

Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum

Dominika Drwiła-Stec

Predictive value of selected lipid parameters among patients
with acute myocardial infarction.

Wartość predykcyjna wybranych parametrów lipidowych u chorych z zawałem
serca.

Praca doktorska

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Ewa Konduracka

Pracę wykonano w Klinice Choroby Wieńcowej i Niewydolności
Serca Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w
Krakowskim Szpitalu Specjalistycznym im. Jana Pawła II

Kierownik jednostki: Prof. dr hab. n. med. Jadwiga Nessler

Kraków, rok 2022

Składam serdeczne podziękowania
Pani Prof. dr hab. n. med. Ewie Kondurackiej
za nieocenioną pomoc w powstawaniu pracy doktorskiej
i stawianiu pierwszych lekarskich kroków

Pracę tę dedykuję Rodzicom oraz Mężowi
Dziękuję za wsparcie i cierpliwość

Dominika Drwiła-Stec

SPIS TREŚCI

I. WYKAZ PUBLIKACJI WCHODZĄCYCH W SKŁAD PRACY DOKTORSKIEJ	4
II. WYKAZ SKRÓTÓW	5
III. WPROWADZENIE	6
IV. CELE PRACY	10
V. METODYKA	11
VI. WYNIKI	15
VII. DYSKUSJA	21
VIII. WNIOSKI	25
IX. STRESZCZENIE PRACY W JĘZYKU POLSKIM	26
X. STRESZCZENIE PRACY W JĘZYKU ANGIELSKIM (SUMMARY)	30
XI. OPUBLIKOWANE PRACE	34
ARTYKUŁ NR 1	34
Drwila D, Rostoff P, Gajos G, Nessler J, Konduracka E. Prognostic value of the triglyceride-glucose index among non-diabetic patients with acute myocardial infarction at one-year follow-up. <i>Kardiol Pol.</i> 2021;79(10):1116-1123.	
ARTYKUŁ NR 2	42
Drwila D, Rostoff P, Nessler J, Konduracka E. Prognostic value of non-traditional lipid parameters: Castelli Risk Index I, Castelli Risk Index II, and triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol ratio among patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction during 1-year follow-up. <i>Kardiologia.</i> 2022;62(9):60-66.	
ARTYKUŁ NR 3	49
Drwila D, Rostoff P, Nessler J, Konduracka E. Prognostic significance of atherogenic index of plasma, atherogenic coefficient and lipoprotein combined index among elderly patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction in 1-year follow-up. <i>Bratisl Lek Listy.</i> 2022 ;123(12):872-877.	
XII. PIŚMIENNICTWO	55
XIII. OŚWIADCZENIA WSPÓLAUTORÓW	61
XIV. OMÓWIENIE POZOSTAŁYCH OSIĄGNIĘĆ NAUKOWO-BADAWCZYCH. 71	

I. WYKAZ PUBLIKACJI WCHODZĄCYCH W SKŁAD PRACY DOKTORSKIEJ

Niniejsza praca doktorska pt.: „ *Predictive value of selected lipid parameters among patients with acute myocardial infarction.*” (Wartość predykcyjna wybranych parametrów lipidowych u chorych z zawałem serca.) powstała w oparciu o monotematyczny cykl trzech artykułów opublikowanych w międzynarodowych czasopismach naukowych indeksowanych w bazie PubMed, znajdujących się na liście Journal Citation Reports oraz na liście czasopism Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego.

Łączna wartość Impact Factor dla cyklu artykułów wynosi **5.787** liczba punktów MNiSW **140**

W skład cyklu prac wchodzi następujące artykuły:

1. Drwiła D, Rostoff P, Gajos G, Nessler J, Konduracka E. *Prognostic value of the triglyceride-glucose index among non-diabetic patients with acute myocardial infarction at one-year follow-up.* Kardiologia. 2021;79(10):1116-1123.
(wskaźnik Impact Factor ISI: **3.71**; punktacja MNiSW: **100**)
2. Drwiła D, Rostoff P, Nessler J, Konduracka E. *Prognostic value of non-traditional lipid parameters: Castelli Risk Index I, Castelli Risk Index II, and triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol ratio among patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction during 1-year follow-up.* Kardiologia. 2022; 62(9):60-66.
(wskaźnik Impact Factor ISI: **0.513**; punktacja MNiSW: **20**)
3. Drwiła D, Rostoff P, Nessler J, Konduracka E. *Prognostic significance of atherogenic index of plasma, atherogenic coefficient and lipoprotein combined index among elderly patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction in 1-year follow-up.* Bratisl Lek Listy. 2022;123(12):872-877.
(wskaźnik Impact Factor ISI: **1.564**; punktacja MNiSW: **20**)

II. WYKAZ SKRÓTÓW

AC, Atherogenic Coefficient

AIP, Atherogenic Index of Plasma

BMI, wskaźnik masy ciała

ChW, choroba wieńcowa

CI, przedział ufności

CRI I, Castelli Risk Index I

CRI II, Castelli Risk Index II

eGFR, wskaźnik filtracji kłębuszkowej

HDL, lipoproteina o wysokiej gęstości

LCI, Lipoprotein Combine Index

LDL, lipoproteina o niskiej gęstości

LVEF, frakcja wyrzutowa lewej komory

MACE, niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe

NSTEMI, zawał serca bez uniesienia odcinka ST

OR, iloraz szans

OZW, ostry zespół wieńcowy

PCI, przezskórna interwencja wieńcowa

STEMI, zawał serca z uniesieniem odcinka ST

TC, cholesterol całkowity

TG, trójglicerydy

TG/HDL-C, Triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol ratio

TyG Index, Triglyceride-Glucose Index

VLDL, lipoproteina o bardzo niskiej gęstości

III. WPROWADZENIE

Ocena ryzyka sercowo – naczyniowego oraz jego redukcja są jednymi z filarów postępowania zarówno w prewencji pierwotnej jak i wtórnej we współczesnej kardiologii zachowawczej. Patogeneza choroby wieńcowej (ChW), związanej z powstawaniem blaszek miażdżycowych w tętnicach jest wieloczynnikowa. Do dnia dzisiejszego, zdefiniowano kilkaset czynników ryzyka sercowo-naczyniowego m.in. nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, palenie tytoniu, starzenie się, przewlekłe procesy zapalne, otyłość, zanieczyszczenie środowiska oraz powietrza, podwyższony poziom homocysteiny i wiele innych. Wiodącą rolę w rozwoju ChW odgrywają również niektóre obecne w osoczu lipoproteiny.

Obecnie w piśmiennictwie oprócz oceny stężeń frakcji klasycznych lipoprotein zwraca się uwagę na inne, nieklasyczne wskaźniki lipidowe, oparte na oznaczeniach podstawowych lipoprotein z krwi, obliczane za pomocą opracowanych wzorów matematycznych. Niektóre dane z piśmiennictwa sugerują związek pomiędzy wartościami nieklasycznych wskaźników lipidowych a zwiększonym ryzykiem sercowo- naczyniowym w populacji ogólnej [1,2] oraz jedynie w wybranych grupach chorych [3-5], jednakże na podstawie aktualnie dostępnych informacji nie można wysnuć jednoznacznych wniosków dotyczących potencjalnych korzyści z szerokiego zastosowania tych parametrów w codziennej praktyce klinicznej ponieważ pojawiają się również prace przeczące tym doniesieniom [6].

Omówienie nieklasycznych parametrów lipidowych ocenianych w pracy doktorskiej

1. Triglyceride-Glucose Index (TyG Index)

Pierwszym z badanych wskaźników jest TyG Index, obliczany na podstawie wzoru - $TyG\ Index = \ln (TG [mg/dl] \times \text{stężenie glukozy} [mg/dl]/2)$. Początkowo TyG Index został zaproponowany jako praktyczny wskaźnik insulinooporności [7,8] oraz czynnik ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 [9] jednakże w ostatnim czasie pojawiły się prace sugerujące, że

wysokie wartości TyG Index mogą zwiększać ryzyko rozwoju ChW w długoletniej obserwacji [10], również wśród pacjentów bez klasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego [1].

2. Castelli Risk Index I (CRI I), Castelli Risk Index II (CRI II)

Kolejnymi z analizowanych wskaźników są CRI I oraz CRI II. Powyższe wskaźniki zostały opracowane przez Williama P. Castelli'ego według następujących wzorów: $CRI I = TC/HDL-C$; $CRI II = LDL-C/HDL-C$ [11]. W swoim badaniu Castelli udowodnił, że taka kombinacja stężeń poszczególnych frakcji cholesterolu jest bardziej czuła w wykrywaniu chorych zagrożonych rozwojem ChW niż stężenie pojedynczej lipoproteiny. Opracowane przez niego wskaźniki potwierdziły swoją przydatność w kilku badaniach dotyczących ryzyka sercowo-naczyniowego. Oba parametry lipidowe stanowiły czynnik ryzyka wystąpienia ChW w populacji Irańskich mężczyzn [12], CRI I był czynnikiem ryzyka wystąpienia zawału serca wśród kobiet w średnim wieku [13], CRI II był predyktorem nagłego zgonu sercowego [14].

3. Triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol ratio (TG/HDL-C)

TG/HDL-C (iloraz stężenia TG do HDL-C) został początkowo zaprezentowany jako czynnik ryzyka wystąpienia zawału serca [15]. Autorzy badania założyli, że osoczowe stężenie TG stanowi marker aterogennych lipoprotein bogatych w TG (chylomikrony, VLDL, apolipoproteina B), a oceniane w powiązaniu ze stężeniem HDL-C obrazuje promiażdżycowy potencjał osocza. Wykazano związek wysokich wartości TG/HDL-C z ryzykiem wystąpienia niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych w obserwacji wieloletniej [16] oraz śmiertelnością wśród pacjentów z dużym klinicznym prawdopodobieństwem ChW [17].

4. Atherogenic Index of Plasma (AIP)

Obecnie istnieje możliwość szczegółowego badania składu cząsteczek LDL-C przy pomocy elektroforezy, jednakże nie wszędzie jest to możliwe. W wielu badaniach potwierdzono, że duża zawartość małych cząsteczek (sdLDL-C) w cząsteczce LDL-C świadczy o właściwościach promiażdżycowych osocza [18]. AIP, wyrażony wzorem - $AIP = \text{Log}_{10} (TG/HDL-C)$ został początkowo zaprezentowany jako substytut osoczowego stężenia sdLDL-C [19]. Udowodniono, że na podstawie oznaczenia stężenia rutynowo badanych lipoprotein korzystając z prostego przekształcenia logarytmicznego można określić zawartość sdLDL-C w badanym osoczu. Ustalono również, że wartości powyżej 0,24 wiążą się z dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym [20]. Powyższe doniesienia zostały poparte kilkoma innymi badaniami naukowymi. [21-23].

5. Atherogenic Coefficient (AC)

Rutynowo badane stężenie cholesterolu nie-HDL-C odzwierciedla osoczowe stężenie promiażdżycowej apolipoproteiny B, podczas gdy stężenie apolipoproteiny A, głównej składowej HDL-C świadczy o właściwościach antyaterogennych osocza [24]. Na podstawie tych zależności zaproponowano aby nieklasyczny wskaźnik lipidowy – AC wyrażony wzorem $AC = \text{nie-HDL-C}/\text{HDL-C}$ został nowym czynnikiem ryzyka rozwoju ChW w różnych populacjach chorych. [25-27].

6. Lipoprotein Combine Index (LCI)

Ostatni z badanych nieklasycznych parametrów lipidowych – LCI, jest równocześnie najmniej zbadany. LCI wyrażono wzorem $LCI = TC \times TG \times LDL-C/HDL-C$ [25]. W piśmiennictwie udowodniono związek pomiędzy wartością tego wskaźnika a ryzykiem rozwoju ChW [25].

W dostępnym piśmiennictwie nie oceniono dotychczas czy omówione powyżej wskaźniki lipidowe mają wartość rokowniczą, wyrażoną jako wpływ na występowanie niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (ang. major adverse cardiovascular events, MACE) wśród pacjentów z potwierdzoną ChW, z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) w rocznej obserwacji. Dlatego uzasadnionym wydaje się przeprowadzenie badania w tej grupie chorych.

Niniejsza praca doktorska składa się z monotematycznego cyklu trzech prac oryginalnych, w których dokonano oceny powyższych nieklasycznych parametrów lipidowych w różnych subpopulacjach chorych z OZW.

W pierwszym artykule pt. „*Prognostic value of the triglyceride-glucose index among non-diabetic patients with acute myocardial infarction at one-year follow-up.*” oceniono związek pomiędzy TyG Index a występowaniem MACE wśród chorych bez cukrzycy.

W drugim artykule pt. „*Prognostic value of non-traditional lipid parameters: Castelli Risk Index I, Castelli Risk Index II, and triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol ratio among patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction during 1-year follow-up*” zbadano zależność pomiędzy występowaniem MACE a wartościami CRI I, CRI II oraz TG/HDL-C w grupie chorych z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI).

W trzecim artykule pt. „*Prognostic significance of atherogenic index of plasma, atherogenic coefficient and lipoprotein combined index among elderly patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction in 1-year follow-up*” skupiono się na wartości rokowniczej AIP, AC oraz LCI w grupie chorych powyżej 60 roku życia z NSTEMI.

IV. CELE PRACY

1. Ocena związku pomiędzy wybranymi, badanymi nieklasycznymi wskaźnikami lipidowymi (TyG Index, CRI I, CRI II, TG/HDL-C, AIP, AC, LCI) a występowaniem złożonego punktu końcowego zdefiniowanego jako MACE w rocznej obserwacji w podgrupach chorych z OZW.
2. Określenie wpływu wartości analizowanych parametrów lipidowych na śmiertelność roczną z powodu dowolnej przyczyny w badanych populacjach.

V. METODYKA

Do badania włączono chorych przyjętych do Oddziału Klinicznego Choroby Wieńcowej i Niewydolności Serca, Krakowskiego Szpitala Specjalistycznego im. Jana Pawła II z powodu OZW w latach 2013-2020. Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej UJ CM (KBET: 1072.6120.189.2020).

Ogólne kryteria włączenia do badania obejmowały: hospitalizację z powodu OZW (zawał serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) lub NSTEMI), obecność zmiany miażdżycowej w koronarografii odpowiedniej do rewaskularyzacji oraz dostępność pełnej dokumentacji medycznej chorego.

Z badania wyłączono pacjentów z OZW bez istotnych zmian miażdżycowych w zakresie tętnic wieńcowych.

W poszczególnych artykułach badano wyszczególnione grupy chorych oraz stosowano dodatkowe kryteria włączenia i wyłączenia do badania.

W pierwszej pracy pt. *„Prognostic value of the triglyceride-glucose index among non-diabetic patients with acute myocardial infarction at one-year follow-up.”* zbadano 1340 chorych bez cukrzycy przyjętych z powodu OZW. Dodatkowe kryteria wyłączenia stanowiły: cukrzyca lub stan przedcukrzycowy rozpoznane przed przyjęciem, stosowanie leków hipoglikemizujących lub insuliny oraz ostra niewydolność serca przy przyjęciu. W badaniu poddano analizie całą populację, wyodrębniono też dwie grupy chorych w zależności od poziomu glukozy na czczo – grupę z hiperglikemią związaną ze stresem lub z potencjalnie niezdiagnozowaną wcześniej cukrzycą lub stanem przedcukrzycowym (poziom glikemii na czczo ≥ 7.8 mmol/l) oraz grupę z niższym poziomem glukozy na czczo (poziom glikemii < 7.8 mmol/l).

W kolejnym artykule pt. *„Prognostic value of non-traditional lipid parameters: Castelli Risk Index I, Castelli Risk Index II, and triglycerides to high-density lipoprotein*

cholesterol ratio among patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction during 1-year follow-up” przeanalizowano dane 1301 pacjentów przyjętych z powodu NSTEMI. Dodatkowym kryterium wykluczającym była diagnoza STEMI. Analizie poddano całą grupę chorych, uwzględniono też podział w zależności od obecności cukrzycy oraz ChW (potwierdzonej w badaniach obrazowych) zdiagnozowanej przed obecnym przyjęciem.

W trzeciej pracy pt. *„Prognostic significance of atherogenic index of plasma, atherogenic coefficient and lipoprotein combined index among elderly patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction in 1-year follow-up*” zbadano 1083 starszych pacjentów z NSTEMI. Dodatkowymi kryteriami włączenia był wiek ≥ 60 lat. Z badania wyłączono chorych z diagnozą STEMI, w wieku < 60 lat, we wstrząsie kardiogenym przy przyjęciu oraz wymagających leczenia nerkozastępczego przed przyjęciem lub w trakcie hospitalizacji. W artykule przeanalizowano całą populację, dokonano też podziału na dwie grupy – „młodych-starych” (wiek 60 – 74 lat) oraz „starych- starych” (wiek ≥ 75 lat).

We wszystkich pracach badano wpływ nieklasycznych wskaźników lipidowych na występowanie złożonego punktu końcowego wyrażonego jako występowanie MACE w obserwacji rocznej. Na MACE składały się następujące zdarzenia: ponowny OZW, zakrzepica w uprzednio implantowanym stencie, niestabilna dusznica bolesna, udar mózgu lub przemijający epizod niedokrwieny oraz hospitalizacja z powodu niewydolności serca. Badano również wpływ nieklasycznych parametrów lipidowych na śmiertelność wewnątrzszpitalną oraz zgon z powodu dowolnej przyczyny w obserwacji rocznej. Informacje dotyczące występowania MACE uzyskano od pacjentów podczas wizyt w poradni kardiologicznej lub telefonicznie. Dane dotyczące rocznej śmiertelności pozyskano od rodzin chorych oraz z systemu EWUŚ.

Analizę statystyczną wykonano wykorzystując oprogramowanie STATISTICA 13.3 (TIBCO Software Inc., Palo Alto, CA, USA). Wszystkie użyte testy statystyczne były dwustronne, a za statystycznie istotne uznano wartości $p < 0.05$. Do oceny rozkładu badanych danych wykorzystano test Shapiro-Wilka. Wartości zmiennych ciągłych o rozkładzie normalnym przedstawiono jako średnia \pm odchylenie standardowe, natomiast wartości zmiennych o rozkładzie niezgodnym z normalnym jako mediana i przedział międzykwartylowy. Do porównania grup niezależnych wykorzystano test U Manna-Whitneya oraz Kruskala-Wallisa. Zmienne jakościowe porównano przy pomocy testu Chi-kwadrat. Celem oceny predyktorów MACE oraz rocznej śmiertelności użyto krokowej analizy regresji logistycznej, w modelu wieloczynnikowym uwzględniono zmienne będące istotnymi predyktorami w analizie jednoczynnikowej.

Parametry przeanalizowane w wymienionych grupach i podgrupach

1. Podstawowe dane kliniczne: wiek, płeć, rodzaj OZW, wskaźnik masy ciała (BMI), leki stosowane przed przyjęciem, choroby współistniejące (cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, ChW rozpoznana przed obecną hospitalizacją).
2. Stężenie podstawowych lipoprotein – TC, LDL-C, HDL-C, nie-HDL-C, TG oznaczonych w ciągu pierwszych 24 godzin od przyjęcia.
3. Stężenie glukozy na czczo pobranej w ciągu 24 godzin od przyjęcia.
4. TyG Index, CRI I, CRI II, TG/HDL-C, AIP, AC, LCI obliczone według stosownych wzorów.
5. Stężenie kreatyniny i eGFR w trakcie hospitalizacji.
6. Ocena zaawansowania miażdżycy oceniona według skali Gensiniego [28].
7. Dane echokardiograficzne – frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF).
8. Występowanie złożonego punktu końcowego w obserwacji rocznej.

9. Zgon z powodu dowolnej przyczyny w obserwacji rocznej.
10. Śmiertelność wewnątrzszpitalna.

VI. WYNIKI

Poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki zaprezentowane w pracach składających się na cykl publikacji.

W pierwszej publikacji pt. „*Prognostic value of the triglyceride-glucose index among non-diabetic patients with acute myocardial infarction at one-year follow-up*” oceniono wartość predykcyjną TyG Index wśród pacjentów z OZW bez cukrzycy. W grupie badanej znalazło się 1340 chorych, w wieku 67 (59–76) lat spośród których 70.4% stanowili mężczyźni. Ogólną charakterystykę badanej grupy zawarto w *Tabeli 1 (Artykuł 1)*.

Złożony punkt końcowy wystąpił u 8.13% chorych. W badaniu nie wykazano istotnych różnic w medianie wieku chorych, LVEF, BMI, punktacji w skali Gensini, stężenia glukozy, HDL-C, TyG Index, występowaniem nadciśnienia tętniczego, płcią oraz stosowaniem leczenia hipolipemizującego przed przyjęciem pomiędzy grupą z MACE oraz bez MACE w rocznej obserwacji. Chorzy z MACE mieli niższe wartości LDL-C, nie-HDL-C, TC, TG oraz eGFR. Ponadto u 46.8% stwierdzono występowanie ChW przed aktualną hospitalizacją podczas gdy w grupie bez MACE ten odsetek wynosił 32.6%. Szczegółową charakterystykę grupy z MACE oraz bez MACE zawarto w *Tabeli 2 (Artykuł 1)*.

W jednoczynnikowej analizie regresji logistycznej wykazano istotność statystyczną dla ChW zdiagnozowanej przed obecnym przyjęciem, eGFR, wartości LDL-C oraz TC jako predyktorów MACE, jednakże w modelu wieloczynnikowym jedynie diagnoza ChW stanowiła niezależny predyktor MACE (iloraz szans (OR) = 1.54 (95% CI: 1.02–2.32, p= 0.03)). Badany w powyższej pracy TyG Index był statystycznie nieistotny.

