of Metabolic Syndrome and Insulin Resistance with Congestive Heart Failure: Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Epidemiol Community Health*. 2007;61:67–73.
280. Bahrami H, Bluemke DA, Kronmal R, et Al. Novel Metabolic Risk Factors for Incident Heart Failure and Their Relationship With Obesity: The MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51:1775.
281. Little WC, Downes TR, Applegate RJ. Invasive Evaluation of Left Ventricular Diastolic Performance. *Herz*. 1990 Dec;15(6):362-76. Review. PubMed PMID: 2279731.
282. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, Flachskampf FA, Gillebert TC, Klein AL, Lancellotti P, Marino P, Oh JK, Popescu BA, Waggoner AD. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016 Apr;29(4):277-314.
283. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015 Jan;28(1):1-39.E14.

-
284. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, Flachskampf FA, Gillebert TC, Klein AL, Lancellotti P, Marino P, Oh JK, Popescu BA, Waggoner AD. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016 Apr;29(4):277-314.
285. Abhayaratna WP, Seward JB, Appleton CP, Douglas PS, Oh JK, Tajik AJ, Tsang TS. Left Atrial Size: Physiologic Determinants and Clinical Applications. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Jun 20;47(12):2357-63. Review.
286. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et Al. 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Eur Heart J.* 2016;37:2129-200.
287. Erdei T, Smiseth OA, Marino P, Fraser AG. A Systematic Review of Diastolic Stress Tests in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction, with Proposals from the EU-FP7 MEDIA Study Group. *Eur J Heart Fail* 2014;16:1345–1361.
288. Donal E, Lund LH, Oger E, Reynaud A, Schnell F, Persson H, Drouet E, Linde C, Daubert C, KaRen Investigators. Value of Exercise Echocardiography in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Substudy from the KaRen Study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17:106–113.
289. Holland DJ, Prasad SB, Marwick TH. Prognostic Implications of Left Ventricular Filling Pressure with Exercise. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;3:149-56.
290. Bangalore S, Yao SS, Chaudhry FA. Role of Left Atrial Size in Risk Stratification and Prognosis of Patients Undergoing Stress Echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Sep 25;50(13):1254-62.
291. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, De Keulenaer G, Leite-Moreira AF, Borbély A, Edes I, Handoko ML, Heymans S, Pezzali N, Pieske B, Dickstein K, Fraser AG, Brutsaert DL. How to Diagnose Diastolic Heart Failure: A Consensus Statement on the Diagnosis of Heart Failure with Normal Left Ventricular Ejection Fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2007 Oct;28(20):2539-50.
292. Laucevicius A, Kasiulevicius V, Jatuzis D, Petrulioniene Z, Ryliskyte L, Rinkunien E, et Al. Lithuanian High Cardiovascular Risk (LitHiR) Primary Prevention Programme – Rationale and Design. *Semin Cardiovasc Med.* 2012;18:3.
293. Alberico L Catapano, Ian Graham, Guy De Backer, Olov Wiklund, M John Chapman, Heinz Drexel, Arno W Hoes, Catriona S Jennings, Ulf Landmesser, Terje R Pedersen, Željko Reiner, Gabriele Riccardi, Marja-Riita Taskinen, Lale Tokgozoglul, W M Monique Verschuren, Charalambos Vlachopoulos, David A Wood, Jose Luis Zamorano, Marie-Therese Cooney, ESC Scientific Document Group; 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias, *European Heart Journal*, Volume 37, Issue 39, 14 October 2016, Pages 2999–3058.

-
294. McEniery CM, Yasmin, Hall IR, Qasem A, Wilkinson IB, Cockcroft JR; ACCT Investigators.. Normal Vascular Aging: Differential Effects on Wave Reflection and Aortic Pulse Wave Velocity: The Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *J Am Coll Cardiol*. 2005 Nov 1;46(9):1753-60.
295. Guazzi M, Arena R, Halle M, et Al. 2016 Focused Update: Clinical Recommendations for Cardiopulmonary Exercise Testing Data Assessment in Specific Patient Populations. *Circulation*. 2016;133(24):E694-711.
296. Mezzani A, Hamm LF, Jones AM, et Al. Aerobic Exercise Intensity Assessment and Prescription in Cardiac Rehabilitation: A Joint Position Statement of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Canadian Association of Cardiac Rehabilitation. *Eur J Prev Cardiol*. 2013;20(3):442–67.
