

UDK 616.1-02-074/-078
COBISS.SR-ID 179637513

ULOGA KLINIČKIH I LABORATORIJSKIH PARAMETARA U PROCENI RIZIKA KOD PACIJENATA SA KARDIOVASKULARNIM BOLESTIMA

Marko Marković (1), Jelena Gotić (1), Jovana Radovanović (2)

(1) DOM ZDRAVLJA PIROT, VOJVODE MOMČILA BB, PIROT; (2) FAKULTET MEDICINSKIH NAUKA, UNIVERZITET KRAGUJEVAC, SVETOZARA MARKOVIĆA 69, KRAGUJEVAC

SAŽETAK: Uvod: Kardiovaskularne, ali i metaboličke bolesti predstavljaju značajan izazov u modernom zdravstvu zbog visokog stepena smrtnosti i uticaja na kvalitet života. Precizna procena rizika je ključna za personalizaciju terapije i sprečavanje komplikacija koja uključuje kliničke, inflamatorne i hemostatske faktore rizika. **Cilj studije** bio je istražiti ulogu kliničkih i laboratorijskih parametara u proceni rizika kod pacijenata sa kardiovaskularnim bolestima, sa posebnim fokusom na inflamatorne i hemostatske indekse poput odnosa neutrofili-limfociti (*Neutrophil-Lymphocyte ratio* - NLR), srednjeg volumena trombocita (*Mean Platelet Volume* - MPV) i dijametra eritrocita u odnosu na trombocite (*Red cell distribution width to Platelet Ratio* - RPR). **Ispitanici i metode:** Studija je sprovedena na 311 pacijenata sa kardiovaskularnim bolestima. Korišćene su retrospektivne i prospektivne metode za prikupljanje kliničkih i laboratorijskih podataka, uključujući indeks telesne mase, krvni pritisak i lipidni profil. Statistička analiza obuhvatila je faktorsku analizu i višestruku linearnu regresiju. **Rezultati:** U ovoj studiji utvrđeno je da su klinički i laboratorijski parametri, uključujući LDL holesterol, kao i inflamatorno-hemostatski indeksi srednji volumen trombocita (MPV) kao i odnos dijametara eritrocita u odnosu na trombocite (RPR), značajno povezani sa prisustvom i kombinacijama kardiovaskularnih bolesti. Indeks dijametara eritrocita u odnosu na trombocite je bio najviši kod pacijenata sa hipertenzijom i stentom ($p < 0,001$), što ukazuje na povećanu prokoagulabilnost i inflamatorni status u ovim grupama. Faktorska analiza je izdvojila tri glavna faktora, od kojih je starost-hematološki faktor jedini pokazao statistički značajnu povezanost sa kardiovaskularnim bolestima ($p = 0,008$), potvrdivši njegovu prediktivnu vrednost. **Zaključak:** Na osnovu ovih nalaza može se zaključiti da integracija kliničkih i laboratorijskih pokazatelja, sa posebnim akcentom na inflamatorno-hemostatske indekse i starosno-hematološke varijable, omogućava raniju identifikaciju pacijenata sa visokim rizikom i predstavlja osnovu za razvoj personalizovanih terapijskih strategija.

Ključne reči: klinički parametri, laboratorijski parametri, kardiovaskularne bolesti

UVOD

Kardiovaskularne (KVB), ali i metaboličke bolesti predstavljaju jedan od najznačajnijih izazova modernog zdravstva, sa visokim stepenom smrtnosti i ozbiljnim uticajem na kvalitet života obolelih. Ove bolesti obuhvataju širok spektar stanja, uključujući koronarnu bolest srca (KBS), arterijsku hipertenziju (HTA) i dislipidemiju (DLD), koja često koegzistiraju i međusobno se uslovljavaju [1]. Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije, kardiovaskularne bolesti su vodeći uzrok smrti na globalnom nivou, što dodatno naglašava potrebu za efikasnim strategijama prevencije i lečenja [2]. Kardiometabolički sindrom predstavlja savremenu epidemiju koja može da predvidi ukupnu i kardiovaskularnu smrtnost, incidencu i progresiju koronarne i karotidne ateroskleroze, kao i iznenadnu smrt,

nezavisno od drugih kardiovaskularnih rizika [3]. Nedavno je primećen značajan porast incidencije komorbiditeta između metaboličkih poremećaja i kardiovaskularnih bolesti (KVB), posebno u populacijama sa rizikom za metabolički sindrom ili pre-metabolički sindrom [4]. Osobe sa metaboličkim sindromom (MetS) imaju trostruko veći relativni rizik od srčanog udara ili moždanog udara, dvostruko veći rizik od KVB ili smrti od takvih događaja i petostruko veći rizik od razvoja Diabetes Mellitus tip 2 (DM2) kod oba pola u poređenju sa ljudima koji ga nemaju [5-7]. Istraživanja pokazuju da skoro polovina pacijenata sa koronarnom bolešću srca (KBS) ispunjava kriterijume za metabolički sindrom (MetS) [5,7,8]. Jedna studija je pokazala jasnu povezanost između kumulativne izloženosti metaboličkim poremećajima i infarkta miokarda (IM), kao i značaj upravljanja

metaboličkim poremećajima u prevenciji KVB [9]. Druga studija je otkrila pozitivnu povezanost između kumulativnih metaboličkih opterećenja i rizika od razvoja atrijalne fibrilacije (AF) [10]. Podsticanje aktivnog načina života može poboljšati metaboličke poremećaje kod nekih pacijenata i pomoći u kontroli krvnog pritiska [11]. Pojedinačne komponente MetS i integralno MetS povećavaju rizik od srčane insuficijencije (SI) i ishemijskog moždanog udara [12]. Faktori obrnute uzročnosti nisu mogli biti adekvatno uzeti u obzir u opservacionim studijama, te stoga uzročna veza između metaboličkih poremećaja i različitih KVB ostaje neizvesna [13].