W celu uniknięcia błędu włączenia do badania pacjentów, którzy mogli mieć niezdiagnozowaną wcześniej cukrzycę, stan przedcukrzycowy lub hiperglikemię wywołaną stresem dokonano dodatkowej analizy dzieląc chorych na tych z wysokimi wartościami glikemii na czczo (stężenie glukozy na czczo ≥ 7.8 mmol/l) oraz tych z niższymi wartościami

(stężenie glukozy < 7.8 mmol/l). Nie wykazano różnicy w częstości występowania MACE pomiędzy tymi dwoma grupami ($p = 0.29$). Ponadto, po wykluczeniu chorych z wysokimi wartościami glikemii na czczo TyG Index nadal nie był istotnym statystycznie predyktorem MACE ($p = 0.12$).

Roczna śmiertelność z powodu dowolnej przyczyny wynosiła 14.5% a śmiertelność wewnątrzszpitalna 1.6%. TyG Index nie był istotnym predyktorem zgonu. W modelu wieloczynnikowym jedynie wiek był niezależnym predyktorem zgonu (OR=1.1 (95% CI: 1.06–1.13, $p < 0.01$)).

W drugiej pracy pt. „*Prognostic value of non-traditional lipid parameters: Castelli Risk Index I, Castelli Risk Index II, and triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol ratio among patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction during 1-year follow-up*” oceniono wartość predykcyjną trzech kolejnych wskaźników lipidowych – CRI I, CRI II oraz TG/HDL-C wśród chorych z NSTEMI. W badanej grupie znalazło się 1301 pacjentów, w wieku 70 (62-79) lat, 67% grupy stanowili mężczyźni.

Złożony punkt końcowy wystąpił u 10.9% chorych. Nie wykazano istotnych różnic w medianie BMI, LVEF, punktacji w skali Gensini, eGFR, HDL-C, TG, TG/HDL-C, stosowaniu leków hipolipemizujących przed przyjęciem, roczną śmiertelnością, obecnością nadciśnienia tętniczego oraz płcią pomiędzy grupą chorych z MACE oraz bez MACE. Chorzy u których wystąpił złożony punkt końcowy byli starsi, częściej leczeni z powodu cukrzycy oraz ChW przed obecnym przyjęciem. Posiadali niższe wartości LDL-C, nie-HDL-C, oraz TC. Wykazano też różnice pomiędzy CRI I oraz CRI II pomiędzy tymi dwoma grupami, jednakże wartości tych wskaźników były niższe niż u chorych bez MACE. Szczegółową charakterystykę badanych grup zawarto w *Application 1 (Artykuł 2)*.

Jednoczynnikowa analiza regresji logistycznej wykazała, że wiek, ChW zdiagnozowana przed obecnym przyjęciem, cukrzyca oraz CRI II były predyktorami MACE, jednakże w modelu wieloczynnikowym jedynie diagnoza ChW oraz cukrzyca wykazały istotność statystyczną (OR =1.98 (95 % CI: 1.36–2.85, $p<0.01$) dla ChW; OR=1.7 (95 % CI:1.2–2.4, $p<0.01$) dla cukrzycy). Co więcej, CRI II w analizie jednoczynnikowej okazał się być predyktorem ujemnym (OR=0.83 (95 % CI:0.7–0.97, $p=0.02$)).

W celu dokładniejszej analizy badanych wskaźników lipidowych w dalszej części pracy chorych podzielono na bardziej homogenne podgrupy. Najpierw utworzono dwie grupy w zależności od obecności cukrzycy a następnie badanych pacjentów podzielono na dwie inne grupy – chorych z wcześniej zdiagnozowaną ChW oraz chorych dla których obecne OZW było pierwszą manifestacją miażdżycy tętnic wieńcowych.

Wśród pacjentów z cukrzycą jedynie zdiagnozowana wcześniej ChW była niezależnym predyktorem złożonego punktu końcowego (OR=1.73 (95 % CI: 1.06–2.83, $p=0.03$)).

W grupie chorych bez cukrzycy w analizie jednoczynnikowej CRI I, CRI II oraz ChW zdiagnozowana przed przyjęciem okazały się istotne statystycznie, jednakże jedynie ostatni z wymienionych predyktorów był niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia MACE w analizie wieloczynnikowej (OR = 2.16 (95 % CI: 1.24 – 3.75, $p<0.01$) dla ChW). Co więcej, w jednoczynnikowej analizie regresji logistycznej CRI I oraz CRI II ponownie okazały się być predyktorami ujemnymi (OR = 0.73 (95 % CI: 0.58 – 0.92, $p<0.01$) dla CRI I; OR = 0.65 (95 % CI: 0.49 – 0.86, $p<0.01$) dla CRI II).

Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnych predyktorów MACE wśród pacjentów z wcześniej zdiagnozowaną ChW, a w grupie, w której obecne OZW było pierwszą manifestacją choroby tętnic wieńcowych jedynie wiek oraz cukrzyca były istotne zarówno w analizie jednoczynnikowej jak i w modelu wieloczynnikowym (OR=1.03 (95 % CI: 1–1.06, $p=0.03$) dla wieku; OR=2.05 (95 % CI: 1.14–3.67, $p=0.01$) dla cukrzycy).

Śmiertelność roczna wśród badanych chorych z NSTEMI wynosiła 13.4% natomiast wewnątrzszpitalna 1.2%. W jednoczynnikowej analizie regresji logistycznej wiek, BMI, LVEF \leq 35% oraz eGFR były istotnymi predyktorami zgonu, jednakże w modelu wieloczynnikowym jedynym niezależnym predyktorem pozostała LVEF \leq 35% (OR = 6 (95% CI: 1.7–22, $p < 0.01$)). Żaden z badanych parametrów lipidowych nie był predyktorem rocznej śmiertelności z powodu dowolnej przyczyny w badanej grupie chorych.

W ostatniej pracy pt. „*Prognostic significance of atherogenic index of plasma, atherogenic coefficient and lipoprotein combined index among elderly patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction in 1-year follow-up*” ocenie poddano wartość rokowniczą AIP, AC oraz LCI, a grupę badaną stanowili chorzy z NSTEMI powyżej 60 roku życia. W populacji, w której odsetek mężczyzn wynosił 63.6% znalazło się 1083 chorych.

Złożony punkt końcowy wystąpił u 11.8% badanej populacji. W grupie z MACE znalazło się istotnie więcej chorych z ChW zdiagnozowaną przed obecnym przyjęciem oraz z cukrzycą. Mediana stężeń dwóch spośród badanych wskaźników lipidowych była w tej grupie istotnie niższa niż u chorych bez MACE (mediana AC 2.27 (1.63–3.16) versus 2.57 (1.8–3.42), $p = 0.02$; mediana LCI 8.32 (4–17) versus 11.4 (6–20.3), $p < 0.01$). Nie wykazano istotnych różnic w medianie wartości AIP pomiędzy badanymi grupami. *Tabela 2 (Artykuł 3)* przedstawia charakterystykę pacjentów z oraz bez MACE.

W całej badanej populacji istotnymi predyktorami wystąpienia złożonego punktu końcowego były: LCI (OR=0.98 (95 % CI: 0.97–0.99, $p=0.03$)), cukrzyca oraz ChW zdiagnozowana przed przyjęciem, jednakże w modelu wieloczynnikowym jedynie cukrzyca oraz diagnoza ChW okazały się istotne statystycznie (OR = 1.64 (95% CI: 1.1–2.4, $p < 0.01$) dla cukrzycy; OR = 1.75 (95% CI: 1.2–2.6, $p < 0.01$) dla ChW). Wartości AIP oraz AC były nieistotne już w analizie jednoczynnikowej.

W dalszej części badania chorych podzielono na dwie grupy w zależności od wieku (grupa „młodych-starych” (wiek 60 – 74 lat) oraz „starych- starych” (wiek ≥ 75 lat)).

Żaden z badanych parametrów lipidowych nie wykazał statystycznej istotności jako predyktor złożonego punktu końcowego w grupie „młodych-starych”, jedynie ChW zdiagnozowana przed przyjęciem okazała się być silnym, niezależnym predyktorem tych zdarzeń (OR = 2.2 (95% CI: 1.3–3.9, $p < 0.01$)).

Odmienne wyniki uzyskano w grupie „starych-starych”. W jednoczynnikowej analizie regresji logistycznej wszystkie badane wskaźniki lipidowe były istotnymi statystycznie, jednakże ujemnymi predyktorami ale żaden z nich nie wykazał istotności jako predyktor niezależny w modelu wieloczynnikowym (OR = 0.32 (95 % CI: 0.1 – 0.9, $p=0.04$) dla AIP; OR = 0.65 (95 % CI: 0.5 – 0.65, $p=0.01$) dla AC; OR = 0.94 (95 % CI: 0.91 – 0.98, $p=0.03$) dla LCI). Istotność statystyczną w obu analizach regresji logistycznej wykazano jedynie dla cukrzycy.

Roczna śmiertelność w całej badanej populacji wynosiła 14.9%, a śmiertelność wewnątrzszpitalna 1.4%. W jednoczynnikowej analizie regresji logistycznej istotnymi predyktorami zgonu z powodu dowolnej przyczyny były eGFR, LVEF $\leq 30\%$, BMI oraz wiek. Spośród badanych wskaźników lipidowych jedynie AC był istotnym statystycznie predyktorem (OR = 1.1 (95 % CI: 1 – 1.2, $p=0.02$)), jednakże w modelu wieloczynnikowym okazał się nieistotny, a jedynym niezależnym predyktorem zgonu była LVEF $\leq 30\%$ (OR = 6.5 (95% CI: 1.5–28, $p=0.01$)).

W analizie śmiertelności w podgrupach chorych uzyskano następujące wyniki: w grupie „młodych-starych” żadna z badanych zmiennych nie była istotnym niezależnym predyktorem zgonu. AC, AIP oraz eGFR były istotne jedynie w jednoczynnikowej analizie regresji logistycznej (OR = 1.2 (95% CI: 1–1.4, $p=0.04$) dla AC; OR = 3.2 (95% CI: 1.1–10.3, $p=0.04$) dla AIP). Z kolei w grupie „starych-starych” jednoczynnikowa analiza regresji

logistycznej wykazała istotność statystyczną w predykcji zgonu dla AC, eGFR oraz BMI. Dla wszystkich powyższych parametrów udowodniono również istotność w modelu wieloczynnikowym. Wartość ilorazu szans dla AC wyniosła 1.14 (95% CI: 1–1.3, $p = 0.036$).

VII. DYSKUSJA

Stratyfikacja ryzyka wystąpienia MACE oraz zgonu, oparta na prostych, ogólnie dostępnych wskaźnikach i skalach wydaje się być ważnym elementem oceny pacjenta z OZW przed wypisem ze szpitala. W aktualnie dostępnym piśmiennictwie nie ma wielu prac badających wpływ nieklasycznych parametrów lipidowych na odległe rokowanie pacjentów z OZW, ponadto poddane ocenie w tym cyklu publikacji wskaźniki nigdy wcześniej nie były badane w populacji polskiej.

W *Artykule 1* wykazano brak zależności pomiędzy występowaniem MACE a wartością TyG Index, nie stwierdzono też istotnej statystycznie zależności pomiędzy tym wskaźnikiem a roczną śmiertelnością.

W dostępnym piśmiennictwie istnieją jedynie dwie prace oceniające wpływ TyG Index na występowanie MACE wśród chorych z OZW, obie przeprowadzone wśród populacji chińskiej [29,30]. W obu badaniach wykazano że wysokie wartości TyG Index są predyktorem MACE. Warto jednak podkreślić, że w obu pracach do badanej populacji włączono zarówno chorych z cukrzycą jak i bez tej choroby. Dodatkowo w pierwszej pracy średnie wartości zarówno glukozy jak i TG i w konsekwencji TyG Index były znacznie wyższe niż w populacji badanej w *Artykule 1* a złożony punkt końcowy wystąpił aż u 34.3% chorych (w populacji badanej w *Artykule 1* - 8.13%).

Z uwagi na bezpośredni, wynikający ze wzoru związek wartości TyG Index z wartościami glukozy i TG, na które z kolei wpływ mają zaburzenia gospodarki węglowodanowej oraz lipidowej stosowanie TyG Index jako predyktora wystąpienia i zaawansowania miażdżycy oraz MACE zostało poddane krytyce [31]. Podkreślono też konieczność odpowiedniej kontroli czynników mogących wpływać na wartość TyG Index przed ewentualnym zastosowaniem tego wskaźnika w codziennej praktyce klinicznej. W populacji polskiej stosowanie się do zaleceń lekarskich dotyczących odpowiedniej diety, zdrowego stylu życia

oraz aktywności fizycznej jest nadal niewystarczające [32] stąd stosowanie tego wskaźnika wydaje się być nieuzasadnione.

W *Artykule 2* badano trzy kolejne wskaźniki- CRI I, CRI II oraz TG/HDL-C. Żaden z nich nie był niezależnym predyktorem złożonego punktu końcowego i śmiertelności w badanej populacji.

O ile nam wiadomo, w dostępnym piśmiennictwie dotychczas nie oceniano związku pomiędzy wartością CRI I a występowaniem MACE wśród chorych z OZW, stąd nie ma możliwości odniesienia uzyskanych wyników do danych innych autorów. Wskaźnik badano jedynie wśród chorych z przewlekłym zespołem wieńcowym, poddanych przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI), gdzie również nie wykazano istotnej zależności pomiędzy jego wartością a występowaniem MACE [33,34].

Piśmiennictwo dotyczące wartości predykcyjnej CRI II wśród chorych z OZW prezentuje inne wyniki niż uzyskane w *Artykule 2*. W badaniu chińskim [35], przeprowadzonym wśród pacjentów z OZW (zarówno STEMI jak i NSTEMI) poddanych PCI wykazano że CRI II stanowi niezależny predyktor złożonego punktu końcowego zdefiniowanego jako zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, OZW niezakończone zgonem, restenoza w obrębie stentu oraz zakrzepica w stencie w obserwacji rocznej. Podobne wyniki uzyskano w innym chińskim badaniu [36] przeprowadzonym wśród młodych mężczyzn z OZW, jednakże w tej pracy z grupy badanej wykluczono chorych z wcześniej zdiagnozowaną ChW, ponadto badana grupa była znacznie młodsza więc bezpośrednie porównanie jej a *Artykułem 2* wydaje się niemożliwe.

Wartość predykcyjna TG/HDL-C wśród pacjentów z NSTEMI nie została dotychczas oceniona przez innych badaczy. W piśmiennictwie powyższy wskaźnik badano jedynie wśród chorych ze STEMI. W badaniu Wan i wsp. [37] TG/HDL-C był predyktorem niezależnym

złożonego punktu końcowego jednakże jedynie wśród kobiet. Takiej zależności nie wykazano w populacji mężczyzn. Z kolei w badaniu Chen i wsp. [38] nie wykazano, że wysokie wartości TG/HDLc wiązały się z niekorzystnym rokowaniem wśród chorych ze STEMI, udowodniono natomiast, podobnie jak w *Artykule 2* że takim czynnikiem ryzyka jest cukrzyca.

W *Artykule 3* ocenie poddano trzy kolejne parametry lipidowe – AC, AIP oraz LCI. Żaden z badanych wskaźników nie był niezależnym predyktorem wystąpienia złożonego punktu końcowego ani w całej populacji ani po podziale na podgrupy w zależności od wieku. Jedynie AC okazał się być niezależnym predyktorem zgonu z powodu dowolnej przyczyny, jednakże tylko w grupie chorych ≥ 75 roku życia.

W dostępnym piśmiennictwie nie odnaleziono badań dotyczących wpływu AC na rokowanie chorych zarówno z OZW jak i z przewlekłym zespołem wieńcowym, *Artykuł 3* jest pierwszą publikacją poświęconą temu zagadnieniu.

Nieco więcej uwagi zwrócono na badanie wartości predykcyjnej AIP. W badaniu Ma i wsp. [39], przeprowadzonym wśród chorych z OZW wykazano że AIP jest istotnym niezależnym predyktorem złożonego punktu końcowego, jednakże badana populacja była znacznie młodsza niż w *Artykule 3* (średnia wieku 61 lat versus mediana 73 lata). Ponadto z analizy wyłączono chorych z $LVEF \leq 30\%$, oraz po operacji pomostowania aortalno-wieńcowego. W kolejnej pracy poświęconej temu zagadnieniu [40] wykazano wpływ AIP na występowanie restenozy w obrębie uprzednio implantowanego stentu w obserwacji 6-18 miesięcy po OZW. Jedyne badanie przeprowadzone wśród populacji zbliżonej wiekowo do opisywanej w *Artykule 3* dotyczy wpływu AIP na śmiertelność z powodu dowolnej przyczyny w obserwacji 10-letniej wśród chorych powyżej 60 roku życia [41]. W badaniu Bendzala i

wsp. wykazano że AIP jest niezależnym predyktorem zgonu, jednakże jedynie w populacji kobiet.

Dowody z piśmiennictwa na wpływ AIP na występowanie MACE oraz śmiertelność nie są jednoznaczne. W pracy Hartopo i wsp. [42] zbadano wpływ AIP na śmiertelność wewnątrzszpitalną z powodu dowolnej przyczyny wśród chorych hospitalizowanych z powodu OZW. W badaniu uzyskano wyniki odmienne, niż w innych pracach. Wykazano, że niskie wartości tego wskaźnika zwiększają ryzyko zgonu.

Jak dotychczas LCI poddano ocenie tylko w jednym badaniu [43], w którym porównano wartość tego parametru wśród chorych z OZW oraz bez istotnej miażdżycy tętnic wieńcowych. Stwierdzono, że wartość $LCI > 16$ jest niezależnym predyktorem wystąpienia OZW. W *Artykule 3* uzyskano odmienne wyniki. We wszystkich badanych podgrupach mediany wartości LCI były znacznie niższe niż w pracy Si i wsp., a u wszystkich chorych stwierdzono istotną miażdżycę tętnic wieńcowych i rozpoznano OZW.

VIII. WNIOSKI

1. TyG Index nie jest predyktorem złożonego punktu końcowego oraz rocznej śmiertelności z powodu dowolnej przyczyny wśród pacjentów z OZW bez cukrzycy i nie powinien być stosowany w codziennej praktyce klinicznej.
2. Pomimo istotności w niektórych przeprowadzonych analizach jednoczynnikowej regresji logistycznej CRI I oraz CRI II nie powinny być stosowane w stratyfikacji ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych wśród chorych z NSTEMI.
3. CRI I oraz CRI II nie są predyktorami zgonu z powodu dowolnej przyczyny wśród chorych z NSTEMI.
4. TG/HDL-C nie wykazał istotności zarówno w predykcji złożonego punktu końcowego jak i zgonu wśród chorych z NSTEMI.
5. Na podstawie przeprowadzonego badania nie można jednoznacznie określić zależności pomiędzy AC, AIP oraz LCI a wystąpieniem złożonego punktu końcowego oraz rocznej śmiertelności w grupie chorych ≥ 60 roku życia z NSTEMI.
6. AC wykazał statystyczną istotność jako niezależny predyktor zgonu w grupie chorych ≥ 75 roku życia jednakże jego wartość kliniczna jest niska (OR=1.14).
7. Pomimo wykazania wpływu niektórych parametrów lipidowych na występowanie MACE oraz śmiertelność w kilku podgrupach chorych zgromadzone dane są niewystarczające aby rekomendować użycie tych wskaźników w codziennej praktyce klinicznej.
8. Ocena ryzyka wystąpienia niepożądanych zdarzeń sercowo naczyniowych oraz zgonu wśród chorych z OZW powinna opierać się na podstawowych czynnikach ryzyka oraz dużych walidowanych skalach.

IX. STRESZCZENIE PRACY W JĘZYKU POLSKIM

Wprowadzenie: Ocena ryzyka sercowo – naczyniowego oraz jego redukcja są jednymi z filarów postępowania zarówno w prewencji pierwotnej jak i wtórnej we współczesnej kardiologii zachowawczej. Obecnie w piśmiennictwie oprócz oceny stężeń frakcji klasycznych lipoprotein zwraca się uwagę na inne, nieklasyczne parametry lipidowe oparte na oznaczeniach podstawowych lipoprotein z krwi, obliczane za pomocą odpowiednich wzorów matematycznych. Dane z piśmiennictwa sugerują związek pomiędzy wartościami nieklasycznych wskaźników lipidowych, a zwiększonym ryzykiem wystąpienia niepożądanych zdarzeń sercowo- naczyniowym oraz śmiertelnością, jednakże nie ma dowodów na użyteczność tych parametrów w codziennej praktyce klinicznej, szczególnie wśród chorych z ostrym zespołem wieńcowym (OZW). W prezentowanej pracy ocenie poddano siedem nieklasycznych wskaźników lipidowych – TyG Index (*ang. Triglyceride-Glucose Index*), CRI I (*ang. Castelli Risk Index I*), CRI II (*ang. Castelli Risk Index II*), TG/HDL-C (*ang. Triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol ratio*), AIP (*ang. Atherogenic Index of Plasma*), AC (*ang. Atherogenic Coefficient*) oraz LCI (*ang. Lipoprotein Combine Index*).

Cele: Celem pracy było określenie wpływu badanych nieklasycznych wskaźników lipidowych na ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego (*ang. MACE*) w obserwacji rocznej, zdefiniowanego jako: ponowny OZW, zakrzepica w uprzednio implantowanym stencie, niestabilna dusznica bolesna, udar mózgu lub przemijający epizod niedokrwienności lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca. Ocenie poddano również związek pomiędzy badanymi wskaźnikami a roczną śmiertelnością z powodu dowolnej przyczyny.