297. Halcox JP, Schenke WH, Zalos G, Mincemoyer R, Prasad A, Waclawiw MA, Nour KR, Quyyumi AA. Prognostic Value of Coronary Vascular Endothelial Dysfunction. *Circulation*. 2002 Aug 6;106(6):653-8. PubMed PMID: 12163423.
298. Mattace-Raso FU, van Der Cammen TJ, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MA, Asmar R, Reneman RS, Hoeks AP, Breteler MM, Witteman JC. Arterial Stiffness and Risk of Coronary Heart Disease and Stroke: The Rotterdam Study. *Circulation*. 2006 Feb 7;113(5):657-63. PubMed PMID: 16461838.
299. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, De Keulenaer G, Leite-Moreira AF, Borbély A, Edes I, Handoko ML, Heymans S, Pezzali N, Pieske B, Dickstein K, Fraser AG, Brutsaert DL: How to Diagnose Diastolic Heart Failure: A Consensus Statement on the Diagnosis of Heart Failure with Normal Left Ventricular Ejection Fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007, 28: 2539-2550.
300. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, Tajik AJ: Clinical Utility of Doppler Echocardiography and Tissue Doppler Imaging in the Estimation of Left Ventricular Filling Pressures: A Comparative Simultaneous Doppler-Catheterization Study. *Circulation*. 2000, 102: 1788-1794.
301. Kasner M, Westermann D, Steendijk P, Gaub R, Wilkenshoff U, Weitmann K, Hoffmann W, Poller W, Schultheiss HP, Pauschinger M, Tschöpe C: Utility of Doppler Echocardiography and Tissue Doppler Imaging in the Estimation of Diastolic Function in Heart Failure with Normal Ejection Fraction. *Circulation*. 2007, 116: 637-647.
302. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et Al. 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Eur Heart J*. 2016;37:2129-200.
303. Fischer M, Baessler A, Hense HW et al (2003) Prevalence of leftventricular diastolic dysfunction in the community. Results from a Doppler echocardiographic-based survey of a population sample. *Eur Heart J* 24:320–328

-
304. Laura J. Rasmussen-Torvik, Laura A. Colangelo, Joao A. C. Lima, David R. Jacobs, Carlos J. Rodriguez, Samuel S. Gidding, Donald M. Lloyd-Jones, Sanjiv J. Shah; Prevalence and Predictors of Diastolic Dysfunction According to Different Classification Criteria: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study, *American Journal of Epidemiology*, Volume 185, Issue 12, 15 June 2017, Pages 1221–1227.
305. Mohammed SF, Borlaug BA, Roger VL, et Al. Comorbidity and Ventricular and Vascular Structure and Function in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Community Based Study. *Circulation Heart Failure*. 2012;5(6):710-719. Doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.968594.
306. Redfield MM, Jacobsen SJ, Borlaug BA, Rodeheffer RJ, Kass DA. Age- and Gender-Related Ventricular-Vascular Stiffening: A Community-Based Study. *Circulation*. 2005 Oct 11;112(15):2254-62. Epub 2005 Oct 3. PubMed PMID: 16203909.
307. Nikitin N.P., Witte K.K.A., Thackray S.D.R., De Silva R., Clark A.L., Cleland J.G.F. Longitudinal Ventricular Function: Normal Values of Atrioventricular Annular and Myocardial Velocities Measured with Quantitative Two-Dimensional Color Doppler Tissue Imaging, (2003) *Journal of the American Society of Echocardiography*, 16 (9) , Pp. 906-921.
308. Pasquale Innelli, Ruben Sanchez, Francesco Marra, Roberta Esposito, Maurizio Galderisi; The Impact of Aging on Left Ventricular Longitudinal Function in Healthy Subjects: A Pulsed Tissue Doppler Study, *European Journal of Echocardiography*, Volume 9, Issue 2, 1 March 2008, Pages 241–249.
309. Virmani R, Avolio AP, Mergner WJ, Robinowitz M, Herderick EE, Cornhill JF, Guo SY, Liu TH, Ou DY, O'Rourke M. Effect of Aging on Aortic Morphology in Populations with High and Low Prevalence of Hypertension and Atherosclerosis. Comparison between Occidental and Chinese Communities. *Am J Pathol*. 1991 Nov;139(5):1119-29.