Važnost procene rizika kod pacijenata sa kardiovaskularnim bolestima i metaboličkim poremećajima ogleda se u mogućnosti prepoznavanja visokorizičnih pojedinaca, što omogućava pravovremenu intervenciju i prilagođavanje terapijskih strategija. Stratifikacija rizika koristeći SCORE-2 (Systematic Coronary Risk Evaluation) omogućava procenu 10-godišnjeg rizika od kardiovaskularnih događaja, kao što su infarkt miokarda i moždani udar. Ovaj alat uzima u obzir faktore kao što su starost, pol, krvni pritisak, nivo holesterola, pušenje i prisustvo dijabetesa. U savremenoj medicinskoj praksi, procena rizika korišćenjem SCORE 2 (Systematic Coronary Risk Evaluation) i SCORE2-OP za starije pacijente [14,15] predstavlja esencijalan aspekt u donošenju kliničkih odluka. Ovaj pristup omogućava razvijanje individualizovanih planova terapije i preventive, čime se značajno smanjuje ukupan rizik od ozbiljnih kardiovaskularnih događaja. Korišćenje ovog alata, omogućava preciznije identifikovanje pacijente sa višim rizikom i implementirati odgovarajuće intervencije, što doprinosi unapređenju zdravstvenih ishoda. Kao što je napomenuto, procena rizika kod pacijenata sa kardiovaskularnim, ali i metaboličkim bolestima predstavlja fundamentalnu komponentu modernog pristupa kliničkoj medicini, s obzirom na sveprisutnost ovih stanja i njihov značajan doprinos morbiditetu i mortalitetu širom sveta. Kardiovaskularne bolesti, uključujući ishemijsku srčanu bolest i cerebrovaskularne bolesti, često su u udruženosti sa metaboličkim poremećajima, kao što su dijabetes melitus (DM) i metabolički sindrom (MetS). Ova udruženost se ogleda u zajedničkim patofiziološkim mehanizmima, što dodatno komplikuje dijagnostiku i lečenje. Klinički parametri, uključujući, ali ne

ograničavajući se na, krvni pritisak, lipidni profil, nivo glukoze u krvi, indeks telesne mase (BMI), kao i markere upale, služe kao osnova za stratifikaciju rizika i personalizaciju terapijskih strategija [16]. Analiza ovih međusobno povezanih parametara omogućava identifikaciju pojedinaca sa višestrukim faktorima rizika, koji se često klasifikuju kao veoma visok rizik, što je ključno za sprovođenje preventivnih intervencija. Uloga svakog od ovih kliničkih pokazatelja ne može se preceniti, jer oni ne samo da pomažu u proceni trenutnog zdravstvenog stanja pacijenta, već takođe omogućavaju predikciju budućih kardiovaskularnih događaja. Shodno navedenom, posmatranje kompleksnosti ovih parametara i njihovih međusobnih odnosa može značajno doprineti unapređenju strategija prevencije i lečenja. Starost je najjači nepromenljivi faktor rizika za KVB. Povećanje kardiovaskularnog rizika je kontinuirano i progresivno kod muškaraca ili žena. Međutim, izgleda da se prelazak u kategoriju visokog rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti dešava u određenom uzrastu za svaki pol [17]. Uzimajući u obzir rizik procenjen na preko 20% za 10 godina za kompozitni ishod IM, moždanog udara i smrti iz bilo kog uzroka, prelazak u kategoriju visokog rizika dogodio se sa 48 godina kod muškaraca i 54 godine kod žena. Kada je šira definicija KVB uključivala revaskularizaciju, starosna dob tranzicije pala je na 41 i 48 godina za muškarce i žene, respektivno. Prelazak iz kategorije niskog u umereni rizik dogodio se sa 35 i 45 godina i za muškarce i za žene s obzirom na širu definiciju [17]. U opštoj populaciji, incidencija IM veća je kod muškaraca nego kod žena, sa koeficijentom rizika prilagođenom uzrastu [17]. Studija autora Cai i saradnika koja je uključivala 10 opservacionih studija sa ukupno 166.027 pacijenata sa Diabetes Mellitus tip 1 (DMT1), izveden je zaključak da je među tim pacijentima relativan rizik od mortaliteta bio 5,09, od KBS je 9,38, IM 6,37, AF 1,36, moždanog udara 4,08 što je dalje ukazalo da je relativno povećan rizik kod žena za KBS, KVB, IM i moždani udar povezan sa DMT1 [18]. Dakle, kod žena sa DM tip 1, relativni rizik za fatalni koronarni događaj je 50% veći nego kod muškaraca. Ovaj fenomen može se delimično objasniti manje povoljnim profilom kardiovaskularnog rizika kod žena, koji je povezan sa hipertenzijom (HTA) i hiperlipidemijom. Takođe, važno je razmotriti da li hormonalne promene tokom menopauze

dodatno utiču na povećanje ovog rizika, s obzirom na to da smanjenje nivoa estrogena može negativno uticati na kardiovaskularno zdravlje žena.

HTA je dobro utvrđen faktor rizika za kardiovaskularne bolesti i za smrtnost od moždanog udara. Izolovana sistolna HTA je glavni faktor rizika za KBS u svim uzrastima, i kod muškaraca i kod žena [19,20].

LDL je jedan od najvažnijih reverzibilnih faktora rizika za kardiovaskularni morbiditet i mortalitet.