Materiał i metody: Do badania włączono chorych przyjętych do Oddziału Klinicznego Choroby Wieńcowej i Niewydolności Serca Krakowskiego Szpitala Specjalistycznego im. Jana Pawła II z powodu OZW w latach 2013-2020. Ogólne kryteria włączenia do badania

obejmowały: hospitalizację z powodu OZW (zawał serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) lub zawał serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI)), obecność zmiany miażdżycowej w koronarografii odpowiedniej do rewaskularyzacji oraz dostępność pełnej dokumentacji medycznej. Z badania wyłączono chorych z OZW bez istotnej zmiany miażdżycowej w zakresie tętnic wieńcowych. W poszczególnych publikacjach stosowano też dodatkowe kryteria włączenia i wyłączenia szczegółowo omówione w metodyce pracy.

U wszystkich chorych analizie poddano podstawowe dane kliniczne, dokonano oznaczenia stężenia podstawowych lipoprotein osocza, glukozy na czczo oraz kreatyniny, wykonano badanie echokardiograficzne z oceną frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF). Zaawansowanie miażdżycy tętnic wieńcowych oceniono według skali Gensini. Na podstawie zebranych danych obliczono wartości badanych nieklasycznych wskaźników lipidowych według stosownych wzorów matematycznych.

Wyniki: W badaniu przeprowadzonym wśród chorych z OZW, bez cukrzycy nie wykazano różnicy w medianie wartości TyG Index pomiędzy pacjentami z MACE oraz bez MACE (8.73 (8.36–9.08) versus 8.81 (8.5–9.17); $p = 0.09$). Ponadto w jednoczynnikowej analizie regresji logistycznej TyG Index nie był istotnym predyktorem wystąpienia tych zdarzeń. Jedynym niezależnym, istotnym w modelu wieloczynnikowym predyktorem wystąpienia MACE w tej grupie chorych była uprzednio zdiagnozowana choroba tętnic wieńcowych (ChW). Badany wskaźnik nie wykazał też istotności w predykcji rocznej śmiertelności.

W kolejnej badanej grupie chorych- z NSTEMI ocenie poddano trzy kolejne wskaźniki – CRI I, CRI II oraz TG/HDL-C. W całej badanej populacji jedynie CRI II był predyktorem MACE (iloraz szans (OR)=0.83 (95 % CI:0.7–0.97, $p=0.02$)), jednakże jedynie w jednoczynnikowej analizie regresji logistycznej. Badany parametr był nieistotny w modelu wieloczynnikowym. Po podziale pacjentów na kolejne podgrupy (cukrzyca versus bez cukrzycy; diagnoza ChW przed przyjęciem versus OZW jako pierwsza manifestacja ChW) żaden z badanych

wskaźników nie był istotnym predyktorem MACE u chorych z cukrzycą, z uprzednio zdiagnozowaną ChW oraz z pierwszą manifestacją ChW. Jedynie w podgrupie chorych bez cukrzycy zarówno CRI I jak i CRI II były predyktorami MACE, jednak ponownie jedynie w jednoczynnikowej analizie regresji logistycznej (OR=0.73 (95 % CI: 0.58–0.92, $p<0.01$) dla CRI I; OR=0.65 (95 % CI: 0.49–0.86, $p<0.01$) dla CRI II). Oba wskaźniki były nieistotne w modelu wieloczynnikowym. Żaden z badanych parametrów lipidowych nie był predyktorem zgonu z powodu dowolnej przyczyny ani w analizie jednoczynnikowej, ani w modelu wieloczynnikowym.

Trzy ostatnie nieklasyczne wskaźniki lipidowe oceniono w grupie chorych z NSTEMI ≥ 60 roku życia. W całej badanej grupie jedynie LCI był istotnym predyktorem MACE, jednakże jedynie w analizie jednoczynnikowej (OR=0.98 (95 % CI: 0.97–0.99, $p=0.03$)). Po podziale pacjentów na dwie grupy w zależności od wieku („młodzi-starzy” – wiek 60 – 74 lat; „starzy-starzy” - wiek ≥ 75 lat) uzyskano niejednoznaczne wyniki. W grupie „młodych- starych” jedynie uprzednio zdiagnozowana ChW była niezależnym predyktorem wystąpienia MACE (OR = 2.2 (95% CI: 1.3–3.9, $p < 0.01$)). AIP oraz AC wykazały istotność w predykcji rocznej śmiertelności w tej grupie, jednakże jedynie w jednoczynnikowej analizie regresji logistycznej (OR=3.2 (95 % CI: 1.1–10.3, $p=0.04$) dla AIP; OR=1.2 (95 % CI: 1–1.4, $p=0.04$) dla AC). Oba wskaźniki były nieistotne w modelu wieloczynnikowym.

W grupie „starych-starych” uzyskano odmienne wyniki. Wszystkie badane wskaźniki lipidowe były istotnymi, ujemnymi predyktorami MACE jednakże ponownie, jedynie w jednoczynnikowej analizie regresji logistycznej (OR=0.32 (95 % CI: 0.1–0.9, $p=0.04$) dla AIP; OR=0.65 (95 % CI: 0.5–0.85, $p=0.01$) dla AC; OR=0.94 (95 % CI: 0.91–0.98, $p=0.03$) dla LCI). W modelu wieloczynnikowym wykazano istotność jedynie dla cukrzycy. W grupie „starych-starych” w predykcji zgonu z powodu dowolnej przyczyny w obserwacji rocznej wykazano istotność zarówno w jednoczynnikowej analizie regresji logistycznej jak i w

modelu wieloczynnikowym dla AC, eGFR oraz BMI. Wartość OR dla AC wynosiła 1.14 (95% CI: 1–1.3, $p = 0.036$), miała więc niską wartość kliniczną.

Wnioski: Pomimo, że w pracy wykazano wpływ kilku nieklasycznych wskaźników lipidowych na występowanie MACE oraz śmiertelność z powodu dowolnej przyczyny w rocznej obserwacji w badanych grupach zgromadzone dane są niewystarczające aby rekomendować użycie tych wskaźników w codziennej praktyce klinicznej. Żaden ze wskaźników nie był niezależnym predyktorem wystąpienia MACE w modelu wieloczynnikowym, a jedynie AC był niezależnym predyktorem zgonu, jednakże tylko w jednej podgrupie chorych, ponadto prezentował niską wartość kliniczną. Ocena ryzyka wystąpienia niepożądanych zdarzeń sercowo naczyniowych oraz zgonu wśród chorych z OZW powinna opierać się na podstawowych czynnikach ryzyka oraz dużych walidowanych skalach.

X. STRESZCZENIE PRACY W JEZYKU ANGIELSKIM (SUMMARY)

Introduction: Assessment of cardiovascular risk and its reduction are one of the main targets of primary and secondary prevention in modern non-invasive cardiology. Currently, in the available literature, besides the assessment of classical lipoproteins, some other non-classical lipid parameters have brought the attention of the researchers. Those non-classical lipid parameters are based on concentration of classical lipoproteins and calculated according to the mathematical formulas. Literature suggests an association between those non-classical lipoproteins, elevated cardiovascular risk and mortality, however the usefulness of those parameters in everyday clinical practise, especially among patients with acute myocardial infarction (AMI) remains unknown.

In that research the clinical usefulness of the following non-classical lipid parameters have been evaluated - Triglyceride-Glucose Index (TyG Index), Castelli Risk Index I (CRI I), Castelli Risk Index II (CRI II), Triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol ratio (TG/HDL-C), Atherogenic Index of Plasma (AIP), Atherogenic Coefficient (AC) and Lipoprotein Combine Index (LCI).

Aim: The aim of the study was to assess the association between the mentioned above non-classical lipid parameters and the occurrence of major adverse cardiovascular events (MACE) in 1-year follow-up. MACE was a composite of myocardial infarction, in-stent restenosis, unstable angina, stroke or transient ischemic attack and hospitalization due to heart failure. The all-cause 1-year mortality was also evaluated.

Material and methods: Patients admitted to the Department of Coronary Disease and Heart Failure of the John Paul II Hospital in Krakow due to AMI between 2013 and 2020 were enrolled to the study. The general inclusion criteria were: diagnosis of STEMI (ST-segment elevation myocardial infarction) or NSTEMI (non-ST-segment elevation myocardial infarction), coronary angiography undergone on admission with the presence of

hemodynamically relevant atherosclerosis and full medical documentation. Exclusion criteria were AMI with non-obstructive CAD. Moreover, additional inclusion and exclusion criteria were used in different articles and are described in methodology section.

In that publication we analysed basic clinical data. Moreover, the concentration of classical plasma lipoproteins, fasting glucose and creatinine were obtained from blood samples. Each patient underwent the echocardiography with the assessment of left ventricular ejection fraction (LVEF); furthermore, the severity of coronary artery disease (CAD) was assessed with the Gensini score system.

Results: In the first study, performed among non-diabetic patients with AMI, there was no difference in the median TyG Index value among patients with and without incidence of MACE at a 1-year follow-up (8.73 (8.36–9.08) versus 8.81 (8.5–9.17); $p=0.09$). Moreover, in univariate regression analysis TyG Index was not a predictor of these events. In multivariable model, only previously diagnosed CAD was an independent predictor of MACE. Additionally, TyG Index was not an indicator of all-cause mortality.

In the second group of the patients, diagnosed with NSTEMI, we assessed three other non-classical lipid parameters - CRI I, CRI II and TG/HDL-C. In the entire study population only CRI II was predictor of MACE (odds ratio (OR)=0.83 (95 % CI:0.7–0.97, $p=0.02$)) but only in univariate regression analysis. It was insignificant in multivariable model. After the division of the patients for subpopulations, according to the presence of diabetes or CAD diagnosed prior to admission, none of the non-classical lipid parameters was a predictor of MACE among those with diabetes, with CAD diagnosed prior to the current admission and among those with first manifestation of CAD. Only among non-diabetic patients both CRI I and CRI II were predictors of MACE, but only in univariate regression analysis (OR=0.73 (95 % CI: 0.58–0.92, $p<0.01$) for CRI I; OR=0.65 (95 % CI: 0.49–0.86, $p<0.01$) for CRI II). Both

parameters were insignificant in multivariable model. None of the examined indices was a predictor of all-cause mortality in both univariate and multivariable regression analysis.

The final three non-classical lipid parameters were assessed among patients at the age of 60 or older admitted with NSTEMI. In the entire study population only LCI was a predictor of MACE, however only in univariate regression analysis (OR=0.98 (95 % CI: 0.97–0.99, p=0.03)). After dividing patients into two groups according to their age (aged 60–74 years, referred to as young-old, aged 75 years and older, referred to as old-old) we received ambiguous results. In the young-old group only CAD diagnosed prior to admission was an independent predictor of MACE with OR = 2.2 (95% CI: 1.3–3.9, p < 0.01). Additionally, AIP and AC were significant predictors of 1-year all-cause mortality but only in univariate regression analysis (OR=3.2 (95 % CI: 1.1–10.3, p=0.04) for AIP; OR=1.2 (95 % CI: 1–1.4, p=0.04) for AC). Both indices were insignificant in the multivariable model. The results obtained in the old-old group were different. All of the examined indices were significant but negative predictors of MACE, but again only in univariate regression analysis (OR=0.32 (95 % CI: 0.1–0.9, p=0.04) for AIP; OR=0.65 (95 % CI: 0.5–0.85, p=0.01) for AC; OR=0.94 (95 % CI: 0.91–0.98, p=0.03) for LCI). In the multivariable model only diabetes was significant independent predictor of those events. Furthermore, AC, eGFR and BMI were significant predictors of all-cause mortality in that group in both univariate and multivariable analysis. However, OR for AC was 1.14 (95% CI: 1–1.3, p = 0.036) therefore, its clinical value was rather poor.

Conclusions: Despite the fact that in our research in some subgroups of the patients several non-classical lipid parameters were predictors of MACE and all-cause mortality in 1-year follow-up, we believe that those indices should not be used in everyday clinical practice. None of the examined indices was an independent predictor of MACE in the multivariable

model; moreover, only AC was an independent predictor of all-cause mortality but only in one subgroup of the patients. Furthermore, its clinical value was poor.

Finally, comprehensive evaluation of the risk of adverse cardiological events and mortality among patients with AMI should focus primarily on basic risk factors and large validated scales.

■ ORIGINAL ARTICLE

Prognostic value of the triglyceride-glucose index among non-diabetic patients with acute myocardial infarction at one-year follow-up

Dominika Drwiła¹, Paweł Rostoff^{1,2}, Grzegorz Gajos^{1,2}, Jadwiga Nessler^{1,2}, Ewa Konduracka^{1,2}

¹Department of Coronary Disease and Heart Failure, John Paul II Hospital, Kraków, Poland

²Department of Coronary Disease and Heart Failure, Institute of Cardiology, Jagiellonian University Medical College, Kraków, Poland

Correspondence to:

Ewa Konduracka, MD, PhD,
Department of Coronary
Disease and Heart Failure,
Institute of Cardiology,
Jagiellonian University
Medical College,
Pałacowa 80,
31-202 Kraków, Poland,
phone: +48 12 614 22 18,
e-mail:
ekonduracka@imieria.eu

Copyright by the Author(s),
2021

Kardiol Pol 2021;
79 (10): 1116–1123;
DOI: 10.33963/KoPa2021.D104

Received:
August 5, 2021

Revision accepted:
September 3, 2021

Published online:
September 6, 2021

ABSTRACT

Background: The triglyceride–glucose index (TyG index) is a novel metabolic marker initially used as an indicator of insulin resistance. Recently, its use as a cardiovascular risk factor has been taken into consideration; however, there is a shortage of evidence for its clinical importance.

Aims: The study aimed to assess the relationship between the TyG index = $\ln(\text{fasting triglyceride [mg/dl]} \times \text{fasting glucose [mg/dl]}/2)$ and the incidence of major adverse cardiovascular events (MACE) at a 1-year follow-up among non-diabetic patients with acute myocardial infarction (MI). In addition, the predictive value of the TyG index concerning all-cause mortality in the study group was evaluated.

Methods: For the study, 1340 non-diabetic patients with acute MI (median age, 67 years, 70.4% male) were consecutively enrolled between 2013 and 2019. The fasting lipid profile and the fasting glucose level were assessed within 24 hours of admission.

Results: MACE occurred in 8.13% ($n = 109$) of the study group, whereas 1-year mortality rate was 14.5% ($n = 195$). There was no difference in the median TyG index value among patients with and without incidence of MACE at a 1-year follow-up (8.73 [8.36–9.08] vs. 8.81 [8.5–9.17]; $P = 0.09$). Moreover, the TyG index was not a predictor of these events ($P = 0.06$). In multivariable regression analysis, only previously diagnosed coronary artery disease (CAD) was an independent predictor of MACE (odds ratio [OR], 1.54; 95% CI, 1.02–2.32; $P = 0.03$). Finally, the TyG index was not an indicator of all-cause mortality ($P = 0.25$).

Conclusions: The TyG index should not be used as a predictor of MACE and all-cause mortality among non-diabetic patients with MI at a 1-year follow-up.

Key words: all-cause mortality, MACE, myocardial infarction, triglyceride–glucose index

Kardiol Pol 2021; 79, 10: 1116–1123

INTRODUCTION

In modern non-invasive cardiology, great emphasis is placed on the prevention of coronary artery disease (CAD) which can manifest as acute or chronic coronary syndromes and/or heart failure. There are several unmodifiable and modifiable cardiovascular risk factors, but considerable research concerning new factors has been conducted worldwide, and numerous previous studies reveal that insulin resistance (IR) is significantly related to the occurrence of CAD among diabetic and non-diabetic patients [1, 2]. A practical indicator to measure IR is the Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) test; however, its usefulness is limited due to the necessity of measuring the level of insulin, which is not always possible

in the circumstances that prevail. Recently, the triglyceride–glucose index (TyG index) has been suggested as a new tool to measure IR [3].

The primary aim of the study was to examine the association between TyG index value and the occurrence of major adverse cardiovascular events (MACE) at a 1-year follow-up among non-diabetic patients with acute myocardial infarction (MI). The secondary aim was the evaluation of its predictive value concerning 1-year mortality in the study group.

METHODS

This was a cohort study based on data collected from the medical records of 2300 patients with acute MI admitted to

WHAT'S NEW?

The triglyceride-glucose index (TyG index) is a metabolic marker recently considered as a novel cardiovascular risk factor. In our study, we assessed a potential relationship between the TyG index and the incidence of major adverse cardiovascular events (MACE) and all-cause mortality at a 1-year follow-up among non-diabetic patients with acute myocardial infarction (MI). We demonstrated no clinical evidence for the importance of this marker. The TyG index value does not appear to predict the incidence of MACE and all-cause mortality among non-diabetic patients with MI at a 1-year follow-up.

our hospital between 2013 and 2019. Patients who met inclusion criteria were consecutively recruited for the study.

Inclusion criteria were diagnosis of STEMI (ST-segment elevation myocardial infarction) or NSTEMI (non-ST-segment elevation myocardial infarction), coronary angiography undergone on admission with the presence of hemodynamically relevant atherosclerosis, and full medical documentation. Exclusion criteria were diabetes or prediabetes diagnosed prior to admission, use of glucose-lowering drugs or insulin, MI with non-obstructive CAD (MINOCA), acute heart failure on admission, and incomplete medical records.

All the patients had undergone emergency coronary angiography followed by percutaneous angioplasty with stent implantation or coronary artery bypass grafting if indicated. CAD severity was assessed with the Gensini score system [4] and performed by 2 experienced invasive cardiologists. Additionally, basic blood tests and echocardiography were performed. Data concerning MACE and 1-year mortality were obtained via telephone consultations scheduled with the patients or their families 1 year after MI.

Laboratory tests

Lipid profile and blood fasting glucose level (FGL) were evaluated from fasting blood samples collected within 24-hours of admission. Lipid profile was measured by the direct enzymatic colorimetric method, using commercial in vitro diagnostic devices (Cobas C, Roche, Basel, Switzerland), whereas FGL was measured by the enzymatic hexokinase technique, using in vitro equipment (Cobas C, Roche, Basel, Switzerland). The TyG index was calculated manually using the following formula: $TyG\ Index = \ln(\text{fasting triglyceride [mg/dl]} \times \text{fasting glucose [mg/dl]}/2)$ [5].

Definitions

Acute MI was defined according to the European Society of Cardiology guidelines, the Third (2012) or Fourth (2018) Universal Definition of Myocardial Infarction [6, 7]. MACE was a composite of myocardial infarction, in-stent restenosis, unstable angina, stroke or transient ischemic attack, and hospitalization due to heart failure. Being overweight was defined as a body mass index (BMI) ranging from 25 to 29.9 kg/m², whereas obesity was determined as a BMI of 30 kg/m² or higher. Diabetes was defined according to guidelines valid on the day of hospital admission [8]. Furthermore, in the current report, impaired glucose tolerance

or impaired fasting glucose before hospital admission were reported as prediabetes. Acute heart failure was diagnosed in the patients admitted with signs and symptoms of heart failure due to decompensation of pre-existing cardiomyopathy or a new-onset heart failure caused by MI. A blood pressure of 140/90 mm Hg or higher, on at least 2 separate measurements, or the use of antihypertensive drugs were defined as hypertension.

Ethics

The study protocol was approved by the local Ethics Committee (Jagiellonian University Medical College — KBET: 1072.6120.189.2020 to EK). Each study participant provided written informed consent before enrolment.

Statistical analysis

All calculations were made using the STATISTICA 13.3 software package (TIBCO Software Inc., Palo Alto, CA, USA). A 2-sided *P*-value <0.05 was considered to be statistically significant. Continuous variables were expressed as medians, using the first and third quartiles, while categorical variables were shown as numbers and percentages. The normality of variables was assessed with the Shapiro-Wilk test. The Mann-Whitney and Kruskal-Wallis tests were used for non-normally distributed continuous variables, and categorical variables were compared using the Chi-square test. Stepwise logistic regression analysis was performed for determining the independent predictors of MACE and all-cause mortality. The final multivariable model included variables that were significant univariate predictors.

RESULTS

Patients

For our initial analysis, we enrolled 2300 patients admitted to our department. A total of 807 patients were excluded due to diabetes or prediabetes diagnosed prior to admission; 153 patients were excluded because of incomplete medical records. In addition, among those excluded, there were 18 cases of acute heart failure on admission. Finally, we analyzed data collected from 1340 patients at a median age of 67 years, among whom 70.4% were male. Most of the patients were overweight, with a median BMI of 26 kg/m². For 66% of them, MI was the first manifestation of CAD. Baseline characteristics of the study population are shown in Table 1.