310. Ralf P. Brandes, Ingrid Fleming, Rudi Busse. Endothelial Aging. *Cardiovasc Res*. 2005 May 1; 66(2): 286–294.
311. Ceia F, Fonseca C, Mota T, Morais H, Matias F, de Sousa A, Oliveira A; EPICA Investigators.. Prevalence of Chronic Heart Failure in Southwestern Europe: The EPICA Study. *Eur J Heart Fail*. 2002 Aug;4(4):531-9.
312. La Carrubba S, Todaro MC, Zito C, et Al. Asymptomatic Left Ventricular Dysfunction and Metabolic Syndrome: Results from an Italian Multicenter Study. *J Cardiovasc Echogr*. 2013;23(4):96-101.
313. Satish Kenchaiah, Jane C. Evans, Daniel Levy, Peter W. F. Wilson, Emelia J. Benjamin, Martin G. Larson, William B. Kannel, Ramachandran S. Vasan. Obesity and the Risk of Heart Failure. *N Engl J Med*. 2002 Aug 1; 347(5): 305–313.
314. Movahed MR, Saito Y. Obesity Is Associated with Left Atrial Enlargement, E/A Reversal and Left Ventricular Hypertrophy. *Experimental & Clinical Cardiology*. 2008;13(2):89-91.

-
315. Lauer MS, Anderson KM, Kannel WB, Levy D. The Impact of Obesity on Left Ventricular Mass and Geometry: The Framingham Heart Study. *JAMA* 1991;266:231-236.
316. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. Bethesda, Md.: National Heart, Lung, and Blood Institute, 1998. (NIH Publication No. 98-4083.).
317. Stamler J. Epidemiologic Findings on Body Mass and Blood Pressure in Adults. *Ann Epidemiol* 1991;1:347-362.
318. Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight Gain as a Risk Factor for Clinical Diabetes Mellitus in Women. *Ann Intern Med* 1995;122:481-486.
319. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, et Al. A Prospective Study of Obesity and Risk of Coronary Heart Disease in Women. *N Engl J Med* 1990;322:882-889.
320. Boden G, Shulman GI. Free Fatty Acids in Obesity and Type 2 Diabetes: Defining Their Role in the Development of Insulin Resistance and β - Cell Dysfunction. *European Journal of Clinical Investigation*. 2002;32(3):14-23.
321. Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE. The Adipocyte-Secreted Protein Acrp30 Enhances Hepatic Insulin Action. *Nature Med* 2001;7:947-953.
322. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and Adiponectin Receptors in Insulin Resistance, Diabetes, and the Metabolic Syndrome. *J Clin Invest*. 2006;116(7):1784-92.
323. Kahn SE, Prigeon RL, Schwartz RS, Fujimoto WY, Knopp RH, Brunzell JD, Porte Jr D. Obesity, Body Fat Distribution, Insulin Sensitivity and Islet β -Cell Function as Explanations for Metabolic Diversity. *J Nutr*. 2001; 131:354S–360S.
324. Shimabukuro M, Higa N, Asahi T. Hypoadiponectinemia Is Closely Linked to Endothelial Dysfunction in Man. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:3236-3240.”
325. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S. Hypoadiponectinemia in Obesity and Type 2 Diabetes: Close Association with Insulin Resistance and Hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 001;86:1930-1935.
326. Vincent HK, Powers SK, Stewart DJ, Shanely RA, Demirel H, Naito H. Obesity Is Associated with Increased Myocardial Oxidative Stress. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999;23:67-74.
327. Abel ED, Litwin SE, Sweeney G. Cardiac Remodeling in Obesity. *Physiol Rev*. 2008;88:389–419.
328. Devos P, Chioloro R, Van Den Berghe G, Preiser JC. Glucose, Insulin and Myocardial Ischemia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2006; 9: 131–139.
329. Yokoi T, Fukuo K, Yasuda O, Hotta M, Miyazaki J, Takemura Y, Kawamoto H, Ichijo H, Ogihara T. Apoptosis Signal-Regulating Kinase 1 Mediates Cellular Senescence Induced by High Glucose in Endothelial Cells. *Diabetes*. 2006; 55: 1660–1665.
330. Holmang A, Yoshida N, Jennische E, Waldenstrom A, Bjorntorp P. The Effects of Hyperinsulinaemia on Myocardial Mass, Blood Pressure Regulation and Central Hemodynamics in Rats. *Eur J Clin Invest*. 1996; 26: 973–978.