Podaci o kardiovaskularnom mortalitetu iz pomoćne opservacije MRFIT studije [21], u eri pre statina, pokazali su da je među 342.815 muškaraca srednjih godina u SAD (od kojih je 5,163 imalo DM) koji su praćeni 16 godina, apsolutni prilagođeni rizik od smrti od kardiovaskularnih bolesti, stratifikovan prema nivou LDL holesterola, bio značajno veći kod pacijenata sa DM. Naime, rizik od kardiovaskularnog mortaliteta bio je između 2,83 i 4,46 puta veći kod pacijenata sa DM u poređenju sa onima koji nisu imali DM, što ukazuje na važnost LDL stratifikacije kao ključnog faktora rizika u ovoj populaciji [34]. Stratifikacija LDL holesterola se obično deli u nekoliko kategorija kao optimalno: manje od 100 mg/dL, skoro optimalno: 100-129 mg/dL, granica visoka: 130-159 mg/dL, visoka: 160-189 mg/dL i veoma visoka: 190 mg/dL i više. Pacijenti sa DM često imaju povišene nivoe LDL holesterola, što dodatno povećava rizik od razvoja kardiovaskularnih bolesti. Preporučuje se redovno praćenje i upravljanje nivoima LDL holesterola kod ovih pacijenata kako bi se smanjio rizik od kardiovaskularnih događaja. Podaci o kardiovaskularnom mortalitetu iz pomoćne opservacije MRFIT studije [21], u eri pre statina, pokazali su da je među 342.815 muškaraca srednjih godina u SAD (od kojih je 5.163 imalo DM) koji su praćeni 16 godina, apsolutni prilagođeni rizik od smrti od KVB, stratifikovan prema nivou holesterola, bio nekoliko puta veći kod pacijenata sa DM nego kod pacijenata koji nisu imali DM. Povećanje smrtnosti od KVB je bilo nesrazmerno veće kod pacijenata sa DM, što sugeriše da je holesterol snažan i nezavistan faktor rizika za smrtnost od KVB, koju potencira DM. Međutim, postavlja se pitanje: šta je jači faktor—DM ili LDL holesterol? Iako oba faktora igraju značajnu ulogu, istraživanja sugerišu da DM može imati jači uticaj na kardiovaskularni ishod, posebno kada

se uzmu u obzir dodatni faktori kao što su inflamacija i metabolički poremećaji koji su prisutni kod pacijenata sa DM [35]. Prema istraživanju Zhang i saradnika hronična inflamacija intime krvnih sudova niskog stepena kod pacijenata sa dijabetesom tipa 2 dodatno povećava rizik od kardiovaskularnih bolesti, dok istraživanje Chena i saradnika naglašava da agonisti GLP-1 značajno smanjuju kardiovaskularne događaje u ovoj populaciji, sugerišući da DM ima jači uticaj na kardiovaskularne ishode [35,36]. Uzimajući u obzir smanjenje LDL-a statinima, studija Hodkinsona i saradnika pokazuje da će smanjenje LDL-a za 1 mmol/L sa statinom smanjiti relativni rizik KVB za jednu petinu. Takođe, studija navodi da se linearni fenomen može pojaviti na sličan način na bilo kom nivou početne vrednosti LDL-a, barem do 1,293 mmol/L (što odgovara 50 mg/dL) [22]. Prema pomenutoj studiji kod pacijenata sa DM, statini promovišu proporcionalno smanjenje od 9% mortaliteta od svih uzroka ($p=0,02$) i od 21% incidencije velikih vaskularnih događaja ($p<0,0001$) po svakom mmol/l smanjenja LDL-ac. Osim toga, postoji i značajno smanjenje akutnog IM ($p<0,0001$), koronarne revaskularizacije ($p<0,0001$) i moždanog udara ($p<0,0002$).

Cilj ovog rada je istražiti povezanost između kliničkih i laboratorijskih parametara, sa posebnim naglaskom na inflamatorno-hemostatske indekse, u predviđanju rizika od kardiovaskularnih bolesti. Ovaj rad takođe ima za cilj da identifikuje ključne faktore koji mogu doprineti ranom prepoznavanju pacijenata sa visokim rizikom, kako bi se omogućila pravovremena intervencija i prilagođena terapija.

MATERIJAL I METODE

Ovo istraživanje je realizovano kao kombinovana retrospektivno-prospektivna transversalno-longitudinalna kohortna studija u Domu zdravlja Pirot, u periodu od 1.1.2024. do 1.6.2024. godine. U retrospektivnom delu analizirani su elektronski zdravstveni kartoni pacijenata radi prikupljanja podataka o demografskim karakteristikama, pušačkom statusu, farmakoterapiji u prethodnih šest meseci i laboratorijskim nalazima ne starijim od šest meseci. U prospektivnom delu sistematski su prikupljeni novi podaci o antropometrijskim merama i vrednostima arterijskog pritiska

prilikom svake posete pacijenta. Studija je sprovedena po Helsinškoj deklaraciji, a etičko odobrenje je dobijeno od Etičkog odbora Doma zdravlja Pirot, u Pirotu (poziv na broj: 02-15/EO).

U studiju je uključeno 311 pacijenata starijih od 40 godina, sa prethodno dijagnostikovanim dijabetesom tip 2 i/ili kardiovaskularnim bolestima (koronarna bolest srca, arterijska hipertenzija, angina pectoris, atrijska fibrilacija, ugrađeni stent). Svi pacijenti su imali dijabetes duže od 5 godina, čime se osigurava relevantnost rezultata. Izuzeti su pacijenti sa malignim bolestima, hroničnom bubrežnom insuficijencijom, akutnim infekcijama, trudnice i oni kod kojih je došlo do promene terapije u poslednjih šest meseci. Svi ispitanici su dali pismeni informisani pristanak.