Table 1. General characteristic of the study group

Variables	All study patients n = 1340	Men n = 944	Women n = 396	P-value
Age, years*	67 (59–76)	64 (58–74)	72 (64–80)	<0.01
BMI, kg/m ²	26 (24–29)	26 (24–29)	26 (23–29)	0.06
First episode of MI, n (%)	887 (66.2)	614 (65)	273 (69)	0.16
STEMI, n (%)	587 (43.8)	425 (45)	162 (40.9)	0.16
NSTEMI, n (%)	752 (56.2)	519 (55)	234 (59.1)	
Gensini score	50 (28–86.5)	56 (32–88)	40 (24–81)	0.08
Hypertension, n (%)	1073 (80)	748 (79)	325 (82)	0.2
eGFR, ml/min/1.73 m ²	59 (48–69.5)	56 (47–65)	65.5 (55–79.5)	<0.01
FGL, mmol/l*	6.6 (5.7–7.9)	6.6 (5.7–7.8)	6.8 (5.8–8)	0.08
Lipid profile				
LDL-C, mmol/l*	2.8 (2.1–3.6)	2.7 (2.1–3.6)	2.9 (2.2–3.6)	0.09
HDL-C, mmol/l*	1.2 (0.98–1.4)	1.1 (0.95–1.4)	1.2 (1–1.5)	<0.01
Non-HDL-C, mmol/l*	3.1 (2.5–4)	3.1 (2.4–4)	3.2 (2.6–4)	0.08
TC, mmol/l*	4.4 (3.7–5.2)	4.3 (3.6–5.2)	4.6 (3.8–5.3)	<0.01
TG, mmol/l*	1.2 (0.95–1.6)	1.2 (0.93–1.6)	1.3 (0.98–1.6)	0.55
TyG index value*	8.8 (8.5–9.1)	8.8 (8.5–9.1)	8.8 (8.5–9.2)	0.2
Medical therapy prior to admission				
Statins, n (%)	1103 (82)	765 (81)	338 (85)	0.14
Fibrates, n (%)	36 (2.7)	26 (2.8)	10 (2.5)	0.2
ACEI/ARB, n (%)	1099 (82)	782 (83)	317 (80)	0.1
β-adrenolytics, n (%)	576 (43)	415 (44)	161 (41)	0.12
Calcium blockers, n (%)	1072 (80)	764 (81)	308 (78)	0.14
ASA, n (%)	498 (37)	363 (38)	135 (34)	0.09
Clopidogrel, n (%)	25 (1.9)	17 (1.8)	8 (2)	0.4
Occurrence of MACE at 1-year follow-up, n (%)	109 (8.13)	78 (8.2)	31 (7.8)	0.79
In-hospital mortality, n (%)	22 (1.6)	14 (1.5)	8 (2)	0.48
One year mortality, n (%)	195 (14.5)	130 (13.8)	65 (16.4)	0.21

*Data are shown as median (interquartile range) unless otherwise indicated. P < 0.05 was considered significant

Abbreviations: ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; ASA, aspirin; BMI, body mass index; CAD, coronary artery disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; FGL, fasting glucose level; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; MACE, Major Adverse Cardiovascular Events; MI, myocardial infarction; non-HDL-c, non-high-density lipoprotein cholesterol; NSTEMI, non-ST segment elevation myocardial infarction; STEMI, ST-segment elevation myocardial infarction; TC, total cholesterol; TG, triglyceride; TyG index, triglyceride-glucose index

Analysis of MACE

MACE occurred in 8.13 % (n = 109) of the study group. There were 35 cases of MI, 19 cases of in-stent restenosis, 49 cases of unstable angina, 4 cases of stroke or transient ischemic attack, and 13 hospitalizations due to heart failure. Furthermore, among these cases, there were 12 patients who developed 2 incidents of MACE at a 1-year follow-up, and there were 5 cases of unstable angina and in-stent restenosis, 5 cases of MI, and in-stent restenosis, and 2 of myocardial infarction and hospitalization due to heart failure.

Analysis of the groups of patients, with and without incidence of MACE at a 1-year follow-up, revealed that there were no statistically significant differences in median age, ejection fraction, BMI, Gensini score, glucose, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), the TyG index value, the occurrence of hypertension, or sex, and lipid-lowering therapy prior to admission. The patients with incidence of MACE had lower low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), non-high-density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C), total cholesterol (TC), triglycerides (TG), and estimated glomerular filtration rate (eGFR). Moreover, 46.8% of them had been diagnosed with CAD prior to admission, whereas in the second group this was only 32.6%. Detailed

demographic and clinical characteristics of those groups are presented in Table 2.

Univariate and multivariable regression analysis of MACE

Univariate regression analysis showed that previously diagnosed CAD, eGFR, LDL-C, and TC were significant predictors of MACE. However, in the multivariable model, only previously diagnosed CAD proved to be an independent predictor (odds ratio [OR], 1.54; 95% CI, 1.02–2.32; P = 0.03). The TyG index was not an indicator of MACE in the study group (P = 0.06). The significant predictors of MACE are presented in Table 3.

Patients with potential glucose metabolism disorders

To deepen our analysis, we divided the patients according to their glycemic control status into 2 groups: one with a lower fasting glucose level (FGL < 7.8 mmol/l) and the other with potential, previously undiagnosed, glucose metabolic disorder or stress hyperglycemia caused by MI (FGL ≥ 7.8 mmol/l). Hyperglycemia occurred in 25.2% of the patients (n = 338). There was a difference in medians

Table 2. Demographic and clinical characteristics of patients with and without incidence of MACE in one year follow-up

Variables	Patients with incidence of MACE at 1-year follow-up n = 109	Patients with no incidence of MACE at 1-year follow-up n = 1231	P-value
Male sex, n (%)	78 (71.5)	866 (70.3)	0.8
Age, years ^a	67 (62–79)	67 (59–76)	0.15
BMI, kg/m ²	25.8 (23.2–29.4)	26.3 (23.8–29)	0.6
CAD diagnosed prior to admission, n (%)	51 (46.8)	402 (32.6)	<0.01
Ejection fraction, % ^a	50 (35–55)	50 (35–60)	0.7
Hypertension, n (%)	86 (78.9)	987 (80.2)	0.74
Gensini score	58 (24–96)	46 (28–96)	0.85
eGFR, ml/min/1.73 m ²	54.9 (47.3–64.8)	59.2 (48.4–70)	0.04
FGL, mmol/l ^a	6.9 (5.9–8)	6.6 (5.7–7.8)	0.18
FGL ≥7.8 mmol/l, n (%)	32 (29.3)	306 (24.8)	0.29
LDL-C, mmol/l ^b	2.45 (1.96–3.44)	2.8 (2.15–3.6)	<0.01
HDL-C, mmol/l ^b	1.18 (0.99–1.49)	1.17 (0.98–1.41)	0.56
Non-HDL-C, mmol/l ^b	2.92 (2.26–3.69)	3.18 (2.53–4.08)	<0.01
TC, mmol/l ^b	4.06 (3.41–4.9)	4.4 (3.76–5.26)	<0.01
TG, mmol/l ^b	1.13 (0.9–1.44)	1.26 (0.96–1.68)	<0.01
TyG index ^a	8.73 (8.36–9.08)	8.81 (8.5–9.17)	0.09
Statins therapy prior to admission, n (%)	88 (80.7)	1015 (82.4)	0.9
Fibrates therapy prior to admission, n (%)	3 (2.7)	33 (2.7)	0.7
All-cause mortality, n (%)	15 (13.7)	180 (14.6)	0.8

^aData are shown as median (interquartile range, IQR) unless otherwise indicated. P < 0.05 was considered significant

Abbreviations: see Table 1

Table 3. Predictors of MACE in one year follow-up (univariate regression analysis)

Predictors of MACE in 1-year follow-up	OR	95% CI	P-value
CAD diagnosed prior to admission	1.81	1.22–2.69	<0.01
eGFR, ml/min/1.73 m ²	0.98	0.97–0.99	0.03
LDL-C, mmol/l	0.73	0.59–0.89	<0.01
TC, mmol/l	0.77	0.64–0.92	<0.01

Abbreviations: CI, confidence interval; OR, odds ratio; other — see Table 1

Table 4. Predictors of MACE in one year follow-up after exclusion of patients with higher FGL (univariate regression analysis)

Predictors of MACE in 1-year follow-up	OR	95% CI	P-value
CAD diagnosed prior to admission	1.69	1.06–2.69	<0.01
eGFR, ml/min/1.73 m ²	0.98	0.96–0.99	<0.01
LDL-C, mmol/l	0.6	0.46–0.78	<0.01
TC, mmol/l	0.62	0.51–0.82	<0.01

Abbreviations: see Table 1 and Table 3

of the TyG index between those 2 groups: 8.7 (8.4–9) in the lower FGL group, versus 9.17 (8.86–9.5) in the higher one ($P < 0.01$). There was, however, no significant difference between glycemic control status during hospitalization and incidence of MACE at a 1-year follow-up. MACE occurred in 7.68% ($n = 77$) of patients with lower FGL and in 9.47% ($n = 32$) of those with potential glucose metabolic disorder ($P = 0.29$). Additionally, after excluding from the analysis the patients with higher FGL, only CAD diagnosed prior to admission, eGFR, LDL-C and TC were statistically significant predictors of MACE in univariate regression analysis (Table 4). The TyG index value was insignificant ($P = 0.12$).

Univariate and multivariable regression analysis of one-year mortality

The all-cause mortality rate at a 1-year follow-up was 14.5% ($n = 195$) for the whole study group, whereas in-hospital

mortality was 1.6% ($n = 22$). In univariate regression analysis, the TyG index value appeared to be an irrelevant indicator of all-cause mortality ($P = 0.25$), whereas age, BMI, Gensini score, eGFR, LDL-C, and TC were statistically significant. Finally, multivariable regression analysis showed that only age was an independent predictor of all-cause mortality at a 1-year follow-up (OR, 1.1; 95% CI, 1.06–1.13; $P < 0.01$). Predictors of all-cause mortality are shown in Table 5.

DISCUSSION

To the best of our knowledge, this study is the first that assesses the TyG index, measured during acute MI among non-diabetic patients, as a potential predictor of MACE and all-cause mortality at a 1-year follow-up. Previously, this metabolic marker was used as an easily accessible indicator of insulin resistance [9], a predictor of diabetes [10], and

Table 5. Predictors of all-cause mortality in one year follow-up (univariate regression analysis)

Predictors of all-cause mortality at 1-year follow-up	OR	95% CI	P-value
Age	1.08	1.07–1.1	<0.01
BMI	0.91	0.87–0.94	<0.01
Genzini score	1.01	1–1.1	<0.01
eGFR, ml/min/1.73 m ²	0.97	0.96–0.98	<0.01
LDL-C, mmol/l	0.7	0.59–0.81	<0.01
TC, mmol/l	0.76	0.65–0.87	<0.01

Abbreviations: see Table 1 and Table 3

Table 6. Medical treatment at discharge

Medical treatment at discharge	Number of patients (%)
Statins, n (%)	1332 (99.4)
Ezetimibe, n (%)	166 (12.4)
Fibrates, n (%)	3 (0.2)
ACEI, n (%)	575 (42.9)
ARB, n (%)	324 (24.2)
β-adrenolytics, n (%)	1139 (85)
Calcium blockers, n (%)	753 (56.2)
Diuretics, n (%)	624 (46.6)
ASA, n (%)	1338 (99.8)
Clopidogrel, n (%)	1170 (87.3)
Prasugrel/ticagrelor, n (%)	168 (12.7)

Abbreviations: see Table 1

a biomarker of glycemic control in type 2 diabetes mellitus [11]. Since the TyG index is a quite novel IR marker, there is no internationally recognized cut-off value. Unger et al. [12] suggested that this value for metabolic syndrome in the general population was 8.8 in men and 8.7 in women, and in the study by Lee et al. [13], where the cut-off value for the TyG index was set at 8.8, this marker was a statistically significant predictor for incidental diabetes in 4-year follow-up. For the current study, the population's median TyG index value was 8.8, which may suggest a high incidence of IR among patients with MI.

In many patients with MI, the level of fasting glucose is elevated and called "stress hyperglycemia". This condition usually occurs in critically ill patients without diabetes mellitus diagnosed prior to admission [14, 15]. It appears to be connected with a stress mechanism, which is associated with steroid hormones, temporary IR, and a high level of free fatty acids [16]. According to the American Diabetes Association, stress hyperglycemia in hospitalized patients is related to a random glucose level greater than 7.8 mmol/l at any time [17]. In our research, this condition occurred in 25.2% of patients. There was no correlation between higher glucose level and incidence of MACE at 1-year follow-up. Furthermore, even after excluding from the analysis the patients with higher FGL, the TyG index, which is directly related to levels of TG and glucose, was not a predictor of MACE.

The usefulness of the TyG index as a predictor of cardiovascular events has previously been investigated in several studies, mostly among healthy individuals or patients with stable CAD.

A recent Chinese retrospective study [18] among 6076 healthy individuals aged over 60 years showed in a 6-year follow-up that a higher risk of CAD events was associated with an increasing value of the TyG index. Another study on that subject, conducted by Park et al. [19] and performed among healthy individuals with no traditional cardiovascular risk factors, showed that a TyG index value over 8.48 was a predictor of CAD. Finally, in an Iranian study [20], the risk of developing CAD increased with increasing quintiles of the TyG index in a long-term follow-up period (16 years).

To the best of our knowledge, little is known about the predictive value of the TyG index in patients with MI. Luo et al. [21] conducted a study on patients with STEMI, undergoing percutaneous coronary intervention, to assess the clinical outcomes of that marker during a follow-up period of 1 year. Those clinical outcomes were defined as major adverse cardiac and cerebrovascular events (MACCE) and included all-cause death, target vessel revascularization, MI, unstable angina pectoris, heart failure, stroke, and transient cerebral ischemia. In that study, patients were divided into 4 groups according to TyG-index quartiles. The incidence of MACCE and all-cause mortality was higher among patients with TyG index values in the highest quartile. Analysis of the predictors of MACCE showed statistical significance for a TyG index value ≥ 9.098 , age, hypertension, diabetes, eGFR, number of implanted stents, and multivessel CAD in univariate analysis. In multivariable analysis, however, only a TyG index value ≥ 9.608 and the number of implanted stents were significant.

In our analysis, on the other hand, the TyG index value was not significant in univariate regression analysis ($P=0.06$). In addition, in the multivariable model, only CAD diagnosed prior to admission was relevant (OR, 1.54; 95% CI, 1.02–2.32; $P=0.03$).

In the study by Luo et al. [21], the percentage of patients with incidence of MACCE was higher than in our study — 34.3% vs. 8.13%. Moreover, patients in the MACCE group had higher mean values of FGL (9, standard deviation [SD] = 4.2 mmol/l vs. median value of 6.9 [5.9–8] mmol/l in our study), and 31.2% of them had diabetes. Furthermore, those patients had higher values of LDL-C, TC, and TG (mean value -1.9 [SD = 1.6] mmol/l vs. median value of 1.13 [0.9–1.44] mmol/l). Consequently, their TyG index value was higher, with a mean value of 10.076 (SD = 0.483)

In the highest quartile group. Additionally, in that research, only 2.4% of patients with incidence of MACE had been diagnosed with CAD prior to admission, whereas in our study, this was 46.8%. Both study populations were similar concerning age, BMI, and the proportion of males. Finally, no correlation between 1-year mortality and the TyG index was found in our report, whereas in the study by Luo et al. [21] that correlation was statistically significant.

In another Chinese study presented by Mao et al. [22], patients with NSTEMI were initially divided into 2 groups according to their TyG index value, these being low (<8.8) and high (>8.8) scores. In that study, more than half of the patients had diabetes or glucose metabolism disorder. Additionally, the incidence of MACE, including cardiac death, nonfatal myocardial infarction, target vessel revascularization, congestive heart failure, and nonfatal stroke, was higher in the high TyG index group at a 1-year follow-up (12.8% vs. 22.8%; $P < 0.01$).

To deepen the analysis, Mao [22] divided patients into 4 groups, depending on the TyG index value and the occurrence of glucose metabolism disorder. There was a statistically significant difference between the incidence of MACE among the patients without glucose metabolism disorder with low (10.7%) and high (33.8%) TyG index values. Finally, in univariate analysis, the TyG index was significantly associated with MACE (hazard ratio [HR], 1.951; 95% CI, 1.416–2.688; $P < 0.01$). Furthermore, in the multivariable model, the TyG index also remained an independent predictor of MACE. In the Mao [22] research, the study group was not divided according to the incidence of MACE, so a simple comparison with our study is difficult to perform. In a relatively small population of 438 patients, the incidence of MACE was 17.8%, whereas in our population of 1340 patients, MACE occurred only in 8.13%.

On the other hand, a simple correlation of the value of the TyG index with the incidence of atherosclerosis, its severity, and incidence of MACE, is questionable. Alizargar et al. [23], in their article assessing the practical value of the TyG index, emphasize that using this marker can be easily biased by hyperlipidemia, diabetes, or other glucose metabolic disorders, as the TyG index has a direct relationship with levels of TG and glucose (based on the TyG index formula). In conclusion, these factors should be carefully considered to justify the use of the TyG index as a biomarker. In the Polish population, we can still observe insufficient adherence to guidelines concerning the proper level of glucose, lipid profile, blood pressure, BMI, physical activity, and smoking [24]; therefore, the potential use of the TyG index might be limited.

Dziedzic et al. [25] in their study concerning educational programs among Polish elderly patients showed that several training meetings performed to change lifestyle in that group had an impact on the lipid profile of the participants, particularly concerning the level of TG ($P = 0.02$). Finally, Wybraniec et al. [26] revealed that patients enrolled on

a similar program (Managed Care After Acute Myocardial Infarction Program) had a lower rate of MACE at a 1-year follow-up (11.3% vs. 19.1%; $P = 0.0006$). We believe that similar programs should be implemented in order to properly manage basic cardiometabolic risk factors, reduce the rate of MACE, and improve patient survival.

Vega et al. [27] also presented concerns concerning the predictive value of the TyG index. In that study, this index was a positive predictor of coronary heart disease, cardiovascular disease, and all-cause mortality, but only unadjusted and, after adjustment, for age, smoking, BMI, and systolic blood pressure. After an additional adjustment for non-HDL-C level, the HR was lower — 0.83 for coronary heart disease, 0.89 for cardiovascular disease, and 0.89 for all-cause mortality. Our findings correspond with Vega's conclusions that the TyG index does not predict all-cause mortality.

In our opinion, this metabolic biomarker should not be used as a predictor of clinical outcomes among non-diabetic patients with MI for several reasons. Firstly, the TyG index has a direct relationship with glycemia which can be labile in acute conditions such as MI. Secondly, in our study, the TyG index was not a predictor of MACE even after we excluded from the study the group of patients with FGL ≥ 7.8 mmol/L. Finally, there was no association between the TyG index value and all-cause mortality.

We should also briefly discuss other predictors that were statistically significant in our study. Surprisingly, LDL-C and TC were negative predictors of MACE and all-cause mortality. We believe that this was caused by the fact that the patients with incidence of MACE had lower values of those parameters as compared with those without it. Moreover, the patients with MACE had lower concentrations of non-HDL-C and TG. Even though there was no difference between the use of statins and fibrates prior to admission among the patients with and without the incidence of MACE at 1-year follow-up, we can assume that the lipid-lowering therapy of those patients with the incidence of MACE was more intensive, and their compliance with prescribed therapy was better because 46.8% of them were previously diagnosed with CAD. Unfortunately, we are unable to verify those assumptions. Moreover, data concerning lipid-lowering therapy was obtained from anamnesis and the patients' compliance with prescribed treatment remains unknown.

Study limitations

This study has several limitations. Firstly, a relatively short follow-up period. Secondly, insufficient information concerning the patients' compliance with prescribed therapy and data regarding changes in lipid-lowering therapy, which might have improved cardiovascular outcomes of the patients [28] and affected our study. Thirdly, we had no information concerning the date of MACE. Finally, short follow-up and unknown causes of death in patients without 1-year survival represented other study limitations.

CONCLUSIONS

The TyG index does not appear to be a predictor of MACE among non-diabetic patients with MI. We believe that its potential use in acute conditions is limited by acute metabolic changes accompanying MI, and it does not help to identify non-diabetic individuals at a greater risk of poor clinical outcomes. Furthermore, no association between the TyG index value and all-cause mortality at a 1-year follow-up also reflects the questionable clinical value of that parameter. Moreover, comprehensive evaluation of cardiovascular risk factors should focus primarily on basic risk factors. Additional markers may be useful but after the effective management of these risk factors.

Article Information

Acknowledgments: The study was supported by a grant from Jagiellonian University Medical College N41/DBS/000098; to EK).

Conflict of interest: None declared.

Open access: This article is available in open access under Creative Commons Attribution-Non-Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) license, allowing to download articles and share them with others as long as they credit the authors and the publisher, but without permission to change them in any way or use them commercially. For commercial use, please contact the journal office at kardiologia.polska@ptkardiol.pl.

How to cite: Drwiła D, Rostoff P, Gajos G, et al. Prognostic value of the triglyceride-glucose index among non-diabetic patients with acute myocardial infarction at one-year follow-up. *Kardiol Pol.* 2021; 79(10): 1116–1123, doi: 10.33963/KP.2021.0104.