-
331. Anderson EA, Hoffman RP, Balon TW, Sinkey CA, Mark AL. Hyperinsulinemia Produces Both Sympathetic Neural Activation and Vasodilation in Normal Humans. *J Clin Invest.* 1991; 87: 2246–2252.
332. Rutter MK, Parise H, Benjamin EJ, Levy D, Larson MG, Meigs JB, Nesto RW, Wilson PWF, Vasan RS. Impact of Glucose Intolerance and Insulin Resistance on Cardiac Structure and Function: Sex-Related Differences in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2003; 107: 448–454.
333. C. Held, H. C. Gerstein, S. Yusuf, F. Zhao, L. Hilbrich, C. Anderson, P. Sleight, K. Teo, ONTARGET/TRANSCEND Investigators. Glucose Levels Predict Hospitalization for Congestive Heart Failure in Patients at High Cardiovascular Risk. *Circulation.* 2007 Mar 20; 115(11): 1371–1375. Published Online 2007 Mar 5.
334. S. Ather, W. Chan, B. Bozkurt, et Al. Impact of Noncardiac Comorbidities on Morbidity and Mortality in a Predominantly Male Population with Heart Failure and Preserved versus Reduced Ejection Fraction *J Am Coll Cardiol*, 59 (2012), Pp. 998-1005.
335. Khan AR, Khan MQ. Association and Pattern of Diastolic Dysfunction in Patients of Metabolic Syndrome. *Med Coll Abbottabad.* 2008;20(2):70-5.
336. Massimo F Piepoli, Arno W Hoes, Stefan Agewall, Christian Albus, Carlos Brotons, Alberico L Catapano et ESC Scientific Document Group; 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), *European Heart Journal*, Volume 37, Issue 29, 1 August 2016, Pages 2315–2381.
337. 2018 ESC/ESH Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Eur Heart J* 2018;Aug 25.
338. Roos CJ, Auger D, Djaberi R, de Koning EJ, Rabelink TJ, Pereira AM, et Al. Relationship between Left Ventricular Diastolic Function and Arterial Stiffness in Asymptomatic Patients with Diabetes Mellitus. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2013;29:609–616. Doi: 10.1007/S10554-012-0129-Y.
339. Abhayaratna WP, Srikusalanukul W, Budge MM. Aortic Stiffness for the Detection of Preclinical Left Ventricular Diastolic Dysfunction: Pulse Wave Velocity versus Pulse Pressure. *J Hypertens* 2008; 26(4): 758–764.
340. Hack-Lyoung Kim, Moon-Sun Im, Jae-Bin Seo, Woo-Young Chung, Sang-Hyun Kim, Myung-A Kim, Joo-Hee Zo. The Association between Arterial Stiffness and Left Ventricular Filling Pressure in an Apparently Healthy Korean Population. *Cardiovascular Ultrasound*, 2013, Volume 11, Number 1, Page 1.
341. Jianjun Wang, Katriina Sarnola, Sanna Ruotsalainen, Leena Moilanen, Päivi Lepistö, Markku Laakso, Johanna Kuusisto. The Metabolic Syndrome Predicts

-
- Incident Congestive Heart Failure: A 20-Year Follow-up Study of Elderly Finns. *Atherosclerosis*. 2010 May; 210(1): 237–242. Published Online 2009 Nov 10.
342. Stuart J. Pocock, Duolao Wang, Marc A. Pfeffer, Salim Yusuf, John J. V. McMurray, Karl B. Swedberg, Jan Ostergren, Eric L. Michelson, Karen S. Pieper, Christopher B. Granger. Predictors of Mortality and Morbidity in Patients with Chronic Heart Failure. *Eur Heart J*. 2006 Jan; 27(1): 65–75. Published Online 2005 Oct 11.
343. S. Paolillo, G. Rengo, T. Pellegrino, R. Formisano, G. Pagano, P. Gargiulo, G. Savarese, R. Carotenuto, L. Petraglia, A. Rapacciuolo, et Al. Insulin Resistance Is Associated with Impaired Cardiac Sympathetic Innervation in Patients with Heart Failure. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015 Oct; 16(10): 1148–1153. Published Online 2015 Apr 5.
344. Kenji Takazawa; Augmentation Index in Heart Disease, *American Journal of Hypertension*, Volume 18, Issue S1, 1 January 2005, Pages 15S–18S.
345. Matsui Y, Kario K, Ishikawa J et Al (2005) Smoking and Antihypertensive Medication: Interaction between Blood Pressure Reduction and Arterial Stiffness. *Hypertens Res* 28:631–638.