Kontrolna grupa obuhvatila je pacijente sa dijabetesom tip 2 bez dokazanih kliničkih ili instrumentalno potvrđenih kardiovaskularnih događaja ($n=52$), koji su služili kao referentna podgrupa za poređenje sa ostalim kohortama. Za svakog pacijenta koji je ispunio kriterijume uključenja i pristao da učestvuje u istraživanju iz elektronskog zdravstvenog kartona prikupljeni su podaci o uzrastu, polu, pušačkom statusu i vrednostima laboratorijskih parametara koji nisu stariji od 6 meseci: hematološki parametri - ukupan broj leukocita, neutrofila, limfocita, eritrocita i trombocita, Biohemijski parametri - glukoza, glikozilirani hemoglobin A1c (HbA1c), ukupni holesterol, lipoproteini niske gustine (*low-density lipoprotein cholesterol*, LDL-C), lipoproteini visoke gustine (*high-density lipoprotein cholesterol*, HDL-C), trigliceridi, urea i kreatinin, inflamatorni markeri - stepen inflamacije je procenjivan kroz odnos ukupnog broja neutrofila-limfociti (*Neutrophil-Lymphocyte ratio* - NLR), odnos širine distribucije eritrocita i ukupnog broja trombocita (*Red Cell Distribution Width to Platelet Count Ratio* - RPR) kao i odnos srednjeg volumena trombocita i ukupnog broja trombocita (*Mean Platelet Volume to Platelet Ratio* - MPR).

Kontinuirane promenljive testirane su Kolmogorov-Smirnov testom normalnosti. Za upoređivanje više grupa korišćen je Kruskal-Wallis test (neparametrijski test koji ne zahteva normalnost distribucije obzirom na to da je u studiji sprovedena faktorska analiza), uz post-hoc Mann-Whitney U test sa Bonferroni korekcijom. Kategorijalne promenljive poređivane su Chi-kvadrat ili Fisherovim egzaktnim testom, gde je to bilo primenljivo. Za smanjenje dimenzionalnosti sprovedena je faktorska analiza glavnih komponenti (PCA) uz Kaiser-Meyer-Olkin test ($>0,50$) i Bartlettov test sferičnosti ($p<0,05$), Varimax rotaciju i izdvajanje faktora sa sopstvenim vrednostima $>1,0$. Prediktori su procenjeni binarnom logističkom regresijom, a za modelovanje zavisnih indeksa MPR i RPR primenjena je višestruka linearna regresija. Svi testovi su bili dvosmerni, a p -vrednost $<0,05$ smatrana je statistički značajno.

U metodologiji su parametri iz Tabele 1. korišćeni za procenu različitih kombinacija kardiovaskularnih bolesti i metaboličkih poremećaja i analizirani su ključni **demografski** (pol - procenat muškaraca i žena u različitim grupama i starost - prosečna starost pacijenata u svakoj grupi), **klinički** (BMI - indeks telesne mase za svaku grupu, krvni pritisak - sistolički i dijastolički u različitim grupama pacijenata, pušenje - procenat pacijenata koji puše) i **biohemijski parametri** (glukoza i HbA1c - prosečne vrednosti za pacijente sa dijabetesom, hipertenzijom i njihovim kombinacijama, ukupni Holesterol, LDL-C, HDL-C (prosečne vrednosti za različite grupe), trigliceridi - prosečne vrednosti) koji mogu imati značajnu ulogu u stratifikaciji rizika kod pacijenata.

Važno je naglasiti p -vrednosti koje pokazuju statističke razlike između različitih grupa, kao što je označeno sa "p" u poslednjoj koloni. Ove vrednosti su bitne za razumevanje razlika između grupa pacijenata sa različitim metaboličkim poremećajima i kardiovaskularnim bolestima.

REZULTATI

Tabela 1. Osnovni klinički i biohemijski podaci pacijenata sa različitim metaboličkim i KVB kao i njihovim kombinacijama (DM, HTA, DM+HTA, HTA + ugrađen stent, DM + ugrađen stent, DM + angina pectoris/aritmija)