REFERENCES

- Strisciuglio T, Izzo R, Barbato E, et al. Insulin resistance predicts severity of coronary atherosclerotic disease in non-diabetic patients. *J Clin Med.* 2020; 9(7): 2144, doi: 10.3390/jcm9072144, indexed in Pubmed: 32646007.
- Cho YR, Ann SH, Won KB, et al. Association between insulin resistance, hyperglycemia, and coronary artery disease according to the presence of diabetes. *Sci Rep.* 2019; 9(1): 6129, doi: 10.1038/s41598-019-42700-1, indexed in Pubmed: 31477741.
- Du T, Yuan G, Zhang M, et al. Clinical usefulness of lipid ratios, visceral adiposity indicators, and the triglycerides and glucose index as risk markers of insulin resistance. *Cardiovasc Diabetol.* 2014; 13: 146, doi: 10.1186/s12933-014-0146-3, indexed in Pubmed: 25326814.
- Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 1983; 51(3): 606, doi: 10.1016/s0002-9149(83)80105-2, indexed in Pubmed: 6823874.
- Guerrero-Romero F, Simental-Mendía LE, González-Ortiz M, et al. The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity. Comparison with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(7): 3347–3351, doi: 10.1210/jc.2010-0288, indexed in Pubmed: 20484475.
- White HD, Thygesen K, Alpert JS, et al. Writing Group on the Joint ESC/ACCF/AHA/AHA Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2012; 33(20): 2551–2567, doi: 10.1093/eurheartj/ehs184, indexed in Pubmed: 22922414.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2019; 40(3): 237–269, doi: 10.1093/eurheartj/ehy462.
- Ryden L, Grant PJ, Anker SD, et al. Authors/Task Force Members, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Document Reviewers. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J.* 2013; 34(39): 3035–3087, doi: 10.1093/eurheartj/ehs108, indexed in Pubmed: 23996285.
- Lim J, Kim J, Koo SH, et al. Comparison of triglyceride glucose index, and related parameters to predict insulin resistance in Korean adults: An analysis of the 2007–2010 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *PLoS One.* 2019; 14(3): e0212963, doi: 10.1371/journal.pone.0212963, indexed in Pubmed: 30845237.
- Chamroonkiaditkun P, Ananchaisarp T, Wanichanon W. The triglyceride-glucose index, a predictor of type 2 diabetes development: A retrospective cohort study. *Prim Care Diabetes.* 2020; 14(2): 161–167, doi: 10.1016/j.pcd.2019.08.004, indexed in Pubmed: 31466834.
- Babic N, Veljevac A, Zacragic A, et al. The triglyceride/hdl ratio and triglyceride glucose index as predictors of glycemic control in patients with diabetes mellitus type 2. *Med Arch.* 2019; 73(3): 163–168, doi: 10.5455/med-arch.2019.73.163-168, indexed in Pubmed: 31404127.
- Unger G, Benozzi SF, Penruzza F, et al. Triglycerides and glucose index: a useful indicator of insulin resistance. *Endocrinol Nutr.* 2014; 61(10): 533–540, doi: 10.1016/j.endonu.2014.06.009, indexed in Pubmed: 25174769.
- Lee DaY, Lee ES, Kim JH, et al. Predictive value of triglyceride glucose index for the risk of incident diabetes: a 4-year retrospective longitudinal study. *PLoS One.* 2016; 11(9): e0163465, doi: 10.1371/journal.pone.0163465, indexed in Pubmed: 27682598.
- Mizock BA. Alterations in fuel metabolism in critical illness: hyperglycaemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2001; 15(4): 533–551, doi: 10.1053/beem.2001.0168, indexed in Pubmed: 11800522.
- Andres M, Legutko J, Konduracka E, et al. The significance of dynamics of ST segment changes when assessing the effectiveness of mechanical reperfusion of the myocardium in hyperglycaemic patients with acute myocardial infarction with persistent ST-segment elevation. *J Integrative Cardiol.* 2020; 6(1), doi: 10.15761/jic.1000282.
- Wu Y, Ding Y, Tanaka Y, et al. Risk factors contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention. *Int J Med Sci.* 2014; 11(11): 1185–1200, doi: 10.7150/ijms.10001, indexed in Pubmed: 25249787.
- American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes — 2019. *Diabetes Care.* 2019; 42(Suppl 1): S13–S28, doi: 10.2337/dc19-s002.
- Li S, Guo B, Chen H, et al. The role of the triglyceride (triglycerol) glucose index in the development of cardiovascular events: a retrospective cohort analysis. *Sci Rep.* 2019; 9(1): 7320, doi: 10.1038/s41598-019-43776-5, indexed in Pubmed: 31086234.
- Park GM, Cho YR, Won KB, et al. Triglyceride glucose index is a useful marker for predicting subclinical coronary artery disease in the absence of traditional risk factors. *Lipids Health Dis.* 2020; 19(1): 7, doi: 10.1186/s12944-020-1187-0, indexed in Pubmed: 31937313.
- Barzegar N, Tohid M, Hasheminiya M, et al. The impact of triglyceride-glucose index on incident cardiovascular events during 16 years of follow-up Tehran Lipid and Glucose Study. *Cardiovasc Diabetol.* 2020; 19(1): 155, doi: 10.1186/s12933-020-01121-5, indexed in Pubmed: 32993633.
- Luo E, Wang D, Yan G, et al. High triglyceride-glucose index is associated with poor prognosis in patients with acute ST-elevation myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc Diabetol.* 2019; 18(1): 150, doi: 10.1186/s12933-019-0957-3, indexed in Pubmed: 31722708.
- Mao Q, Zhou D, Li Y, et al. The triglyceride-glucose index predicts coronary artery disease severity and cardiovascular outcomes in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Dis Markers.* 2019; 2019: 6891537, doi: 10.1155/2019/6891537, indexed in Pubmed: 31281548.
- Allzargar J, Bai CH, Heieh NC, et al. Use of the triglyceride-glucose index (TyG) in cardiovascular disease patients. *Cardiovasc Diabetol.* 2020; 19(1): 8, doi: 10.1186/s12933-019-0982-2, indexed in Pubmed: 31941513.
- Krawczyk-Ożóg A, Plotek A, Holda M, et al. Assessment of the implementation level of the guidelines for secondary prevention of cardiovascular disease in everyday clinical practice. *Kardiol Pol.* 2021; 79(4): 434–441, doi: 10.33963/KP.15856, indexed in Pubmed: 33687867.
- Dziedzic B, Imiela J, Skenkiewicz Z, et al. Educational program can favorably change the lipid profile in older people diagnosed with ischemic heart disease. *Kardiol Pol.* 2019; 77(7-8): 719–722, doi: 10.33963/KP.14817, indexed in Pubmed: 31066724.

26. Wybraniec MT, Mizia-Stec K, Gajbor Z, et al. Long-term effects of the Managed Care After Acute Myocardial Infarction program: an update on a complete 1-year follow-up. *Kardiol Pol.* 2020; 78(5): 458–460, doi: 10.33963/KP.15256, indexed in Pubmed: 32406217.
27. Vega GL, Barlow CE, Grundy SM, et al. Triglyceride-to-high-density-lipoprotein-cholesterol ratio is an index of heart disease mortality and of incidence of type 2 diabetes mellitus in men. *J Investig Med.* 2014; 62(2): 345–349, doi: 10.2310/JIM.000000000000044, indexed in Pubmed: 24402298.
28. De Luca L, Corini A, Ugucioni M, et al. Statins plus ezetimibe in the era of proprotein convertase subtilisin/ kexin type 9 inhibitors. *Kardiol Pol.* 2020; 78(9): 850–860, doi: 10.33963/KP.15529, indexed in Pubmed: 32716152.


 ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

 Dominika Drwila¹, Paweł Rostoff^{1,2}, Jadwiga Nessler^{1,2}, Ewa Konduracka^{1,2}
¹ Department of Coronary Disease and Heart Failure, John Paul II Hospital, Kraków, Poland

² Department of Coronary Disease and Heart Failure, Institute of Cardiology, Jagiellonian University Medical College, Kraków, Poland

PROGNOSTIC VALUE OF NON-TRADITIONAL LIPID PARAMETERS: CASTELLI RISK INDEX I, CASTELLI RISK INDEX II, AND TRIGLYCERIDES TO HIGH-DENSITY LIPOPROTEIN CHOLESTEROL RATIO AMONG PATIENTS WITH NON-ST-SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION DURING 1-YEAR FOLLOW-UP

<i>Aim</i>	Concentrations of classical lipoproteins have a well-established role in non-invasive cardiology. The efficacy of the Castelli Risk Index I (CRI I), Castelli Risk Index II (CRI II), and triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol (TG/HDL-C) ratio in clinical practice are currently under evaluation. The study aimed to assess the predictive value of CRI I, CRI II and TG/HDL-C for the incidence of Major Adverse Cardiovascular Events (MACE) and for all-cause mortality during 1-year follow-up of patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI).
<i>Material and Methods</i>	1,301 patients were enrolled in the study. Associations between CRI I, CRI II, TG/HDL-C and occurrence of MACE and 1-year mortality were studied. Moreover correlations between CRI I, CRI II, and TG/HDL-C and the severity of coronary artery disease (CAD) were assessed.
<i>Results</i>	MACE occurred in 10.9% (142) of patients, and 1-year mortality was 13.4% (174). None of the evaluated indices appeared to be an independent predictor of MACE in either the entire population or subpopulations, as divided according to the presence of diabetes or CAD diagnosed prior to admission. Furthermore, no dependence between 1-year mortality and the examined indices was found. Additionally, only a weak correlation between CAD severity and CRI I was observed (R=0.08, p=0.02). No significant correlations for CRI II (p=0.07) and TG/HDL-C (p=0.6) were detected.
<i>Conclusions</i>	CRI I, CRI II and TG/HDL-C should not be used as predictors of MACE or all-cause mortality among patients with NSTEMI. Moreover, these indices do not reflect CAD severity.
<i>Keywords</i>	CRI I; CRI II; TG/HDL-C ratio; MACE; NSTEMI; 1-year mortality
<i>For citations</i>	Dominika Drwila, Paweł Rostoff, Jadwiga Nessler, Ewa Konduracka. Prognostic value of non-traditional lipid parameters: Castelli Risk Index I, Castelli Risk Index II, and triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol ratio among patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction during 1-year follow-up. <i>Kardiologia</i> . 2022;62(9):60–66. [Russian: Доминика Дрвила, Павел Ростофф, Ядвига Несслер, Ева Кондураская. Прогностическое значение нетрадиционных параметров липидного обмена: индекса риска I по Кастелли, индекса риска II по Кастелли и отношения триглицеридов к холестерину липопротеинов высокой плотности у пациентов с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST при годичном наблюдении. <i>Кардиология</i> . 2022;62(9):60–66].
<i>Corresponding author</i>	Correspondence Address: Ewa Konduracka; E-mail: ekonduracka@interia.eu

Introduction

Non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI), usually caused by unstable atherosclerotic plaques, is one of the manifestations of acute coronary syndrome. This condition occurs in more than 50% of patients admitted with acute myocardial infarction (AMI) [1]. Currently, prevention of coronary atherosclerosis is the most important target of non-invasive cardiology. Much effort is put into proper management of the classical risk factors of atherosclerosis, and several novel indicators have been suggested as easily accessible and useful tools to predict coronary artery disease (CAD). Castelli Risk Index I (CRI I), Castelli Risk Index II (CRI II), and the triglycerides to high-density

lipoprotein cholesterol ratio (TG/HDL-C) are presently being evaluated for their usefulness as novel predictors of cardiovascular events [2–4].

The primary aim of this study was to evaluate the predictive value of CRI I, CRI II, and TG/HDL-C for the occurrence of Major Adverse Cardiovascular Events (MACE) and for all-cause mortality during 1-year follow-up of patients with NSTEMI. Additionally, correlations between those indices with the severity of CAD were assessed.

Material and Methods

A prospective, cohort study was performed among 2,300 patients admitted to our department during 2018–

2020 with diagnosis of AMI. Patients who met the inclusion criteria were consecutively recruited into the study.

Inclusion criteria were diagnosis of NSTEMI, coronary angiography on admission with presence of haemodynamically relevant atherosclerosis, and full medical documentation. Exclusion criteria were diagnosis of ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) and AMI with non-obstructive CAD (MINOCA).

All patients had undergone emergency coronary angiography followed by percutaneous coronary intervention (PCI) with stent implantation or coronary artery bypass grafting if indicated. Laboratory measurements and echocardiography were performed. CAD severity was assessed by two invasive cardiologists using the Gensini score system [5]. Data concerning MACE and 1-year mortality were obtained from consultations in the outpatient department or by telephone consultations with patients or their families. In some cases, information concerning cause of death remained unknown, so all-cause 1-year mortality was not included in MACE and was assessed separately.

Associations between CRI I, CRI II, TG/HDL-C and occurrence of MACE and 1-year mortality were studied. Furthermore correlations between CRI I, CRI II, and TG/HDL-C and the severity CAD were assessed.

The study protocol was approved by the Jagiellonian University Medical College Ethics Committee (KBET:1072.6120.189.2020). Written informed consent was obtained from all study participants.

Laboratory tests

Lipid profile was obtained from fasting blood samples collected within 24 hr of admission and measured by the direct enzymatic colorimetric method, using commercial in vitro diagnostic devices (cobas c, Roche, Switzerland). CRI I, II, and TG/HDL-C were calculated manually using the following formulas: CRI I = total cholesterol (TC)/HDL-C and CRI II = low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C)/HDL-C [6], TG/HDL-C = triglycerides (TG)/HDL-C [7].

Definitions

AMI was defined according to the European Society of Cardiology guidelines [8]. MACE was defined as the composite of myocardial infarction (MI), in-stent restenosis, unstable angina (UA), stroke or transient ischaemic attack, and hospitalisation due to heart failure. Hypertension was defined as the use of antihypertensive drugs or a blood pressure of 140/90 mmHg or higher on at least two separate measurements. Diabetes was defined according to guidelines valid on the day of hospital admission [9].

Statistical analysis

Categorical variables were expressed as numbers and percentages, whereas continuous variables were expressed as medians with the first and third quartiles. Normality was assessed by the Shapiro–Wilk test. Nonnormally distributed continuous variables were evaluated with Mann–Whitney and Kruskal–Wallis tests. Categorical variables were compared by the Fisher exact test for 2×2 tables or by the Pearson's χ^2 test for other tables. The Spearman's Rank correlation coefficient was used to determine dependence between the Gensini score and the examined indices. Stepwise logistic regression analysis was performed for determining the independent predictors of MACE and all-cause mortality. The final multivariable model included variables that were significant univariate predictors. A two-sided p-value <0.05 was considered to be statistically significant. All calculations were made using the STATISTICA 13.3 software package (TIBCO Software Inc., Palo Alto, CA, USA).

Results

Patients

Of the initial group of 2,300 patients, 852 were excluded due to diagnosis of STEMI, 142 were diagnosed with MINOCA, and 5 did not agree to participate in the study. The final analysis included 1,301 patients who met the inclusion criteria. The age of these participants was 70 (62–79) yrs, and most were male (67%). The occurrence of hypertension and diabetes was 90.4% (1,176) and 42.1% (548), respectively; moreover 47.5% (618) of the patients had been previously diagnosed with CAD.

Evaluation of MACE

At the end of 1-year follow-up, MACE had occurred in 142 (10.9%) of the participants. There were 72 cases of MI, 45 cases of UA, 29 cases of in-stent restenosis, 17 hospitalisations due to heart failure, and 8 cases of stroke or transient ischaemic attack. In addition, among those cases, 27 patients developed at least two incidents of MACE during the 1-year follow-up. These included 17 cases of MI with in-stent restenosis, 7 cases of UA and in-stent restenosis, 1 case of MI and hospitalisation due to heart failure, and 1 case of UA and stroke or transient ischaemic attack. In addition, 1 patient developed MI with in-stent restenosis and was hospitalised due to heart failure.

Detailed characteristics of the patients is showed in Supplementary. Comparison of the groups of patients with and without incidence of MACE revealed no significant differences in median body mass index (BMI), left ventricular ejection fraction (LVEF), Gensini score, eGFR, HDL-C, TG, TG/HDL-C ratio, use of lipid-lowering therapy prior to admission, all-cause mortality, or the percentage of males,

Table 1. Predictors of MACE (univariate regression analysis)

Predictors of MACE during 1-year follow up	OR	95% CI	p-value
Age	1.02	1–1.03	<0.01
CAD diagnosed prior to admission	2.14	1.49–3.07	<0.01
Diabetes	1.84	1.3–2.62	<0.01
CRI II	0.83	0.7–0.97	0.02

CAD, coronary artery disease; CRI, Castelli Risk Index; OR, odds ratio; CI, confidence interval.

and individuals diagnosed with hypertension. Patients with incidence of MACE were older, with higher incidence of diabetes and CAD diagnosed before the current admission. In addition, there were differences in median LDL-C, non-HDL-C, and TC, however these median values were lower than in patients with no incidence of MACE. Finally, there were significant differences in median CRI I and II, but those values appeared to be higher in patients with no occurrence of MACE.

CAD severity

Spearman's rank correlation coefficient analysis revealed weak positive correlation between CAD severity determined by the Gensini system score and CRI I ($R=0.08$, $p=0.02$). No correlation was found between CAD severity and CRI II ($p=0.07$) or between CAD severity and TG/HDL-C ($p=0.6$).

Predictors of MACE

Univariate regression analysis revealed that age, CAD diagnosed prior to admission, diabetes, and CRI II were significant predictors of MACE. In the multivariable model, CAD diagnosed prior to admission along with diabetes remained independent predictors of these events with odds ratio (OR) =1.98 (95% confidence interval (CI): 1.36–2.85, $p<0.01$) and OR=1.7 (95% CI:1.2–2.4, $p<0.01$), respectively. CRI II was an insignificant predictor in the multivariable model ($p=0.2$); moreover, in the univariate analysis, this indicator was a negative predictor (OR=0.83, 95% CI:0.7–0.97, $p=0.02$). Statistically significant predictors of MACE are listed in Table 1.

Predictors of MACE in subpopulations

To examine the predictive value of CRI I, II and TG/HDL-C in more homogenous cohorts, we performed several separate analyses. Predictors of MACE were analysed for patients with and without diabetes, with CAD diagnosed prior to admission, and for those with first manifestation of CAD.

In patients with diabetes, only CAD diagnosed prior to admission was a significant predictor of MACE. Moreover, it remained an independent predictor with OR=1.73 (95% CI:1.06–2.83, $p=0.03$). In patients without diabetes, CRI I, II, and CAD diagnosed prior to admission were significant predictors. However, CRI I and II appeared to be negative indicators, and only previously diagnosed CAD was an independent predictor (OR=2.16, 95% CI:1.24–3.75, $p<0.01$). Analysis revealed no significant predictor of MACE in the group of patients previously diagnosed with CAD. Thus, among patients with first manifestation of CAD, age along with diabetes were predictors of MACE. Furthermore, both parameters remained independent predictors with OR=1.03 (95% CI:1–1.06, $p=0.03$) and OR=2.05 (95% CI:1.14–3.67, $p=0.01$) respectively. Predictors of MACE in the subpopulations are showed in Table 2.

Predictors of 1-year mortality

The 1-year mortality rate was 13.4% ($n=174$), whereas in-hospital mortality was 1.2% ($n=16$). No difference was found in 1-year mortality between patients with and without occurrence of MACE. In univariate regression analysis, age, BMI, LVEF \leq 35% and eGFR were significant pre-

Table 2. Predictors of MACE in subgroups of patients according to univariate regression analysis

Predictors of MACE during 1-year follow-up	OR	95% CI	p-value
Patients with diabetes mellitus			
CAD diagnosed prior to admission	1.73	1.06–2.83	0.02
Patients without diabetes mellitus			
CAD diagnosed prior to admission	2.52	1.47–4.33	<0.01
CRI I	0.73	0.58–0.92	<0.01
CRI II	0.65	0.49–0.86	<0.01
Patients with first manifestation of CAD			
Age	1.03	1–1.06	0.01
Diabetes mellitus	2.23	1.25–3.96	<0.01

Abbreviations: see Table 1

Table 3. Predictors of all-cause mortality during 1-year follow-up as shown by univariate regression analysis

Predictors of all-cause mortality during 1-year follow up	OR	95% CI	p-value
Age	1.08	1.06–1.1	<0.01
BMI	0.92	0.88–0.95	<0.01
LVEF ≤ 35%	6.2	1.8–21.1	<0.01
eGFR	0.97	0.96–0.98	<0.01

BMI, body mass index; LVEF, left ventricular ejection fraction; eGFR, estimated glomerular filtration rate.

dictors of all-cause mortality, however only LVEF≤35% remained a strong independent predictor (OR=6, 95% CI:1.7–22, p<0.01). CRI I, II and TG/HDL-C were insignificant predictors. Predictors of 1-year mortality are showed in Table 3.

Discussion

Elevated LDL-C and TG concentrations, as well as low HDL-C concentrations, have a relatively well-established role in the development of coronary atherosclerosis [10–12]. All of the lipoproteins containing apoB, especially those containing TG, may cross the endothelial boundary and form atherosclerotic plaques [13, 14]. It remains unknown whether a calculated ratio of those lipoproteins may reflect the proatherogenic capacity of lipoprotein complexes and predict cardiological outcomes among patients with AMI. To our knowledge, this study is the first to explore the predictive value of CRI I, II and TG/HDL-C when determined on hospital admission among patients with NSTEMI.

CRI I and II were initially introduced by Castelli et al [6] as strong predictors of CAD. TG/HDL-C was introduced as a predictor of MI among patients with no prior history of CAD [7]. Since then, several studies regarding the potential use of those indices have been conducted worldwide. CRI I proved to be a predictor of AMI in middle-aged women [15], whereas CRI II was associated with the incidence of sudden cardiac death [16]. Both Castelli indices showed statistical significance for predicting peripheral arterial disease [17], intracranial atherosclerotic stenosis [18], and cardiovascular risk in men [19]. TG/HDL-C was correlated with increased risk of MACE [4], and it was also a predictor of long-term all-cause mortality in patients with high clinical likelihood of CAD [20]. As far as we are aware, the available literature describes no studies concerning predictive value of CRI I among patients with MI.

Jung et al. [21], studied patients who underwent PCI and achieved a target level of LDL-C (<1.8 mmol/l) during a follow-up period of 1–3 yrs, and assessed whether CRI I or a decrease in CRI I predicted MACE. They found no significant difference in MACE survival rates between the tertiles of CRI I or tertiles of decreases in CRI I. Moreover, the highest tertile of CRI I showed no prognostic value for the incidence of MACE.