346. Kelly RP, Millasseau SC, Ritter JM, Chowienczyk PJ (2001) Vasoactive Drugs Influence Aortic Augmentation Index Independently of Pulse-Wave Velocity in Healthy Men. *Hypertension* 37:1429–1433.
347. Yasmin Brown MJ (1999) Similarities and Differences between Augmentation Index and Pulse Wave Velocity in the Assessment of Arterial Stiffness. *QJM* 92:595–600.
348. Cauwenberghs N, Knez J, Tikhonoff V, et Al. Doppler Indexes of Left Ventricular Systolic and Diastolic Function in Relation to the Arterial Stiffness in a General Population. *J Hypertens* 2016;34:762–71.
349. Lüers et al., “Arterial Stiffness and Elevated Left Ventricular Filling Pressure in Patients at Risk for the Development or a Previous Diagnosis of HF—A Subgroup Analysis from the DIAST-CHF Study.”
350. P M Mottram, B A Haluska, R Leano, S Carlier, C Case, T H Marwick. Relation of Arterial Stiffness to Diastolic Dysfunction in Hypertensive Heart Disease. *Heart*. 2005 Dec; 91(12): 1551–1556.
351. Junichiro Hashimoto, Yutaka Imai, Michael F. O’Rourke. Indices of Pulse Wave Analysis Are Better Predictors of Left Ventricular Mass Reduction than Cuff Pressure. *Am J Hypertens*. 2007 Apr; 20(4): 378–384.
352. Sharman JE, Haluska BA, Fang ZY, Prins JB, Marwick TH. Association of Arterial Wave Properties and Diastolic Dysfunction in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol*. 2007;99:844–848.
353. Simons PCG, Algra A, Bots ML, Grobbee DE, van Der Graaf Y. Common Carotid Intima-Media Thickness and Arterial Stiffness. Indicators of Cardiovascular Risk in High-Risk Patients. The SMART Study (Second Manifestations of ARterial Disease). *Circulation* 1999;100:951e7.

-
354. Alain Simon, Jérôme Gariépy, Gilles Chironi, Jean-Louis Megnien, Jaime Levenson. Intima-Media Thickness: A New Tool for Diagnosis and Treatment of Cardiovascular Risk. *J Hypertens*. 2002 Feb; 20(2): 159–169.
355. Alain Simon, Jérôme Gariépy, Gilles Chironi, Jean-Louis Megnien, Jaime Levenson. Intima-Media Thickness: A New Tool for Diagnosis and Treatment of Cardiovascular Risk. *J Hypertens*. 2002 Feb; 20(2): 159–169.
356. Fernandes VR, Polak JF, Edvardsen T, Carvalho B, Gomes A, Bluemke DA. Subclinical Atherosclerosis and Incipient Regional Myocardial Dysfunction in Asymptomatic Individuals: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2420-8.
357. Garcia MM, Rodrigues MG, Reis Neto JA, Correia LC. Influence of Subclinical Atherosclerosis on Diastolic Function in Individuals Free of Cardiovascular Disease. *Arq Bras Cardiol* 2010;95:473-8.
358. Mizuguchi, Yukio et Al. Arterial Stiffness Is Associated With Left Ventricular Diastolic Function in Patients With Cardiovascular Risk Factors: Early Detection With the Use of Cardio-Ankle Vascular Index and Ultrasonic Strain Imaging. *Journal of Cardiac Failure* , Volume 13 , Issue 9 , 744 - 751.
359. Sakane K., Miyoshi T., Doi M., Hirohata S., Kaji Y., Kamikawa S., Ogawa H., Yamamoto K. Association of New Arterial Stiffness Parameter, the Cardio-Ankle Vascular Index, with Left Ventricular Diastolic Function. (2008) *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 15 (5) , Pp. 261-268.
360. Kane GC, Karon BL, Mahoney DW, et Al. Progression of Left Ventricular Diastolic Dysfunction and Risk of Heart Failure. *JAMA*. 2011;306(8):856–863. Doi:10.1001/Jama.2011.1201.
361. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett, Jr JC, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of Systolic and Diastolic Ventricular Dysfunction in the Community Appreciating the Scope of the Heart Failure Epidemic. *JAMA*. 2003;289(2):194–202.