Parametri	DM (n=52)	DM+HTA (n=139)	HTA (n=55)	HTA+stent (n=11)	DM+stent (n=19)	DM+AP/AF (n=29)	P
Pol (m/ž), n(%)	31/21 (59.6/40.4)	64/75 (46.0/54.0)	16/39 (29.1/70.9)	6/5 (54.5/45.5)	15/4 (78.9/21.1)	11/18 (37.9/62.1)	19.7, 0.003
Starost (godine)	58 (46-66)	68 (62-72) ^{aaa}	68 (62-74) ^{aaa}	72 (66-79) ^{aa}	68 (61-73) ^{aa}	68 (64-74) ^{aaa}	<0.001
BMI (kg/m ²)	26.7 (24.0-29.5)	28.6 ^{aa} (26.1-31.9)	27.5 (25.1-31.9)	28.2 (25.7-31.6)	27.8 (25.2-30.8)	29.5 (26.9-32.6)	0.080
Sistolni pritisak (mm Hg)	129 (125-132)	135 (130-140) ^{aaa}	135 (130-145) ^{aa}	130 (130-138)	130 ^{b,c} (120-135)	130 (120-145)	0.001
Dijastolni pritisak (mm Hg)	82 (80-85)	83 (80-86)	84 (78-86)	85 (75-88)	80 (70-85)	80 (75-85)	0.536
Pušenje, ne/da, n (%)	46/6 (18.6/10.3)	110/29 (44.5/50.0)	41/14 (16.6/24.1)	10/1 (4.0/1.7)	16/3 (6.5/5.2)	24/5 (9.7/8.6)	4.9, 0.560
Šećer (mmol/L)	6.6 (5.5-8.8)	6.8 (5.6-8.4)	5.5 ^{aaa,bbb} (4.9-5.7)	4.9 ^{aa,bbb} (4.8-5.3)	6.7 ^{ccc,ddd} (6.4-7.3)	6.4 ^{ccc,ddd} (5.3-8.0)	<0.001
HbA1c (%)	7.1 (6.2-7.9)	6.5 (6.1-7.5)	5.8 ^{aaa,bbb} (5.7-5.9)	6.2 ^c (6.1-6.3)	6.4 ^{ccc} (6.2-8.0)	6.4 ^{cc} (5.9-7.0)	<0.001
Holesterol, ukupni (mmol/L)	5.07 (4.39-5.76)	5.09 (4.28-5.97)	5.72 ^{a,b} (4.92-6.12)	5.39 (4.65-5.97)	4.60 ^c (4.15-5.65)	4.88 ^{cc} (4.36-5.40)	0.047
LDL-C (mmol/L)	2.86 (2.30-3.72)	2.71 (2.15-3.53)	3.55 ^{aa,bbb} (2.88-3.90)	2.48 (2.34-3.31)	2.46 ^{cc} (1.96-2.73)	2.68 ^{cc} (2.03-3.18)	0.001
HDL-C (mmol/L)	1.25 (1.03-1.56)	1.25 (1.06-1.51)	1.42 ^b (1.16-1.66)	1.36 (1.28-1.90)	1.19 (1.05-1.39)	1.33 (1.19-1.68)	0.112
Trigliceridi (mmol/L)	1.54 (1.06-2.38)	1.90 ^a (1.40-2.67)	1.53 ^{bbb} (1.21-1.87)	1.67 (1.15-2.50)	1.65 (1.18-3.33)	1.57 ^{bb} (1.05-2.10)	0.003
RPR indeks	0.051 (0.044-0.060)	0.049 (0.043-0.059)	0.055 ^{bb} (0.048-0.061)	0.062 ^{a,b} (0.046-0.067)	0.059 ^{a,bb} (0.055-0.066)	0.058 ^b (0.049-0.074)	<0.001
MPR indeks	0.038 (0.032-0.048)	0.038 (0.033-0.047)	0.041 (0.036-0.048)	0.045 (0.041-0.047)	0.046 ^{a,bb,c} (0.043-0.052)	0.039 (0.030-0.056)	0.008

Veći procenat žena bio je uočen u grupi pacijenata sa hipertenzijom (HTA) i kombinacijom dijabetesa (DM) i hipertenzije, kao i u grupi sa dijabetesom i anginom pectoris/AF. Najmlađa grupa bila je sa dijagnozom dijabetesa, dok je najstarija grupa pacijenata bila ona sa hipertenzijom i stentom. Pacijenti sa dijabetesom su imali najviše koncentracije glukoze i HbA1c. Pacijenti sa

hipertenzijom su imali najviši ukupni kolesterol, kao i LDL-C.

Trigliceridi su bili najviši u grupi sa kombinacijom DM+HTA, ali je HDL-C bio najniži u grupi pacijenata sa DM sa stentom, iako bez statističke značajnosti. Ista grupa je imala najveći NLR indeks, dok je RPR indeks bio najviši kod pacijenata sa HTA+stentom, a MPR indeks je bio najviši u grupi pacijenata sa DM plus stent.

Tabela 2. Faktorska analiza u grupi pacijenata sa DM i/ili različitim kardiovaskularnim bolestima

Faktori	Parametri ekstrahovani u faktore	Opterećenja (engl. "loadings")	Varijabilnost (%) Total: 45%
Starost-hematološki parametri povezan faktor	Erithrociti Hemoglobin Starost (godine)	0.836 0.784 -0.611	16
Metabolički parametar - bubrežna funkcija povezan faktor	Mokraćna kiselina Trigliceridi Kreatinin	0.720 0.679 0.516	15
Faktor povezan sa krvnim pritiskom	Dijastolni krvni pritisak Sistolni krvni pritisak	0.814 0.801	14

Od svih izmerenih parametara u ovoj studiji primenjena faktorska analiza je proizvela 3 glavna faktora. Prvi faktor pod nazivom „Starost-hematološki parametric povezan faktor“ sastojao se od broja eritrocita, koncentracije hemoglobina i starosti (godine) i ovaj faktor je obuhvatio 16% varijabilnosti. Drugi faktor „Faktor vezan za metaboličko-renalnu funkciju“ se sastoji od mokraćne kiseline, kreatinina i

triglicerida i objašnjava 15% varijabilnosti, dok „Faktor povezan sa krvnim pritiskom“ sa 14% varijabilnosti čini sistolni i dijastolni krvni pritisak. Odnos između faktorskom analizom ekstrahovanih faktora i statusa metaboličke/kardiovaskularne bolesti smo proverili korišćenjem logističke regresione analize.