A study, by Tian et al. [22] of patients with coronary heart disease with >50% stenosis in at least one of the major coronary segments and who had undergone PCI also revealed poor clinical value of CRI I. There were no significant associations between quartiles of CRI I and MACE, with and without adjustment for confounders (age, sex, BMI, diabetes, hypertension, smoking, alcohol consumption). Compared to the current study, patients in that study did not have AMI and, moreover, the study population was younger, with fewer individuals diagnosed with diabetes, hypertension, and CAD prior to admission. Those findings did, however, correspond with our results.

In addition, a study by Yu et al. [23] regarding the predictive value of CRI I among patients with type 2 diabetes showed that a CRI I value above 2.8 was a predictor of hospitalization and re-hospitalization due to cardiovascular disease. In contrast, in our study population, median value of CRI I was above 2.8 in both groups of patients (with and without incidence of MACE). We should emphasize that value proposed by Yu et al. is very low since other studies suggest that the target value of CRI I for patients with diabetes should be below 4.0 [24].

The predictive value of CRI II has been evaluated more extensively than has CRI I. Zhong et al. [25] assessed the predictive value of CRI II in patients with AMI after PCI during 1-year follow-up. Patients enrolled in the study were divided into two groups according to the median value of CRI II. MACE was defined as a composite of cardiovascular death, nonfatal MI, target lesion revascularisation, and stent thrombosis. Zhong et al. showed no statistical difference in CRI II for 1-year cardiovascular death and MI, whereas patients in the high CRI II group were more likely to have target lesion revascularisation, stent thrombosis, or MACE. Furthermore, age, diabetes and CRI II were independent predictors of MACE during the 1-year follow-up. In contrast, our study found a difference in median CRI II among patients with and without incidence of MACE, however patients with MACE had lower values. Moreover, CRI II was a negative predictor of MACE, but only in univariate regression analysis for the whole study population and for patients without diabetes. CRI II did not show significance as an independent predictor of MACE in any analysis. In our study, only CAD diagnosed prior to admission, along with diabetes, were independent

predictors of those events. Furthermore, we demonstrated no prognostic value of CRI II for all-cause 1-year mortality. Zhong et al. [25] provided a table with the number of patients with 1, 2 and 3 – vessel disease in the groups with low and high CRI II. Data in their table showed no statistical difference between those groups in the number of atherosclerotic vessels. However, in that study, no correlation analysis was provided, so we can assume that, if correlation analysis had been performed, it would have demonstrated no statistically significant correlation.

A study by Li et al. [26] of young male patients admitted with AMI, found that CRI II was a strong predictor of MACE. Moreover, patients with more severe, multivessel CAD had higher values of CRI II. Our study results are opposite to those of Li et al. However, a simple comparison is not possible, since patients in that study were younger, and the exclusion criteria were a history of prior MI, a history of PCI, and lipid-lowering drug therapy. The cut-off value for a high level of CRI II was 3.36 which, in our opinion, is relatively high.

Endo et al. [27] also examined the predictive value of CRI II, but their study was performed among patients with a previous history of PCI, and who had developed CAD after a stabilisation period of 6–12 mos. That research found that CRI II was an independent contributor to late target lesion revascularisation and new lesion revascularisation, particularly in patients with an LDL-C concentration >2.59 mmol/l. In our study, we did not perform a separate analysis for each component of MACE, however the majority of those events were MI, UA, and in-stent restenosis. We demonstrated no predictive value of CRI II among patients previously diagnosed with CAD.

TG/HDL-C has been often assessed as a marker of insulin resistance, however few studies among patients with AMI have been performed. Wan et al. [28] assessed the predictive value of TG/HDL-C among patients with STEMI who underwent PCI in 30-month follow-up. That study revealed that TG/HDL-C was an independent predictor of MACE in female patients but not in males. Moreover, in a study by Chen et al. [29], also performed among patients with STEMI, individuals with higher values of TG/HDL-C had superior 30-day and 1-year clinical outcomes than patients with low values. In that study, poor outcomes were associated with incidence of diabetes but not with a high value of TG/HDL-C. Chen et al. determined that TG/HDL-C greater than 3.5 in men and 2.5 in women was high. Our results, even though performed among patients with NSTEMI, partially correspond with those of Chen et al. In our analysis, TG/HDL-C did not show significance; however, the presence of diabetes was an independent predictor of MACE in the general population and in patients with the first manifestation of CAD.

The correlation between CRI I, II, and TG/HDL-C and CAD severity has not been widely investigated. Yang et al. [30] showed significance for the correlation between CAD severity and the values of CRI I and II. On the other hand, Song et al. [31] found no significant difference in mean CRI I and TG/HDL-C among patients divided into tertiles according to the Gensini score. There was, however, a difference in mean CRI II. Additionally, CRI I and II were significant predictors of the highest tertile of the Gensini score, but, after adjustments for confounders, both indices were statistically insignificant in multivariable models. Also, TG/HDL-C was insignificant in univariate analysis. Those authors suggested that another parameter assessed in the study, apoB100/apoA1, might be used as a predictor of the severity of CAD, but no recommendation for the use of CRI I and II was given. Our study found no correlation for CAD severity with CRI II or TG/HDL-C. There was, however, a correlation between CAD and CRI I, but it was very weak with borderline significance.

Study limitations

This study has several limitations:

- 1) a relatively short follow-up period;
- 2) insufficient information concerning patient compliance with prescribed therapy;
- 3) shortage of information concerning cause of death.

Finally, no values of the analysed lipid parameters were obtained during the follow-up period.

Conclusions

Even though this study showed some statistically significant dependences between CRI I, CRI II, and the incidence of MACE in different subgroups of patients, we believe that CRI I and CRI II should not be used in everyday clinical practice, since their predictive value appears to be both weak and negative, and none proved to be an independent predictor of MACE. Moreover, correlation between CRI I and CRI II and severity of CAD was either insignificant or very weak. In addition, our study showed that TG/HDL-C should not be considered in patients with NSTEMI. Furthermore, neither CRI I, CRI II or TG/HDL-C was a predictor of all-cause mortality. We believe that our findings do not justify the use of these indices. However, additional, larger studies should be performed to further evaluate these parameters.

Funding

The study was supported by a grant from the Jagiellonian University Medical College (N41/DBS/000712 to EK).

No conflict of interest is reported.

The article was received on 10/02/2022

Application: Supplementary Tables

Application 1. Demographic and clinical characteristics of patients with and without incidence of MACE during 1-year follow-up

Variables	Patients with incidence of MACE during 1-year follow-up (n=143)	Patients with no incidence of MACE during 1-year follow-up (n=1159)	p-value
Male gender	98 (69)	774 (66.8)	0.59
Age, years*	73 (64-80)	70 (62-79)	0.02
BMI, kg/m ^{2a}	26.5 (24-30.1)	27.3 (24.4-30.1)	0.3
CAD diagnosed prior to admission	91 (64)	527 (45.5)	<0.01
LVEF, %*	50 (40-55)	48 (35-60)	0.58
Hypertension	131 (92.2)	1045 (90.1)	0.4
Diabetes	79 (55.6)	469 (40.5)	<0.01
Genzini score	62 (27-113)	54 (27-96)	0.18
eGFR, ml/min/1.73 m ^{2b}	52.5 (40.3-64)	55.6 (45-65.9)	0.07
CRI I	3.42 (2.68-4.23)	3.68 (2.9-4.61)	0.02
CRI II	1.97 (1.4-2.75)	2.32 (1.6-3.12)	<0.01
TG/HDL-C ratio	1.06 (0.7-1.74)	1.11 (0.76-1.66)	0.3
LDL-C, mmol/l*	2.29 (1.62-3.17)	2.61 (1.98-3.5)	<0.01
HDL-C, mmol/l*	1.12 (0.88-1.42)	1.16 (0.97-1.4)	0.45
Non-HDL-C, mmol/l*	2.6 (2-3.62)	3 (2.35-3.94)	<0.01
TC, mmol/l*	3.98 (3.15-4.9)	4.23 (3.55-5.15)	<0.01
TG, mmol/l*	1.18 (0.93-1.65)	1.28 (0.98-1.72)	0.06
Lipid-lowering therapy prior to admission	114 (80.3)	998 (86.1)	0.06
All-cause mortality	12 (8.5)	162 (14)	0.07

Data are number (percentage) or median (interquartile range). p<0.05 was considered significant. BMI, body mass index; CAD, coronary artery disease; CRI, Castelli Risk Index; LVEF, left ventricular ejection fraction; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; MACE, Major Adverse Cardiovascular Events; non-HDL-C, non-high-density lipoprotein cholesterol; TC, total cholesterol; TG, triglyceride.

REFERENCES

- Puymirat E, Simon T, Cayla G, Cottin Y, Elbaz M, Costa P et al. Acute Myocardial Infarction: Changes in Patient Characteristics, Management, and 6-Month Outcomes Over a Period of 20 Years in the FAST-MI Program (French Registry of Acute ST-Elevation or Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) 1995 to 2015. *Circulation*. 2017;136(20):1908-19. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030798
- Olamoyegun M, Oluoyombo R, Asaolu S. Evaluation of dyslipidemia, lipid ratios, and atherogenic index as cardiovascular risk factors among semi-urban dwellers in Nigeria. *Annals of African Medicine*. 2016;15(4):194-9. DOI: 10.4103/1596-3519.194280
- Bhardwaj S, Bhattacharjee J, Bhatnagar MK, Tyagi S. Atherogenic index of plasma, Castelli risk index and atherogenic coefficient- new parameters in assessing cardiovascular risk. *International Journal of Pharmacy and Biological Sciences*. 2013;3(3):359-64. [Av. at: https://ijpbs.com/ijpbsadmin/upload/ijpbs_526938e855804.pdf]
- Chen Z, Chen G, Qin H, Cai Z, Huang J, Chen H et al. Higher triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio increases cardiovascular risk: 10-year prospective study in a cohort of Chinese adults. *Journal of Diabetes Investigation*. 2020;11(2):475-81. DOI: 10.1111/jdi.13118
- Genzini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *The American Journal of Cardiology*. 1983;51(3):606. DOI: 10.1016/S0002-9149(83)80105-2
- Castelli WP, Abbott RD, McNamara PM. Summary estimates of cholesterol used to predict coronary heart disease. *Circulation*. 1983;67(4):730-4. DOI: 10.1161/01.CIR.67.4.730
- Gaziano JM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, Breslow JL, Buring JE. Fasting Triglycerides, High-Density Lipoprotein, and Risk of Myocardial Infarction. *Circulation*. 1997;96(8):2520-5. DOI: 10.1161/01.CIR.96.8.2520
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *European Heart Journal*. 2019;40(3):237-69. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy462
- Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European Heart Journal*. 2013;34(39):3035-87. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz108
- Wilson PW, Garrison RJ, Castelli WP, Feinleib M, McNamara PM, Kannel WB. Prevalence of coronary heart disease in the framingham offspring study: Role of lipoprotein cholesterol. *The American Journal of Cardiology*. 1980;46(4):649-54. DOI: 10.1016/0002-9149(80)90516-0
- Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *European Heart Journal*. 2017;38(32):2459-72. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx144
- Nordstgaard BG. Triglyceride-Rich Lipoproteins and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: New Insights From Epidemiology, Genetics, and Biology. *Circulation Research*. 2016;118(4):547-63. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306249
- Tabas I, Williams KJ, Borén J. Subendothelial Lipoprotein Retention as the Initiating Process in Atherosclerosis: Update and Therapeutic Implications. *Circulation*. 2007;116(16):1832-44. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.676890
- Goldstein JL, Brown MS. A Century of Cholesterol and Coronaries: From Plaques to Genes to Statins. *Cell*. 2015;161(1):161-72. DOI: 10.1016/j.cell.2015.01.036
- Calving S, Johansson S-E, Wolff M, Sundquist J, Sundquist K. The ratio of total cholesterol to high density lipoprotein cholesterol and myocardial infarction in Women's health in the Lund area (WHILA):

- a 17-year follow-up cohort study. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2019;19(1):239. DOI: 10.1186/s12872-019-1228-7
16. Kumator SK, Zaccardi F, Karppi J, Kurl S, Laukkanen JA. Is High Serum LDL/HDL Cholesterol Ratio an Emerging Risk Factor for Sudden Cardiac Death? Findings from the KHD Study. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2017;24(6):600–8. DOI: 10.5551/jat.37184
 17. Ding C, Chen Y, Shi Y, Li M, Hu L, Zhou W et al. Association between nontraditional lipid profiles and peripheral arterial disease in Chinese adults with hypertension. *Lipids in Health and Disease*. 2020;19(1):231. DOI: 10.1186/s12944-020-01407-3
 18. Yang W-S, Li R, Shan Y-Q, Wang X-C, Liu Q-J, Wang H-Y et al. Importance of lipid ratios for predicting intracranial atherosclerotic stenosis. *Lipids in Health and Disease*. 2020;19(1):160. DOI: 10.1186/s12944-020-01336-1
 19. Hajian-Tilaki K, Heidari B, Bakhtiari A. Triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol ratios are predictors of cardiovascular risk in Iranian adults: Evidence from a population-based cross-sectional study. *Caspian Journal of Internal Medicine*. 2020;11(1):53–61. DOI: 10.22088/cjim.11.1.53
 20. Sultani R, Tong DC, Peverelle M, Lee YS, Baradi A, Wilson AM. Elevated Triglycerides to High-Density Lipoprotein Cholesterol (TG/HDL-C) Ratio Predicts Long-Term Mortality in High-Risk Patients. *Heart, Lung and Circulation*. 2020;29(3):414–21. DOI: 10.1016/j.hlc.2019.03.019
 21. Jung HW, Hong S-P, Kim K-S. Comparison of apolipoprotein B/A1 ratio, TC/HDL-C, and lipoprotein (a) for predicting outcomes after PCL. *PLOS ONE*. 2021;16(7):e0254677. DOI: 10.1371/journal.pone.0254677
 22. Tian M, Li R, Shan Z, Wang DW, Jiang J, Cui G. Comparison of Apolipoprotein B/A1 ratio, Framingham risk score and TC/HDL-c for predicting clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Lipids in Health and Disease*. 2019;18(1):202. DOI: 10.1186/s12944-019-1144-y
 23. Yu D, Cai Y, Qin R, Graffy J, Holman D, Zhao Z et al. Total/high density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease (re)hospitalization nadir in type 2 diabetes. *Journal of Lipid Research*. 2018;59(9):1745–50. DOI: 10.1194/jlr.P084269
 24. Braga MFB, Casanova A, Teoh H, Dawson KG, Gerstein HC, Fitchett DH et al. Treatment gaps in the management of cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes in Canada. *Canadian Journal of Cardiology*. 2010;26(6):297–302. DOI: 10.1016/S0828-282X(10)70393-7
 25. Zhong Z, Hou J, Zhang Q, Zhong W, Li B, Li C et al. Assessment of the LDL-C/HDL-C ratio as a predictor of one year clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes after percutaneous coronary intervention and drug-eluting stent implantation. *Lipids in Health and Disease*. 2019;18(1):40. DOI: 10.1186/s12944-019-0979-6
 26. Li Z, Wen S-J, Li Z-Z, Li N, Huang J. Low-density Lipoprotein Cholesterol/High-density Lipoprotein Cholesterol Ratio as Predictor of First Acute Myocardial Infarction and Major Adverse Cardiovascular Event after Intervention in Young Males. *Chinese Medical Journal*. 2018;131(18):2239–41. DOI: 10.4103/0366-6999.240803
 27. Endo A, Yoshida Y, Kageshima K, Sato H, Suga T, Nasu H et al. Contributors to Newly Developed Coronary Artery Disease in Patients with a Previous History of Percutaneous Coronary Intervention beyond the Early Phase of Restenosis. *Internal Medicine*. 2014;53(8):819–28. DOI: 10.2169/internalmedicine.53.1438
 28. Wan G, Xia W, Ji L, Qin H, Zhang Y. Triglyceride to high density lipoprotein cholesterol ratio may serve as a useful predictor of major adverse coronary event in female revascularized ST-elevation myocardial infarction. *Clinica Chimica Acta*. 2018;485:166–72. DOI: 10.1016/j.cca.2018.06.049
 29. Chen H-C, Lee W-C, Fang H-Y, Fang C-Y, Chen C-J, Yang C-H et al. Impact of high triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio (insulin resistance) in ST-segment elevation myocardial infarction. *Medicine*. 2020;99(43):e22848. DOI: 10.1097/MD.00000000000022848
 30. Yang D, Liu X, Xiang M. The Correlation between Lipide Ratio and Degree of Coronary Artery Stenosis: High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention. 2011;18(2):53–6. DOI: 10.2165/11593480-000000000-00000
 31. Song Y, Yang Y, Zhang J, Wang Y, He W, Zhang X et al. The apoB100/apoA1 ratio is independently associated with the severity of coronary angiography. *Lipids in Health and Disease*. 2015;14(1):150. DOI: 10.1186/s12944-015-0155-6

CLINICAL STUDY

Prognostic significance of atherogenic index of plasma, atherogenic coefficient and lipoprotein combined index among elderly patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction in 1-year follow-up

Dominika DRWILA¹, Paweł ROSTOFF^{1,2}, Jadwiga NESSLER^{1,2}, Ewa KONDURACKA^{1,2}

Department of Coronary Disease and Heart Failure, John Paul II Hospital, Kraków, Poland
 dominika.drwila@gmail.com

ABSTRACT

OBJECTIVES: Coronary artery disease (CAD) remains a leading cause of death in elderly patients. Recently, novel lipoproteins- Atherogenic Index of Plasma (AIP), Atherogenic Coefficient (AC) and Lipoprotein Combine Index (LCI) have been suggested as CAD risk factors; their clinical usefulness, however, remains unknown. The aim of the study was to assess the predictive value of AIP, AC and LCI concerning incidence of major adverse cardiovascular events (MACE) and all-cause mortality in 1-year follow-up.

METHODS: For the study, 1,083 patients, aged 60 or older, with NSTEMI were enrolled and divided into two groups: young-old and old-old.

RESULTS: MACE occurred in 11.8 % of the patients; LCI showed a borderline significance, but only in univariate analysis. Analysis in groups revealed ambiguous results. None of the examined indices was a predictor of MACE in the young-old group whereas all three of them were significant, but negative predictors in the old-old group. Finally, all-cause mortality at follow-up was 14.9 %. AC predicted 1-year mortality in the whole study population (OR = 1.1 (95% CI: 1–1.2; p = 0.02), but was insignificant in the multivariable model. Additionally, it was an independent predictor in the old-old group, but with borderline significance (OR = 1.14 (95% CI: 1–1.3, p = 0.038).

CONCLUSIONS: AIP, AC and LCI should not be used as predictors of MACE and 1-year mortality among elderly patients with NSTEMI (Tab. 5, Ref. 23). Text in PDF www.ehpa.sk

KEY WORDS: AIP, AC, LCI, NSTEMI, MACE, all-cause mortality.

Introduction

Population aging is a global phenomenon that affects health-care systems throughout the world. According to Eurostat data, in 2017, the percentage of people aged 60 years and older was 25.6 % of the European Union population and 23.5 % for Poland (1). Moreover, this percentage is continuously increasing (1).

Cardiovascular disease remains the leading cause of death, especially among older individuals. Prevention of acute myo-

cardial infarction (AMI), including NSTEMI, is one of the main goals of modern cardiology. Therefore, much effort is put into eliminating cardiovascular risk factors, both in primary and secondary prevention.

In recent years, several novel indicators have been proposed as non-traditional cardiovascular risk factors, however their significance and usefulness remains unknown (2–5).

The aim of this study was to evaluate the prognostic significance of the Atherogenic Index of Plasma (AIP), Atherogenic Coefficient (AC) and Lipoprotein Combine Index (LCI) among patients aged 60 years and older, who were admitted to our department due to NSTEMI. We assessed the prognostic value of these indices for the occurrence of Major Adverse Cardiovascular Events (MACE) and all-cause mortality in 1-year follow-up.

Methods

A retrospective, cross-sectional and observational study was conducted among 1,100 patients admitted to our department between 2018 and 2020 with NSTEMI. The patients, who met the inclusion criteria were consecutively recruited for the study.

¹Department of Coronary Disease and Heart Failure, John Paul II Hospital, Kraków, Poland, and ²Jagiellonian University Medical College, Department of Coronary Disease and Heart Failure, John Paul II Hospital, Kraków, Poland

Address for correspondence: Dominika DRWILA, MD, Department of Coronary Disease and Heart Failure, John Paul II Hospital, ul. Piłsudskiego 80, 31-202 Kraków, Poland.
 Phone/fax: +48.12.6142218

Acknowledgements: The study was supported by a grant from Jagiellonian University Medical College (N41/DBS/000098; to EK).

Inclusion criteria were diagnosis of NSTEMI, coronary angiography performed on admission with the presence of hemodynamically relevant atherosclerosis and age of at least 60 years on the day of admission.

In turn, the study exclusion criteria were diagnosis of STEMI, unstable angina (UA), AMI with non-obstructive coronary artery disease (CAD) (i.e. with MINOCA), cardiogenic shock on admission, the necessity of hemodialysis before or during hospitalization and age under 60 years on the day of admission.

After coronary angiography, PCI with stent implantation or coronary artery bypass grafting was performed if there were indications for these procedures. The severity of CAD in each patient was assessed by two experienced invasive cardiologists using the Gensini score system (6). In addition, laboratory tests and echocardiography were undertaken. Finally, data on MACE and all-cause mortality were obtained from hospital records and through interviews (telephone consultations or visits to our outpatient clinic) with the patients or their families one year after NSTEMI.

Written informed consent was obtained from each study participant. The study protocol was approved by the Jagiellonian University Medical College Ethics Committee (KBET: 1072.6120.189.2020 to EK).