362. Qi Y, Bar-Joseph Z, Klein-Seetharaman J. Evaluation of Different Biological Data and Computational Classification Methods for Use in Protein Interaction Prediction. *Proteins*. 2006;63:490–500.
363. Strobl, C., Boulesteix, A. L., Kneib, T., Augustin, T., & Zeileis, A. (2008). Conditional Variable Importance for Random Forests. *BMC Bioinformatics*, 9, 307. Doi:10.1186/1471-2105-9-307.
364. Lieb W., Gona P., Larson M.G., et Al. (2014) The Natural History of Left Ventricular Geometry in the Community: Clinical Correlates and Prognostic Significance of Change in LV Geometric Pattern. *J Am Coll Cardiol Img* 7:870–878.
365. Cauwenberghs N, Knez J, Tikhonoff V, et Al. Doppler Indexes of Left Ventricular Systolic and Diastolic Function in Relation to the Arterial Stiffness in a General Population. *J Hypertens* 2016;34:762–71.

-
366. Eng J., McClelland R., Gomes A., et Al. (2015) Adverse Left Ventricular Remodeling and Age Assessed with Cardiac MR Imaging: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Radiology* 278:714–722.
367. Mule G, Nardi E, Cottone S, Cusimano P, Volpe V, Piazza G, Mongiovi R, Mezzatesta G, Andronico G, Cerasola G. Influence of Metabolic Syndrome on Hypertension-Related Target Organ Damage, *J Intern Med* , 2005.
368. M. Koide, B. A. Carabello, C. C. Conrad, J. M. Buckley, G. DeFreyte, M. Barnes, R. J. Tomanek, C. C. Wei, L. J. Dell’Italia, G. Cooper, 4th, et Al. Hypertrophic Response to Hemodynamic Overload: Role of Load vs. Renin-Angiotensin System Activation. *Am J Physiol*. 1999 Feb; 276(2 Pt 2): H350–H358.
369. Vasan RS, Levy D. The Role of Hypertension in the Pathogenesis of Heart Failure A Clinical Mechanistic Overview. *Arch Intern Med*. 1996;156(16):1789–1796.
370. Venskutonyte et al., “Longitudinal Development of Left Ventricular Diastolic Function in Patients With Type 2 Diabetes.”
371. Zile, M.R. Biomarkers of Diastolic Dysfunction and Myocardial Fibrosis: Application to Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. / M.R. Zile, C.F. Baicu// –2013–6(4). –P.501-515.
372. Nicolosi, G.L. Effects of Perindopril on Cardiac Remodelling and Prognostic Value of Pre-Discharge Quantitative Echocardiographic Parameters in Elderly Patients after Acute Myocardial Infarction: The PREAMI Echo Sub-Study / Nicolosi G.L. [et Al.] //Eur Heart J. – 2009. –30(13). –P.1656-1665.
373. Ferrario, C.M. Cardiac Remodelling and RAS Inhibition / C.M. Ferrario // *Ther Adv Cardiovasc Dis*. – 2016. – 10(3) . – P.162-171.
374. Zanchetti, A. Calcium Antagonist Lacidipine Slows down Progression of Asymptomatic Carotid Atherosclerosis: Principal Results of the European Lacidipine. Study on Atherosclerosis (ELSA), a Randomized, Double-Blind, Long-Term Trial. *Circulation*. – 2002. –106(19) –P.2422-7.
375. Terpstra, W.F. Effects of Amlodipine and Lisinopril on Intima-Media Thickness in Previously Untreated, Elderly Hypertensive Patients (the ELVERA Trial). *J. Hypertens*. – 2004. – №22(7). – P.1309-1316.
376. L. Tavazzi, A.P. Maggioni, R. Marchioli, et Al. Effect of Rosuvastatin in Patients with Chronic Heart Failure (the GISSI-HF Trial): A Randomised, Double-Blind, Placebo Controlled Trial *Lancet*, 372 (2008), Pp. 1231-1239.
377. Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic Heart Failure--Abnormalities in Active Relaxation and Passive Stiffness of the Left Ventricle. *N Engl J Med*. 2004 May 6;350(19):1953-9. PubMed PMID: 15128895.
378. B.A. Borlaug, D.A. Kass Ventricular-Vascular Interaction in Heart Failure. *Heart Fail Clin*, 4 (2008), Pp. 23-36.
379. Perrone-Filardi P, Paolillo S, Costanzo P, Savarese G, Trimarco B, Bonow RO. The Role of Metabolic Syndrome in Heart Failure. *Eur Heart J* 2015.