Tabela 3. Logistička regresiona analiza prediktora izdvojenih u faktorskoj analizi u vidu skorova (kontinuiranih veličina) za DM, KVB ili njihove kombinacije

	Diabetes mellitus (DM)				KVB				DM+KVB			
	Broj											
Faktori	B (SE)	Wald koef.	OR (95% CI)	P	B (SE)	Wald koef.	OR (95% CI)	P	B (SE)	Wald koef.	OR (95% CI)	P
Starost-hematološki parametri povezan faktor	1.015 (0.607)	2.80	2.76 (0.840-9.06)	0.094	-1.18 (0.450)	6.94	0.306 (0.127-0.738)	0.008	0.657 (0.365)	3.23	1.93 (0.942-3.94)	0.072
Metabolički parameter - bubrežna funkcija povezan faktor	-0.490 (0.669)	0.53	0.613 (0.165-2.274)	0.464	-0.464 (0.341)	1.85	0.629 (0.322-1.23)	0.173	0.570 (0.341)	2.80	1.77 (0.908-3.45)	0.094
Faktor povezan sa krvnim pritiskom	-0.312 (0.440)	0.50	0.732 (0.309-1.73)	0.477	-0.012 (0.224)	0.003	0.988 (0.637-1.53)	0.958	0.091 (0.219)	0.173	0.1 (0.713-1.68)	0.677

Indeksi aktivacije trombocita (MPR) i eritrocita (RPR) su bili jedan od bitnih delova ovog istraživanja sa ciljem detekcije povećane prokoagulabilnosti u krvi pacijenata iz rutinskih parametara koji se određuju u okviru kompletne

krvne slike. Distribucija vrednosti ova dva nova parametra prikazane su na slici 1, kao i raspodela neutrofila limfociti indeksa (NLR, engl. *neutrophil lymphocyte ratio*)

Slika 1. Distribucija RPR (A), MPR (B) i NLR (C) vrednosti u grupi pacijenata obolelih od DM i KVB

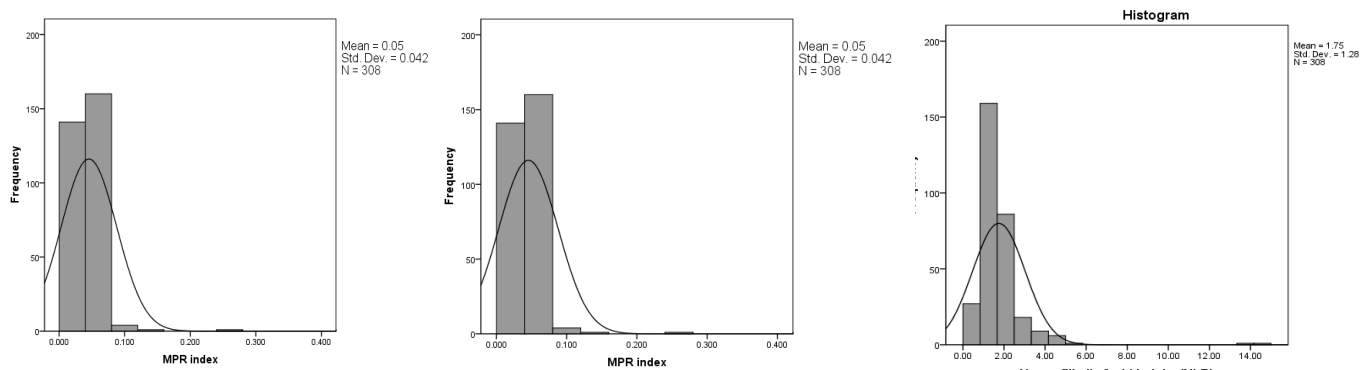


Tabela 4. Multipla linearna regresiona analiza prediktora MPR, RPR i NLR vrednosti

Model za MPR	B (95% CI)	SE	P
Aritmija/AF	0.010 (0.002-0.017)	0.004	0.015
Stent	0.011 (0.002-0.020)	0.004	0.015
BMI (kg/m ²)	-0.001 (-0.001-0.000)	0.000	0.011
Sistolni krvni pritisak (mmHg)	0.000 (0.000-0.000)	0.000	0.064
Kreatinin (μmol/L)	0.000 (0.000-0.000)	0.000	0.002
Model za RPR	B (95% CI)	SE	P
BMI (kg/m ²)	-0.001 (-0.001-0.000)	0.000	0.005
Kreatinine (μmol/L)	0.000 (0.000-0.000)	0.000	0.009
AST (U/L)	0.000 (0.000-0.001)	0.000	0.088
Model za NLR	B (95% CI)	SE	P
Hgb (g/L)	0.015 (0.002-0.028)	0.006	0.027

CI- interval pouzdanosti (engl. confidence interval), SE – standardna greška

Primenjena je multipla linearna regresiona analiza sa ciljem pronalaženja modela značajnih prediktora vrednosti RPR i MPR indeksa. Svi mereni parametri i klinički podaci su uključeni u analizu, a dobijeni rezultati su prikazani u Tabeli 4. MPR vrednost je određena modelom koji se sastoji od prisustva aritmije (atrijalne fibrilacije - AF), indeksa telesne mase (BMI), sistoličkog krvnog pritiska (SBP) i nivoa kreatinina (adjusted $R^2=0,165$). RPR indeks je određen modelom koji se sastoji od prisustva ugrađenog stenta, BMI, koncentracije kreatinina i aspartat aminotransferaze (AST) (adjusted $R^2=0,145$). Iz vrednosti adjusted R^2 možemo da zaključimo da odabrani najbolji model prediktora za MPR određuje varijabilnost od oko 16,5% ovog parametra, dok je vrednost RPR parametra određena najboljim modelom koji objašnjava oko 14,5% varijabilnosti ovog parametra. Vrednost NLR parametra je određena modelom u kome je bio samo jedan parametar: hemoglobin (adjusted $R^2= 0,055$), što znači da ovaj model objašnjava 5,5% varijacije u vrijednosti ovog parametra.