Laboratory measurements

Fasting blood samples were collected within 24-hours of admission. Concentrations of lipoproteins: TC, HDL-C, LDL-C and TG were measured by the direct enzymatic colorimetric method, using commercial in vitro diagnostic devices (cobas c, Roche, Switzerland) whereas non-HDL-C was calculated manually (Non-HDL-C=TC-HDL-C). AIP, AC and LCI were also calculated manually using the following formulas: $AIP = \text{Log}_{10}(TG/HDL-C)$; $AC = \text{Non-HDL-C}/HDL-C$; $LCI = TC * TG * LDL-C / HDL-C$ (3, 7).

Definitions

Old age was defined in accordance with the World Health Organization (WHO) definition (8). MACE was a composite of AMI, in-stent restenosis, UA, stroke or transient ischemic attack and hospitalization due to heart failure. AMI was defined in accordance with the European Society of Cardiology guidelines - the Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (9). CAD diagnosed prior to admission was a documented coronary artery stenosis revealed by coronary angiography or coronary computed tomography angiography performed at any time before this particular hospitalization. Blood pressure of 140/90 mmHg or higher, on at least two separate measurements, or use of antihypertensive drugs were defined as hypertension. Finally, use of hypoglycemic drugs or diabetes diagnosed prior to admission were classified as diabetes (10).

Statistical analysis

All the calculations were made using the STATISTICA 13.3 software package (TIBCO Software Inc., Palo Alto, CA, USA). A two-sided p-value <0.05 was considered to be statistically significant. Categorical variables were expressed as numbers and percentages and compared by the Fisher exact test for 2x2 tables or by Pearson's χ^2 test for other tables. Continuous variables were expressed as medians with the first and third quartiles. Normality was assessed by the Shapiro-Wilk test. Non-normally distributed continuous variables were evaluated with the Mann-Whitney and Kruskal-Wallis tests. Stepwise logistic regression analysis was performed for determining the independent predictors of MACE and all-cause mortality. The final multivariable model included variables that were significant predictors in univariate analysis. Due to the retrospective and observational character of the study, power analysis to estimate the required sample size was not performed.

Results

Patients

For the initial analysis, we enrolled 1,100 patients aged 60 years and older admitted with NSTEMI. A total of seven patients were excluded because of long term hemodialysis treatment. Four patients were excluded due to cardiogenic shock on admission and six people did not agree to participate in the study.

The final study group consisted of 1,083 patients with the median age of 73 years, of whom 63.6% (n = 689) were male. The median body mass index (BMI) was 27 kg/m². The majority of the patients (92.2%) suffered from hypertension while 48.5% (n

Tab. 1. Characteristics of the study population.

Variables	Young-old (n=585)	Old-old (n=498)	p
Male gender, n (%)	416 (71.1)	273 (54.8)	<0.01
BMI, kg·m ² *	27.7 (25.2-30.8)	26 (23.4-29)	<0.01
CAD diagnosed prior to admission, n (%)	278 (47.5)	247 (49.6)	0.5
LVEF, %*	55 (45-60)	45 (39-55)	0.03
Hypertension, n (%)	539 (92.1)	460 (92.4)	0.9
Diabetes, n (%)	244 (41.7)	242 (48.6)	0.02
Gensini score	56 (26-96)	64 (32-108)	0.06
eGFR, ml·min ⁻¹ ·73 m ² *	56.3 (46.2-65.8)	50.3 (39.4-60.6)	<0.01
AIP*	0.08 (-0.08 - 0.25)	-0.02 (-0.17 - 0.1)	<0.01
AC*	2.73 (1.95-3.67)	2.3 (1.6-3)	<0.01
LCI*	13.9 (7.3-24.5)	8.7 (4.6-15)	<0.01
LDL-C, mmol/l*	2.66 (2-3.5)	2.3 (1.7-3)	<0.01
HDL-C, mmol/l*	1.15 (0.96-1.4)	1.2 (1-1.45)	<0.01
Non-HDL-C, mmol/l*	3 (2.4-3.96)	2.7 (2.1-3.5)	<0.01
TC, mmol/l*	4.3 (3.6-5.15)	4 (3.3-4.7)	<0.01
TG, mmol/l*	1.34 (1-1.85)	1.12 (0.87-1.44)	<0.01
Lipid-lowering therapy prior to admission, n (%)	515 (88)	404 (81)	<0.01
Incidence of MACE, n (%)	61 (10.4)	67 (13.4)	0.12
1-year mortality, n (%)	45 (7.7)	117 (23.5)	<0.01
In-hospital mortality, n (%)	5 (2.4)	10 (5.3)	0.12

*Data are shown as median (interquartile range) unless otherwise indicated. p < 0.05 was considered significant. AC - Atherogenic Coefficient, AIP - Atherogenic Index of Plasma, BMI - body mass index, CAD - coronary artery disease, eGFR - estimated glomerular filtration rate, HDL-C - high-density lipoprotein cholesterol, LCI - Lipoprotein Combine Index, LDL-C - low-density lipoprotein cholesterol, LVEF - left ventricular ejection fraction, MACE - Major Adverse Cardiovascular Events, non-HDL-C - non-high-density lipoprotein cholesterol, TC - total cholesterol, TG - triacylglycerol

Tab. 2. Demographic and clinical characteristics of patients with and with no incidence of MACE in 1-year follow-up.

Variables	Patients with incidence of MACE in 1-year follow-up n=128	Patients with no incidence of MACE in 1-year follow-up n=955	P
Male gender, n (%)	86 (67.2)	603 (63.2)	0.4
Age, years*	75 (66.5–81)	73 (67–80)	0.4
BMI, kg/m ² *	26.5 (24–29.9)	27.2 (24.2–30)	0.4
CAD diagnosed prior to admission, n (%)	80 (62.5)	445 (46.6)	<0.01
LVEF, %*	50 (40–55)	50 (38–60)	0.8
Hypertension, n (%)	119 (93)	880 (92.2)	0.7
Diabetes, n (%)	72 (56.2)	414 (43.3)	<0.01
Gensini score	64 (27–119.5)	56 (28–100)	0.18
eGFR, ml/min/1.73 m ² *	51.8 (40–63.7)	53.8 (42.9–64.4)	0.4
AIP*	-0.02 (-0.16–0.23)	0.03 (-0.13–0.19)	0.4
AC*	2.27 (1.63–3.16)	2.57 (1.8–3.42)	0.02
LCI*	8.32 (4–17)	11.4 (6–20.3)	<0.01
LDL-C, mmol/l*	2.14 (1.56–3)	2.51 (1.94–3.31)	<0.01
HDL-C, mmol/l*	1.14 (0.88–1.46)	1.17 (0.98–1.4)	0.5
Non-HDL-C, mmol/l*	2.5 (2–3.56)	2.93 (2.3–3.8)	<0.01
TC, mmol/l*	3.83 (3–4.76)	4.17 (3.51–5)	<0.01
TG, mmol/l*	1.17 (0.93–1.53)	1.25 (0.97–1.64)	0.09
Lipid-lowering therapy prior to admission, n (%)	103 (80.5)	816 (85.4)	0.14

* Data are shown as median (interquartile range) unless otherwise indicated. P < 0.05 was considered significant. Abbreviations see Tab. 1.

Tab. 3. Predictors of MACE in 1-year follow-up (univariate regression analysis).

Predictors of MACE in 1-year follow up	OR	95% CI	p
LCI	0.98	0.97–0.99	0.03
Diabetes	1.68	1.16–2.44	<0.01
CAD diagnosed prior to admission	1.9	1.3–2.8	<0.01

OR – odds ratio, others, see Table 1

Tab. 4. Predictors of all-cause mortality in 1-year follow-up (univariate regression analysis).

Predictors of all-cause mortality in 1-year follow up	OR	95% CI	p
AC	1.1	1–1.2	0.02
GFR	0.97	0.96–0.99	<0.01
LVEF ≤ 30 %	6.28	1.8–21.8	<0.01
BMI	0.91	0.87–0.95	<0.01
Age	1.1	1.07–1.12	<0.01

Abbreviations see Tab. 1.

= 525) of the study participants had previously diagnosed CAD and 44.9 % (n = 486) had diabetes.

Initially, we aimed to divide the patients into three groups according to the age categories defined by WHO (8): young-old (age 60–74 years), old-old (age 75–89 years) and oldest-old (age 90 years and older). However, in the oldest-old group there was only one participant with incidence of MACE, thus statistical analysis of the predictors of these events was not possible for that group. Finally, the patients were divided into two groups according to age. The first group consisted of patients aged 60–74 years, referred to as young-old, and the second included patients aged 75 years and older, referred to as old-old. The characteristics of these groups are shown in Table 1.

Analysis of MACE and 1-year mortality

MACE occurred in 11.8 % (n = 128) of the patients; in-hospital mortality rate was 1.4 % (n = 15), whereas 1-year mortality was 14.9 % (n = 162).

The following MACE occurred: 46 cases of AMI, 32 of UA, 14 of hospitalization due to heart failure, seven of stroke or transient ischemic attack and four of in-stent restenosis. Moreover, there were 24 patients, who developed two incidences of MACE in 1-year follow-up (16 cases of AMI and in-stent restenosis, six of UA and in-stent restenosis, one of UA and AMI and one of hospitalization due to heart failure and AMI). In addition, one patient was hospitalized due to heart failure, AMI and in-stent restenosis. Detailed characteristics of the patients with and without MACE are presented in Table 2.

Predictors of MACE

Univariate regression analysis revealed that LCI, diabetes and CAD diagnosed prior to admission were significant predictors of MACE, however LCI showed borderline significance. AIP and AC were insignificant in univariate analysis (p = 0.3, p = 0.08 respectively). Furthermore, only diabetes and CAD diagnosed before admission remained independent predictors in the multivariable model (OR = 1.64 (95% CI: 1.1–2.4, p < 0.01), OR = 1.75 (95% CI: 1.2–2.6, p < 0.01) respectively). LCI was insignificant (p = 0.1). The predictors of MACE are presented in Table 3.

Predictors of 1-year mortality

Predictors of 1-year mortality are shown in Table 4. LCI and AIP did not prove to be significant predictors of such mortality (p = 0.2 and p = 0.9, respectively). AC was a predictor of all-cause mortality but with borderline significance. Neither of the lipid indices assessed in the study was significant in the multivariable model. Only LVEF ≤ 30 % remained an independent predictor of 1-year mortality (OR = 6.5 (95% CI: 1.5–28, p = 0.01)).

Predictors of MACE and 1-year mortality in subpopulations

None of the examined indices showed a statistical significance as a predictor of MACE in the young-old patient group. Only CAD diagnosed prior to hospital admission was a predictor of those events, moreover it remained an independent predictor in the multivariable model (OR = 2.2 (95% CI: 1.3–3.9, p < 0.01)).

Surprisingly, all lipid indices assessed in the study appeared to be significant, but negative predictors of MACE in the old-old subpopulation, however they were not significant as independent predictors. Only diabetes was an independent indicator with OR=1.75 (95% CI: 1.01–3.02, p = 0.04).

AC, AIP and eGFR were predictors of all-cause mortality in the young-old population, however none of them remained an in-

Tab. 5. Predictors of MACE and all-cause mortality in 1-year follow-up in subgroups of patients (univariate regression analysis).

Young-Old Patients				
Predictors of MACE in 1-year follow-up	OR	95% CI	p	
CAD diagnosed prior to admission	2.28	1.3–3.9	<0.01	
Predictors of 1-year mortality				
	OR	95% CI	p	
AC	1.2	1–1.4	0.04	
AIP	3.2	1.1–10.3	0.04	
eGFR	0.97	0.95–0.99	<0.01	
Old-Old patients				
Predictors of MACE in 1-year follow-up	OR	95% CI	p	
AIP	0.32	0.1–0.9	0.04	
AC	0.65	0.5–0.85	0.01	
LCI	0.94	0.91–0.98	0.03	
Diabetes	1.8	1.1–3	0.02	
Predictors of 1-year mortality				
	OR	95% CI	p	
AC	1.1	1–1.3	0.04	
eGFR	0.98	0.97–0.99	0.02	
BMI	0.93	0.87–0.97	<0.01	

Abbreviations see Tab. 1.

dependent indicator. In the old-old group, the AC, eGFR and BMI were predictors of all-cause mortality. Furthermore, all of them appeared to be independent indicators in multivariable analysis, with OR = 1.14 (95% CI: 1–1.3, p = 0.036) for AC, OR = 0.98 (95% CI: 0.97–0.99, p < 0.01) for eGFR and OR = 0.94 (95% CI: 0.89–0.99, p = 0.026) for BMI, respectively.

Predictors of MACE and 1-year mortality in subgroups are shown in Table 5.

Discussion

A proper concentration of basic lipoproteins has a well-established position in both primary and secondary prevention of cardiovascular disease; however the genesis of atherosclerosis is complex and not yet fully examined. In everyday clinical practice, only basic blood plasma lipoproteins are routinely measured, therefore some new, calculated lipid indices have attracted the attention of researchers and have been proposed as potential novel predictors of CAD. It is thought that those indices might represent lipoproteins that are not routinely assessed because of cost and complexity of measurement.

In blood plasma, there are many lipoproteins that reflect atherogenic and antiatherogenic potential of the serum. Non-HDL-C is a surrogate marker of atherogenic apolipoprotein B, which reflects a serum concentration of cholesterol contained in atherogenic lipoproteins, whereas apolipoprotein AI, a major component HDL-C, reflects the antiatherogenic potential of the plasma (11). Therefore AC, a ratio of Non-HDL-C to HDL-C, was introduced as a risk factor for development of cardiovascular disease in various populations (3, 4, 12).

A wide analysis of the available literature revealed no studies concerning the predictive value of AC among the patients with AMI as well as in the patients with chronic coronary syndrome. As we mentioned before, this index was only used as a predictor for the development of atherosclerosis, so our study, performed

among the patients with hemodynamically relevant atherosclerosis, is unique in that field.

AIP was initially introduced by Dobiasova et al (7) as a surrogate marker for an atherogenic lipoprotein: small dense low-density lipoprotein cholesterol. Dobiasova proved that a simple logarithmic transformation of the routinely examined serum lipid concentrations determines lipoprotein particle size, moreover AIP was inversely related to LDL-C diameter (13). This lipid parameter was previously assessed as a strong marker for predicting the risk of CAD (14–16), however none of those studies were performed among elderly patients with NSTEMI.

Ma et al (17), in their study, assessed the predictive value of AIP concerning incidence of MACE among 798 patients with AMI, undergoing PCI and diagnosed with type 2 diabetes mellitus. In contrast to our study, Ma et al. research was performed among a younger population (mean age 61 years versus median age of 73 years in our study), moreover, the mean age of the individuals in the highest quartile of the AIP group was only 58 years, so a simple comparison of those studies is not accurate. Furthermore, the study group was more heterogeneous than ours (included STEMI, NSTEMI and UA) and, additionally, the patients with LVEF < 30% and with prior coronary artery bypass grafting were excluded.

The primary endpoint of the Ma et al. study was a composite of all-cause death, non-fatal AMI, non-fatal ischemic stroke and unplanned repeat revascularization, whereas the secondary endpoint was a composite of cardiovascular death, non-fatal AMI, and non-fatal ischemic stroke. The study showed that the patients with the highest values of AIP had a higher incidence of primary endpoint, however such dependence was insignificant for the secondary endpoint. Moreover, incidence of all-cause death, cardiovascular death, non-fatal ischemic stroke and non-fatal MI did not differ among the AIP quartiles at follow-up. Ma et al performed another analysis – Cox proportional hazards analyses – where they showed that AIP in the highest quartile was a strong and independent predictor of both primary and secondary endpoint at follow-up. In contrast, we revealed no difference in median value of AIP between the patients with and with no incidence of MACE. Furthermore, AIP was an insignificant predictor of MACE for the whole study population, but it showed statistical significance as a predictor of MACE in the old-old group. It was, however, a negative predictor.

The Bendzala et al (18) study involved a similar age group to that which we researched – the patients older than 60 years – where they assessed the predictive value of AIP concerning 10-year all-cause death. AIP was a strong independent positive predictor of all-cause death, however only in women and no dependence was found for men. In our study, AIP was a predictor of all-cause death only in the young-old group; moreover, it was insignificant in multivariable analysis.

Another study concerning the occurrence MACE and AIP values was performed by Zhu et al (19). That research assessed the incidence of a single MACE (in-stent restenosis) in 6–18 months of follow-up after PCI performed because of AMI. In-stent restenosis occurred in 15.1% (n = 199) of the study group and AIP value was higher among the patients with in-stent restenosis. Moreover, this index was an independent positive predictor of these events.

In our study, in-stent restenosis occurred in 27 (1.6%) of the patients; we did not assess dependence for each MACE separately. Furthermore, in our study there was no difference in median AIP among the patients with and without incidence of MACE.

According to Dobiasova (20), AIP values of -0.3 to 0.1 are associated with low cardiovascular risk, 0.1 to 0.24 with medium and those above 0.24 with high risk. In our study, median AIP was below 0.1 in all the subgroups, despite the fact that all the patients had AMI, indicating that their cardiovascular risk should be high at the baseline. Moreover, in old-old patients, this index was a negative predictor of MACE, therefore individuals with lower values of AIP were more likely to suffer these events. We found one study that partially corresponds with our findings. Hartopo et al (21), in their study, assessed the incidence of MACE during hospitalization because of AMI and showed that a low AIP value (< 0.24) was an independent predictor of in-hospital all-cause mortality. In our study, we did not assess MACE during hospitalization, but at 1-year follow-up. However, these findings showed that the use of AIP in clinical practice remains controversial.

There are few studies assessing LCI. This index has proved to be a predictor of the development of CAD (3), moreover, a positive correlation between LCI and CAD was found among kidney transplant recipients (22). LCI was never evaluated among elderly patients with NSTEMI.

We found only one study concerning values of LCI among the patients with AMI. Si et al (23) compared the patients with AMI to those with no hemodynamically relevant stenosis in coronary arteries (no stenosis or stenosis less than 50% of the vessel) and discovered that the patients with AMI were more likely to have higher values of LCI. Moreover, a cut-off point of 16 was proposed as an optimal diagnostic value. Additionally, in that study, $LCI > 16$ was an independent predictor of AMI. In contrast, in our study, the median LCI value was lower than 16 in both young-old and old-old groups and all the patients had AMI. We believe that the LCI value that predicts AMI proposed by Si et al might be too high.

Study limitations

This study has several limitations. Firstly, a relatively short follow-up period. Secondly, no analysis of the values of AIP, AC, LCI and their potential changes during follow-up period was conducted. Furthermore, we evaluated those parameters in a homogeneous group of patients with NSTEMI. Additionally, a thorough analysis, involving the patients with STEMI and UA, should be performed in the future. Finally, this was a single-center study, therefore a multi-regional and multi-ethnic study is needed.

Conclusions

Although our study showed that LCI is a predictor of MACE and AC predicts all-cause 1-year mortality among elderly patients with NSTEMI, we believe that those indices should not be used in everyday clinical practice. Both showed a borderline significance and, moreover, they were not independent predictors. Analysis in subgroups, divided according to participants age, brought even

more ambiguous results. On the one hand, all of the examined indices proved to be negative, but not independent predictors of MACE in the old-old group, but on the other hand AC and AIP appeared to be positive predictors of 1-year mortality in the young-old group. AC was even an independent predictor of 1-year mortality in the old-old group. To conclude, we believe that AC, AIP and LCI should not be used in predicting poor clinical outcomes in the elderly patients with NSTEMI and further, larger studies should be performed to prove the potential clinical usefulness of these indices.

References

1. Eurostat, Population and population change statistics, July 2017.
2. Fernández-Macias JC, Ochoa-Martínez AC, Varela-Silva JA, Pérez-Maldonado IN. Atherogenic Index of Plasma: Novel Predictive Biomarker for Cardiovascular Illnesses. *Arch Med Res* 2019; 50 (5): 285–294.
3. Çelik E, Çera AR, Karadem KB. The Effect of Untraditional Lipid Parameters in the Development of Coronary Artery Disease: Atherogenic Index of Plasma, Atherogenic Coefficient and Lipoprotein Combined Index. *J Saudi Heart Assoc* 2021; 33 (3): 244–250.
4. Gunay S, Sariaydin M, Acay A. New Predictor of Atherosclerosis in Subjects With COPD: Atherogenic Indices. *Respir Care* 2016; 61 (11): 1481–1487.
5. Calapkörür B, Demirci E. Evaluation of urinary Na levels as a risk factor in patients with coronary artery disease. *Bratisl Med J* 2022; 123 (2): 136–139.
6. Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1983; 51 (3): 606.
7. Dobiasová M, Fröhlich J. The plasma parameter log (TG/HDL-C) as an atherogenic index: Correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apoB-lipoprotein-depleted plasma (FER (HDL)). *Clin Biochem* 2001; 7 (34): 583–588.
8. World Health Organization (2011) Definition of an Older or Elderly Person. WHO. <http://www.who.int/healthinfo/survey/ageingdefolder/en/index.html>
9. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS et al. ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J* 2019; 40 (3): 237–269.
10. Rydén L, Grant PJ, Anker SD et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 34: 3035–3087.
11. Hermans MP, Sacks FM, Ahn SA, Rousseau MF. Non-HDL-cholesterol as valid surrogate to apolipoprotein B100 measurement in diabetes: discriminant ratio and unbiased equivalence. *Cardiovasc Diabetol* 2011; 10: 20.
12. Guo J, Wang A, Wang Y et al. Non-traditional Lipid Parameters as Potential Predictors of Asymptomatic Intracranial Arterial Stenosis. *Front Neurol* 2021; 12: 679415.
13. Fröhlich J, Dobiasova M. Fractional esterification rate of cholesterol and triglycerides to HDL-cholesterol are powerful predictors of positive findings on coronary angiography. *Clin Chem* 2003; 49 (11): 1873–1880.