-
380. Farkas J, Nabb S, Zaletel-Kragelj L, Cleland JGF, Lainscak M. Self-Rated Health and Mortality in Patients with Chronic Heart Failure. *Eur J Heart Fail* 2009.
381. Van Der Linde RM, Mavaddat N, Luben R, Brayne C, Simmons RK, Khaw KT, et Al. Self-Rated Health and Cardiovascular Disease Incidence: Results from a Longitudinal Population-Based Cohort in Norfolk, UK. *PLoS One* 2013.
382. Ahmadi NS, Bennet L, Larsson CA, Andersson S, Månsson J, Lindblad U. Clinical Characteristics of Asymptomatic Left Ventricular Diastolic Dysfunction and Its Association with Self-Rated Health and N-Terminal B-Type Natriuretic Peptide: A Cross-Sectional Study.
383. Chang H-R, Hsieh J-C, Hsu B-G, Wang L-Y, Yu M, Chen -Chih, et Al. Inverse Association of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide with Metabolic Syndrome in Patients with Congestive Heart Failure.
384. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Wilson PWF, et Al. Impact of Obesity on Plasma Natriuretic Peptide Levels. *Circulation* 2004;109:594–600.
385. Griffin KA, Kramer H, Bidani AK. Adverse Renal Consequences of Obesity. *Am J Physiol Ren Physiol* 2008;294:685–96.
386. Sengenès C, Berlan M, De Glisezinski I, Lafontan M, Galitzky J. Natriuretic Peptides: A New Lipolytic Pathway in Human Adipocytes. *FASEB J*. 2000;14:1345–1351.
387. Robert H. Christenson, Hassan M. E. Azzazy, Show-Hong Duh, Susan Maynard, Stephen L. Seliger, Christopher R. Defilippi. Impact of Increased Body Mass Index on Accuracy of B-Type Natriuretic Peptide (BNP) and N-Terminal ProBNP for Diagnosis of Decompensated Heart Failure and Prediction of All-Cause Mortality. *Clin Chem*. 2010 Apr; 56(4): 633–641.
388. Das SR, Drazner MH, Dries DL, Vega GL, Stanek HG, Abdullah SM, Canham RM, Chung AK, Leonard D, Wians FH, Jr, de Lemos JA. Impact of Body Mass and Body Composition on Circulating Levels of Natriuretic Peptides: Results from the Dallas Heart Study. *Circulation*. 2005;112:2163–2168.
389. Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, Pou KM, Maurovich-Horvat P, Liu CY, Vasan RS, Murabito JM, Meigs JB, Cupples LA, D’Agostino RBSr, O’Donnell CJ. Abdominal Visceral and Subcutaneous Adipose Tissue Compartments: Association with Metabolic Risk Factors in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2007;116:39–48.
390. Thomas Weber, Michael F. O’Rourke, Marcus Ammer, Erich Kvas, Christian Punzengruber, Bernd Eber. Arterial Stiffness and Arterial Wave Reflections Are Associated with Systolic and Diastolic Function in Patients with Normal Ejection Fraction. *Am J Hypertens*. 2008 Nov; 21(11): 1194–1202.
391. Fukuta H, Ohte N, Wakami K, Asada K, Goto T, Mukai S, Tani T, Kimura G. Impact of Arterial Load on Left Ventricular Diastolic Function in Patients Undergoing Cardiac Catheterization for Coronary Artery Disease. *Circulation Journal*. 2010; 74:1900–1905.

392. Kim Sutton-Tyrrell, Samer S. Najjar, Robert M. Boudreau, Lakshmi Venkitachalam, Varant Kupelian, Eleanor M. Simonsick, Richard Havlik, Edward G. Lakatta, Harold Spurgeon, Stephen Kritchevsky, et Al. Elevated Aortic Pulse Wave Velocity, a Marker of Arterial Stiffness, Predicts Cardiovascular Events in Well-Functioning Older Adults. *Circulation*. 2005 Jun 28; 111(25): 3384–3390. Published Online 2005 Jun 20.

393. Tsao CW, Lyass A, Larson MG, Levy D, Hamburg NM, Vita JA, Benjamin EJ, Mitchell GF, Vasani RS. Relation of Central Arterial Stiffness to Incident Heart Failure in the Community. *J Am Heart Assoc*. 2015;4:E002189 Doi: 10.1161/JAHA.115.002189.