DISKUSIJA

Rezultati ove studije pokazuju da postoje značajne razlike u parametrima kao što su BMI, glukoza, HbA1c, krvni pritisak i lipidi među različitim grupama pacijenata. Ove razlike ukazuju na potrebu za individualizovanim pristupom u proceni i lečenju pacijenata sa kardiovaskularnim bolestima. Uočene varijacije naglašavaju važnost redovnog praćenja ovih ključnih parametara kako bi se pravovremeno identifikovali pacijenti sa povećanim rizikom od komplikacija.

U ovoj studiji učestvovalo je ukupno 311 ispitanika, od kojih je više od polovine ispitanika (59,6%) bilo ženskog pola. Prosečna starost ispitanika bila je 58 godina. Uzorak ispitanika je izabran retrospektivno analizom elektronskih zdravstvenih kartona pacijenata koji su ispunjavali određene kriterijume, a odabir uzorka je izvršen konsektivnim izborom. U prospektivnom delu studije pratili smo kliničke i laboratorijske parametre tokom svake posete pacijenata.

Analiza kliničkih i laboratorijskih parametara kod pacijenata sa KVB i metaboličkim bolestima otkriva ključne biomarkere koji pružaju važne informacije o stanju pacijenata. BMI, glukoza, HbA1c, ukupni holesterol, LDL-C, HDL-C i trigliceridi su od suštinskog značaja za razumijevanje patofiziologije i rizika povezanih sa različitim zdravstvenim stanjima. BMI je pouzdan pokazatelj telesne mase u odnosu na visinu i često je povezan sa rizikom od razvoja kardiovaskularnih i metaboličkih poremećaja [16].

Nivoi glukoze u krvi i HbA1c predstavljaju ključne indikatore za kontrolu DM, kao i indeks gluzne bvarijabilnosti dok ukupni holesterol i njegove frakcije, kao što su LDL-C i HDL-C, procenjuju lipidni status pacijenta [23]. Studija Artha i saradnika takođe je istraživala odnos između lipidnih profila, lipidnih odnosa i kontrole glikemije kod pacijenata s DMT 2. Studija je pokazala da viši nivoi ukupnog holesterola, lipoproteina niske gustine, triglicerida i lipidnih odnosa koreliraju sa lošijom kontrolom glikemije, što je indikativno kroz više nivoe HbA1c [23]. Nasuprot tome, studija Kidwai i saradnika zapaža da su nivoi lipoproteina visoke gustine niži kod pacijenata

sa lošijom kontrolom glikemije [24]. Shodno tome, pomenuta studija indentifikuje ratio LDL-C/HDL-C kao značajan faktor rizika za lošu kontrolu glikemije, pri čemu visok odnos povećava rizik 38 puta. Ipak, važno je napomenuti da, iako je ovaj odnos koristan u teorijskoj proceni, u praksi se često ističe prognostički značaj lipoproteina (Lp(a)), apolipoproteina A (apo A) i apolipoproteina B (apo B), kao i prisustvo malih gustih LDL čestica, koji mogu imati značajniju ulogu u proceni rizika i upravljanju kardiovaskularnim bolestima. Ovi nalazi sugerišu da lipidni profili i odnosi mogu služiti kao prediktivni markeri za kontrolu glikemije, što može pomoći u upravljanju kardiovaskularnim rizikom kod pacijenata s dijabetesom. Takođe, značajno je naglašena važnost praćenja nivoa lipida uz kontrolu glikemije kako bi se smanjili kardiovaskularne komplikacije povezane sa DM.

Povišeni nivoi triglicerida mogu biti indikatori metaboličkog sindroma i povezani su sa povećanim rizikom od KBS [23]. Analizom osnovnih kliničkih i biohemijskih podataka uočili smo da su pacijenti sa DM pokazali značajno veći BMI, nivo glukoze, HbA1c i HDL-C u poređenju sa gornjom granicom referentnih vrednosti, dok je njihov dijastolni pritisak bio znatno niži od te granice. Shodno navedenom, u našoj studiji BMI, glukoza i HbA1c su pokazali značajne varijacije među pacijentima sa DM, HTA i njihovim kombinacijama. Ovi parametri su ključni indikatori metaboličkog zdravlja i njihova kontrola je od suštinskog značaja za smanjenje rizika od komplikacija. Takođe, razlike u nivou sistolnog i dijastolnog pritiska među grupama dodatno osvetljavaju njihov doprinos kardiovaskularnom riziku, posebno kod pacijenata sa HTA i ugrađenim stentom.

U studiji Brittona i saradnika istraživana je korelacija između nivoa hemoglobina A1c (HbA1c), indeksa telesne mase (BMI) i rizika od razvoja hipertenzije (HTA). Cilj studije bio je utvrditi da li postoji prospektivna povezanost između početnih vrednosti HbA1c i incidencije HTA tokom vremena, uzimajući u obzir i ulogu telesne težine. Ova studija je od posebnog značaja, jer povišeni HbA1c može ukazivati na lošu kontrolu šećera u krvi, što je faktor rizika za razvoj hipertenzije, a BMI je poznati pokazatelj telesne mase koji takođe može uticati na kardiovaskularno zdravlje. Zaključci autora su u skladu s nalazima naše studije [26]. Brittonova studija ističe važnost BMI, nivoa glukoze i HbA1c