14. Wu TT, Gao Y, Zheng YY, Ma YT, Xie X. Atherogenic index of plasma (AIP): a novel predictive indicator for the coronary artery disease in postmenopausal women. *Lipids Health Dis* 2018; 17 (1): 197.
15. Won KB, Jang MH, Park EJ et al. Atherogenic index of plasma and the risk of advanced subclinical coronary artery disease beyond traditional risk factors: An observational cohort study. *Clin Cardiol* 2020; 43 (12): 1398–1404.
16. Wu J, Zhou Q, Wei Z, Wei J, Cui M. Atherogenic Index of Plasma and Coronary Artery Disease in the Adult Population: A Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med* 2021; 8: 817441.
17. Ma X, Sun Y, Cheng Y et al. Prognostic impact of the atherogenic index of plasma in type 2 diabetes mellitus patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *Lipids Health Dis* 2020; 19 (1): 240.
18. Bendzala M, Sabaka P, Capruda M et al. Atherogenic index of plasma is positively associated with the risk of all-cause death in elderly women: A 10-year follow-up. *Wien Klin Wochenschr* 2017; 129 (21–22): 793–798.
19. Zhu Y, Chen M, Liu K et al. Atherogenic Index of Plasma and the Risk of In-Stent Restenosis in Patients with Acute Coronary Syndrome beyond the Traditional Risk Factors. *J Atheroscler Thromb* 2021. DOI: 10.5551/jat.63136.
20. Dobiášová M. AIP – aterogenni index plazmy jako významný prediktor kardiovaskulárního rizika: od výzkumu do praxe. *Vnitř Lek* 2006; 52 (1): 64–71.
21. Hartopo AB, Arso IA, Setianto BY. Low Plasma Atherogenic Index Associated with Poor Prognosis in Hospitalized Patients with Acute Myocardial Infarction. *Acta Med Indones* 2016; 48 (2): 106–113.
22. Oguntola SO, Hassan MO, Duarte R et al. Atherosclerotic vascular disease and its correlates in stable black South African kidney transplant recipients. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2018; 11: 187–193.
23. Si Y, Liu J, Han C, Wang R, Liu T, Sun L. The correlation of retinol-binding protein-4 and lipoprotein combine index with the prevalence and diagnosis of acute coronary syndrome. *Heart Vessels* 2020; 35 (11): 1494–1501.

Received June 16, 2022.

Accepted August 15, 2022.

XII. PIŚMIENICTWO

1. Park GM, Cho YR, Won KB, et al. Triglyceride glucose index is a useful marker for predicting subclinical coronary artery disease in the absence of traditional risk factors. *Lipids Health Dis.* 2020;19(1):7.
2. Fernández-Macías JC, Ochoa-Martínez AC, Varela-Silva JA, et al. Atherogenic Index of Plasma: Novel Predictive Biomarker for Cardiovascular Illnesses. *Arch Med Res.* 2019;50(5):285-294.
3. Olamoyegun MA, Oluyombo R, Asaolu SO. Evaluation of dyslipidemia, lipid ratios, and atherogenic index as cardiovascular risk factors among semi-urban dwellers in Nigeria. *Ann Afr Med.* 2016;15(4):194-199.
4. Albuquerque LDS, Damasceno NRT, Maia FN, et al. Cardiovascular risk estimated in individuals with multiple sclerosis: A case-control study. *Mult Scler Relat Disord.* 2021;54:103133.
5. Tecer D, Sunar I, Ozdemirel AE, et al. Usefulness of atherogenic indices and Ca-LDL level to predict subclinical atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis?. *Adv Rheumatol.* 2019;59(1):49.
6. Alizargar J, Bai CH, Hsieh NC, et al. Use of the triglyceride-glucose index (TyG) in cardiovascular disease patients. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19(1):8.
7. Du T, Yuan G, Zhang M, et al. Clinical usefulness of lipid ratios, visceral adiposity indicators, and the triglycerides and glucose index as risk markers of insulin resistance. *Cardiovasc Diabetol.* 2014; 13: 146.
8. Lim J, Kim J, Koo SH, et al. Comparison of triglyceride glucose index, and related parameters to predict insulin resistance in Korean adults: An analysis of the 2007-2010 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *PLoS One.* 2019; 14(3): e0212963.

9. Chamroonkiadtikun P, Ananchaisarp T, Wanichanon W. The triglyceride-glucose index, a predictor of type 2 diabetes development: A retrospective cohort study. *Prim Care Diabetes*. 2020; 14(2): 161–167.
10. Li S, Guo B, Chen H, et al. The role of the triglyceride (triacylglycerol) glucose index in the development of cardiovascular events: a retrospective cohort analysis. *Sci Rep*. 2019; 9(1): 7320.
11. Castelli WP, Abbott RD, McNamara PM. Summary estimates of cholesterol used to predict coronary heart disease. *Circulation*. 1983;67(4):730–4.
12. Hajian-Tilaki K, Heidari B, Bakhtiari A. Triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol ratios are predictors of cardiovascular risk in Iranian adults: Evidence from a population-based cross-sectional study. *Caspian Journal of Internal Medicine*. 2020;11(1):53–61.
13. Calling S, Johansson S-E, Wolff M, et al. The ratio of total cholesterol to high density lipoprotein cholesterol and myocardial infarction in Women's health in the Lund area (WHILA): a 17-year follow-up cohort study. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2019;19(1):239.
14. Kunutsor SK, Zaccardi F, Karppi J, et al. Is High Serum LDL/HDL Cholesterol Ratio an Emerging Risk Factor for Sudden Cardiac Death? Findings from the KIID Study. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2017;24(6):600–8.
15. Gaziano JM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, et al. Fasting Triglycerides, High-Density Lipoprotein, and Risk of Myocardial Infarction. *Circulation*. 1997;96(8):2520–5.
16. Chen Z, Chen G, Qin H, et al. Higher triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio increases cardiovascular risk: 10-year prospective study in a cohort of Chinese adults. *Journal of Diabetes Investigation*. 2020;11(2):475–81.

17. Sultani R, Tong DC, Peverelle M, et al. Elevated Triglycerides to High-Density Lipoprotein Cholesterol (TG/HDL-C) Ratio Predicts Long-Term Mortality in High-Risk Patients. *Heart, Lung and Circulation*. 2020;29(3):414–21.
18. Frohlich J, Dobiasova M. Fractional esterification rate of cholesterol and triglycerides to HDL-cholesterol are powerful predictors of positive findings on coronary angiography. *Clin Chem*. 2003;49(11):1873-80.
19. Dobiášová M, Frohlich J. The plasma parameter log (TG/HDL-C) as an atherogenic index: Correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apoB-lipoprotein-depleted plasma (FER (HDL)). *Clin Biochem* 2001;7(34):583–588.
20. Dobiášová M. AIP--aterogenní index plazmy jako významný predictor kardiovaskulárního rizika: od výzkumu do praxe [AIP--atherogenic index of plasma as a significant predictor of cardiovascular risk: from research to practice]. *Vnitr Lek*. 2006;52(1):64-71.
21. Wu TT, Gao Y, Zheng YY, et al. Atherogenic index of plasma (AIP): a novel predictive indicator for the coronary artery disease in postmenopausal women. *Lipids Health Dis*. 2018;17(1):197.
22. Won KB, Jang MH, Park EJ, et al. Atherogenic index of plasma and the risk of advanced subclinical coronary artery disease beyond traditional risk factors: An observational cohort study. *Clin Cardiol*. 2020;43(12):1398-1404.
23. Wu J, Zhou Q, Wei Z, et al. Atherogenic Index of Plasma and Coronary Artery Disease in the Adult Population: A Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:817441.
24. Hermans MP, Sacks FM, Ahn SA, et al. Non-HDL-cholesterol as valid surrogate to apolipoprotein B100 measurement in diabetes: discriminant ratio and unbiased equivalence. *Cardiovasc Diabetol*. 2011;10:20.

25. Çelik E, Çora AR, Karadem KB. The Effect of Untraditional Lipid Parameters in the Development of Coronary Artery Disease: Atherogenic Index of Plasma, Atherogenic Coefficient and Lipoprotein Combined Index. *J Saudi Heart Assoc.* 2021;33(3):244-250
26. Gunay S, Sariaydin M, Acay A. New Predictor of Atherosclerosis in Subjects With COPD: Atherogenic Indices. *Respir Care.* 2016;61(11):1481-1487.
27. Guo J, Wang A, Wang Y, et al. Non-traditional Lipid Parameters as Potential Predictors of Asymptomatic Intracranial Arterial Stenosis. *Front Neurol.* 2021;12:679415.
28. Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *The American Journal of Cardiology.* 1983;51(3):606.
29. Luo E, Wang D, Yan G, et al. High triglyceride-glucose index is associated with poor prognosis in patients with acute ST-elevation myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc Diabetol.* 2019; 18(1): 150.
30. Mao Qi, Zhou D, Li Y, et al. The triglyceride-glucose index predicts coronary artery disease severity and cardiovascular outcomes in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Dis Markers.* 2019; 2019: 6891537.
31. Alizargar J, Bai CH, Hsieh NC, et al. Use of the triglyceride-glucose index (TyG) in cardiovascular disease patients. *Cardiovasc Diabetol.* 2020; 19(1): 8.
32. Krawczyk-Ożóg A, Płotek A, Hołda M, et al. Assessment of the implementation level of the guidelines for secondary prevention of cardiovascular disease in everyday clinical practice. *Kardiol Pol.* 2021; 79(4): 434–441.
33. Jung HW, Hong S-P, Kim K-S. Comparison of apolipoprotein B/A1 ratio, TC/HDL-C, and lipoprotein (a) for predicting outcomes after PCI. *PLOS ONE.* 2021;16(7):e0254677.
34. Tian M, Li R, Shan Z, et al. Comparison of Apolipoprotein B/A1 ratio, Framingham risk score and TC/HDL-c for predicting clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Lipids in Health and Disease.* 2019;18(1):202.

35. Zhong Z, Hou J, Zhang Q, et al. Assessment of the LDL-C/HDL-C ratio as a predictor of one year clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes after percutaneous coronary intervention and drug-eluting stent implantation. *Lipids in Health and Disease*. 2019;18(1):40.
36. Li Z, Wen S-J, Li Z-Z, et al. Low-density Lipoprotein Cholesterol/High-density Lipoprotein Cholesterol Ratio as Predictor of First Acute Myocardial Infarction and Major Adverse Cardiovascular Event after Intervention in Young Males. *Chinese Medical Journal*. 2018;131(18):2239–41.
37. Wan G, Xia W, Ji L, et al. Triglyceride to high density lipoprotein cholesterol ratio may serve as a useful predictor of major adverse coronary event in female revascularized ST-elevation myocardial infarction. *Clinica Chimica Acta*. 2018;485:166–72.
38. Chen H-C, Lee W-C, Fang H-Y, et al. Impact of high triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio (insulin resistance) in ST-segment elevation myocardial infarction. *Medicine*. 2020;99(43):e22848.
39. Ma X, Sun Y, Cheng Y, et al. Prognostic impact of the atherogenic index of plasma in type 2 diabetes mellitus patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *Lipids Health Dis* 2020; 19 (1): 240.
40. Zhu Y, Chen M, Liu K et al. Atherogenic Index of Plasma and the Risk of In-Stent Restenosis in Patients with Acute Coronary Syndrome beyond the Traditional Risk Factors. *J Atheroscler Thromb* 2022; 29(8):1226-1235.
41. Bendzala M, Sabaka P, Caprnda M et al. Atherogenic index of plasma is positively associated with the risk of all-cause death in elderly women: A 10-year follow-up. *Wien Klin Wochenschr* 2017; 129 (21–22):793–798

42. Hartopo AB, Arso IA, Setianto BY. Low Plasma Atherogenic Index Associated with Poor Prognosis in Hospitalized Patients with Acute Myocardial Infarction. *Acta Med Indones* 2016; 48 (2): 106–113.
43. Si Y, Liu J, Han C, et al. The correlation of retinol-binding protein-4 and lipoprotein combine index with the prevalence and diagnosis of acute coronary syndrome. *Heart Vessels* 2020; 35 (11):1494–1501.

XIII. OŚWIADCZENIA WSPÓŁAUTORÓW

Kraków, dnia 23.11.2022r.

Dr n. med. Paweł Rostoff
/tytuł zawodowy, imię i nazwisko/

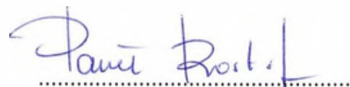
OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „**Prognostic value of the triglyceride-glucose index among non-diabetic patients with acute myocardial infarction at one-year follow-up.**”
oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

udział w analizie oraz interpretacji wyników, krytyczne uwagi do artykułu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez **lek. Dominikę Drwiłę-Stec** jako część rozprawy doktorskiej spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopiśmie naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład **lek. Dominiki Drwiły-Stec** przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.


.....
/podpis współautora/

Kraków, dnia 23.11.2022r.

Prof. dr hab. n. med.
Grzegorz Gajos
/tytuł zawodowy, imię i nazwisko/

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „**Prognostic value of the triglyceride-glucose index among non-diabetic patients with acute myocardial infarction at one-year follow-up.**”
oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

udział w tworzeniu metodyki badania, krytyczne uwagi do artykułu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez **lek. Dominikę Drwiłę-Stec** jako część rozprawy doktorskiej spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład **lek. Dominiki Drwiły-Stec** przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.


.....
/podpis współautora/

Kraków, dnia...23.11.2022

Prof. dr hab. n. med.
Jadwiga Nessler
/tytuł zawodowy, imię i nazwisko/


OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „**Prognostic value of the triglyceride-glucose index among non-diabetic patients with acute myocardial infarction at one-year follow-up.**”
oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

akceptacja finalnej wersji manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez **lek. Dominikę Drwiłę-Stec** jako część rozprawy doktorskiej spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład **lek. Dominiki Drwiły-Stec** przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

.....

/podpis współautora/

Kraków, dnia...23.11.2022

Prof. dr hab. n. med.
Ewa Konduracka
/tytuł zawodowy, imię i nazwisko/

OŚWIADCZENIE

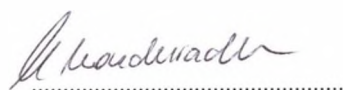
Jako współautor pracy pt. „**Prognostic value of the triglyceride-glucose index among non-diabetic patients with acute myocardial infarction at one-year follow-up.**”

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

udział w tworzeniu koncepcji i metodyki badania, udział w analizie i interpretacji wyników, pisanie artykułu, końcowa akceptacja artykułu do publikacji.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez **lek. Dominikę Drwiłę-Stec** jako część rozprawy doktorskiej spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład **lek. Dominiki Drwiły-Stec** przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.



/podpis współautora/

Kraków, dnia 23.11.2022r.

Dr n. med. Paweł Rostoff
/tytuł zawodowy, imię i nazwisko/

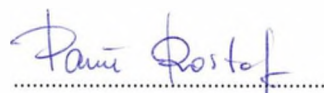
OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „**Prognostic value of non-traditional lipid parameters: Castelli Risk Index I, Castelli Risk Index II, and triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol ratio among patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction during 1-year follow-up.**” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

udział w analizie oraz interpretacji wyników, krytyczne uwagi do artykułu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez **lek. Dominikę Drwiłę-Stec** jako część rozprawy doktorskiej spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład **lek. Dominiki Drwiły-Stec** przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.


.....
/podpis współautora/

Kraków, dnia...23.11.2022

Prof. dr hab. n. med.
Jadwiga Nessler
/tytuł zawodowy, imię i nazwisko/

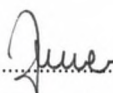
OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „**Prognostic value of non-traditional lipid parameters: Castelli Risk Index I, Castelli Risk Index II, and triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol ratio among patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction during 1-year follow-up.**” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

akceptacja finalnej wersji manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez **lek. Dominikę Drwiłę-Stec** jako część rozprawy doktorskiej spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład **lek. Dominiki Drwiły-Stec** przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.


.....
/podpis współautora/

Kraków, dnia 23.11.2022

Prof. dr hab. n. med.
Ewa Konduracka
/tytuł zawodowy, imię i nazwisko/

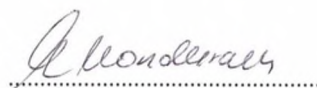
OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „**Prognostic value of non-traditional lipid parameters: Castelli Risk Index I, Castelli Risk Index II, and triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol ratio among patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction during 1-year follow-up.**” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

udział w tworzeniu koncepcji i metodyki badania, udział w analizie i interpretacji wyników, pisanie artykułu, końcowa akceptacja artykułu do publikacji.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez **lek. Dominikę Drwiłę-Stec** jako część rozprawy doktorskiej spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład **lek. Dominiki Drwiły-Stec** przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.



/podpis współautora/

Kraków, dnia 23.11.2022 r.

Dr n. med. Paweł Rostoff
/tytuł zawodowy, imię i nazwisko/

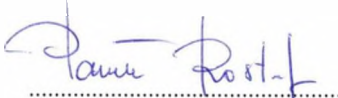
OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „**Prognostic significance of atherogenic index of plasma, atherogenic coefficient and lipoprotein combined index among elderly patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction in 1-year follow-up.**” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

udział w analizie oraz interpretacji wyników, krytyczne uwagi do artykułu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez **lek. Dominikę Drwiłę-Stec** jako część rozprawy doktorskiej spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład **lek. Dominiki Drwiły-Stec** przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.


.....
/podpis współautora/

Kraków, dnia 23.11.2022

Prof. dr hab. n. med.
Jadwiga Nessler
/tytuł zawodowy, imię i nazwisko/

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „**Prognostic significance of atherogenic index of plasma, atherogenic coefficient and lipoprotein combined index among elderly patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction in 1-year follow-up.**” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

akceptacja finalnej wersji manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez **lek. Dominikę Drwiłę-Stec** jako część rozprawy doktorskiej spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład **lek. Dominiki Drwily-Stec** przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

.....
/podpis współautora/

Kraków, dnia 23.11.2022

Prof. dr hab. n. med.
Ewa Konduracka
/tytuł zawodowy, imię i nazwisko/

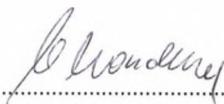
OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „**Prognostic significance of atherogenic index of plasma, atherogenic coefficient and lipoprotein combined index among elderly patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction in 1-year follow-up.**” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

udział w tworzeniu koncepcji i metodyki badania, udział w analizie i interpretacji wyników, pisanie artykułu, końcowa akceptacja artykułu do publikacji.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez **lek. Dominikę Drwiłę-Stec** jako część rozprawy doktorskiej spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład **lek. Dominiki Drwiły-Stec** przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.


.....
/podpis współautora/

XIV. OMÓWIENIE POZOSTAŁYCH OSIĄGNIĘĆ NAUKOWO-BADAWCZYCH

Prace oryginalne indeksowana w PubMed:

1. Wądołek A, **Drwiła D**, Oszejca M, Stochel G, Konduracka E, Brindell M. Blood Plasma's Protective Ability against the Degradation of S-Nitrosoglutathione under the Influence of Air-Pollution-Derived Metal Ions in Patients with Exacerbation of Heart Failure and Coronary Artery Disease. *Int J Mol Sci.* 2021;22(19):10500.
2. Pacholek A, Krotos A, **Drwiła D**, Kalarus Z, Piotrowicz K, Gąsowski J, Tomasik T. Comprehensive geriatric assessment in primary care practices: a multi-centered, cross-sectional study in Krakow, Poland. *Hippokratia.* 2020;24(4):173-181.
3. Nessler K, **Drwiła D**, Kwaśniak J, Kopeć S, Nessler M, Krztoń-Królewiecka A, Windak A. Are students at Krakow universities turning to energy-boosting dietary supplements? *Ann Agric Environ Med.* 2020;27(2):295-300.
4. Średniawa A, **Drwiła D**, Krotos A, Wojtaś D, Kostecka N, Tomasik T. Insomnia and the level of stress among students in Krakow, Poland. *Trends Psychiatry Psychother.* 2019;41(1):60-68.

Współautorstwo rozdziałów w monografiach:

1. **Drwiła D.**, Nessler J. „Zalecenia nefarmakologiczne dla chorego z niewydolnością serca” pod redakcją Jadwigi Nessler i Anny Furman-Niedziejko, *Przewlekła niewydolność serca*, Poznań: Termedia Wydawnictwa Medyczne, 2022, s. 61-74.
2. **Drwiła D.**, Konduracka E., „Pacjentka z niewydolnością serca i chorobą nowotworową - konieczność interdyscyplinarnej opieki”, redakcja naukowa Jadwiga Nessler, Aleksander Siniarski. *Niewydolność serca przez przypadki*, Warszawa: ITEM Publishing Sp. z o.o., 2022, s. 85-93.

Wystąpienia zjazdowe ustne:

1. XXII Ogólnopolska Konferencja Sekcji Echokardiografii Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego – PolEcho 2021. Gdańsk, 10.09-11.09.2021r. **Dominika Drwiła**, Andrzej Gackowski, Karolina Golinska-Grzybała, Paweł Rostoff, Barbara Szłósarczyk, Jarosław Trębacz. Pacjent z wielochorobowością i czynnościową niedomykalnością dwóch zastawek – trudne decyzje, połowiczne sukcesy.