kao ključnih indikatora metaboličkog zdravlja. Povišeni BMI može ukazivati na prekomernu telesnu težinu ili gojaznost, što su faktori koji mogu povećati rizik od hipertenzije zbog dodatnog opterećenja na srce i krvne sudove. S druge strane, visoki nivoi HbA1c sugerišu na hroničnu hiperglikemiju, koja može dovesti do oštećenja krvnih sudova i upalnih procesa, dodatno povećavajući rizik od kardiovaskularnih problema. Ove tvrdnje potvrđuju i druge publikovane studije [27,28], što dodatno jača našu hipotezu o povezanosti ovih varijabli i rizika od hipertenzije. Naši nalazi su u skladu sa prethodnim istraživanjima koja su pokazala da su povišeni nivoi HbA1c i BMI povezani sa višim rizikom od hipertenzije. Na primer, neka istraživanja su ukazala na to da čak i blago povišeni nivoi HbA1c mogu biti indikativni za povećan rizik od HTA, dok drugi dokazi sugerišu da intervencije usmerene na smanjenje BMI mogu smanjiti incidenciju hipertenzije kod pacijenata sa metaboličkim sindromom. Ovi rezultati ukazuju na to da bi upravljanje težinom i kontrola glikemije mogli biti ključni elementi u prevenciji hipertenzije, što se takođe oslanja na nalaze naše studije. Dodatno, Izraelska studija iz 2021. godine [29] pruža dodatne dokaze o tome da povišeni nivoi HbA1c i BMI značajno doprinose razvoju hipertenzije. Ovi rezultati naglašavaju potrebu za redovnim praćenjem metaboličkih faktora kao što su HbA1c i BMI, posebno kod pacijenata sa povećanim rizikom od kardiovaskularnih bolesti. Uzimajući u obzir sve navedeno, jasno je da su HbA1c i BMI ključni pokazatelji zdravlja koji mogu značajno uticati na rizik od hipertenzije. Rezultati pomenute studije pokazuju da varijabilnost hemoglobina A1c (HbA1c) predstavlja nezavisni faktor rizika za komplikacije povezane sa dijabetesom (DM). U ovoj studiji, otkriveno je da je oko 22% ispitanika imalo visoku varijabilnost HbA1c, što je bilo povezano sa višim indeksom telesne mase (BMI) od 30 ili više. Ova povezanost sugerise da pacijenti sa višim BMI često imaju manje stabilne nivo šećera u krvi, što može povećati rizik od komplikacija poput kardiovaskularnih bolesti i neuropatije. Dodatno, ispitanici sa visokom varijabilnošću HbA1c su imali češće posete klinikama za dijabetes, što može ukazivati na složeniji profil bolesti i potrebu za intenzivnijim nadzorom i lečenjem. Ovi pacijenti su često koristili insulin i ACE inhibitore, a njihova starost, kao i prisustvo ishemijske bolesti srca, takođe su bili značajni faktori.

Povezanost između visoke varijabilnosti HbA1c i mladih godina, kao i visokog BMI, može sugerisati da se rizični faktori za komplikacije često javljaju zajedno, stvarajući složeniji obrazac upravljanja dijabetesom. Ovi nalazi ukazuju na to da varijabilnost HbA1c može poslužiti kao marker složenosti bolesti i načina života pacijenata, naglašavajući važnost praćenja fluktuacija nivoa HbA1c. Ova studija podržava zapažanja naše studije o značaju BMI, glukoze i HbA1c kao ključnih indikatora metaboličkog zdravlja. Takođe, naglašava se njihova uloga u smanjenju rizika od komplikacija kod pacijenata sa dijabetesom i hipertenzijom. U svetlu ovih nalaza, važno je dodatno razmotriti uticaj varijabilnosti HbA1c na kliničku praksu. Praćenje i analiza ovih fluktuacija mogu pomoći lekarima da bolje razumeju dinamiku bolesti kod pacijenata i identifikuju one koji su u većem riziku od razvoja ozbiljnih komplikacija. Implementacija strategija za upravljanje težinom i kontrolu glikemije može biti ključna u prevenciji hipertenzije i drugih kardiovaskularnih problema, čime se dodatno potkrepljuju naši nalazi.

Indeksi kao što su MPR, RPR i NLR pokazali su se korisnim u proceni prokoagulabilnosti i inflamatornog statusa, pružajući važne informacije o zdravstvenom stanju pacijenata. Ovi parametri mogu služiti kao rani indikatori povećanog rizika kod pacijenata sa složenim komorbiditetima, omogućavajući pravovremenu intervenciju i prilagođavanje terapijskih strategija. MPR, odnosno monocitno-plateletni odnos, može ukazivati na promene u imunološkom i koagulacionom sistemu. RPR, odnos retikulocita prema trombocitima, pomaže u proceni regenerativnog kapaciteta koštane srži i koagulacione aktivnosti. NLR, odnos neutrofila prema limfocitima je jednostavan ali efikasan marker inflamacije i stresa. Korišćenjem ovih indeksa, kliničari mogu bolje razumeti i upravljati rizicima kod pacijenata, što može poboljšati ishode lečenja i prilagoditi terapijske planove u skladu sa specifičnim potrebama pacijenta. Dakle, ovi parametri mogu služiti kao rani indikatori povećanog rizika kod pacijenata sa složenim komorbiditetima, omogućavajući pravovremenu intervenciju i prilagođavanje terapijskih strategija. Rezultati naše studije pružaju značajne uvide u ulogu indeksa kao što su MPR, RPR i NLR. Rezultati naše studije pokazuju da su vrednosti MPR indeksa najviše kod pacijenata sa DM i ugrađenim stentom. Ovaj

indeks može biti posebno koristan u proceni rizika od tromboze, jer ukazuje na aktivaciju trombocita, što je često povezano sa povećanom prokoagulabilnošću krvi. U našem istraživanju, prisustvo ugrađenog stenta i faktori poput AF i aritmije su identifikovani kao značajni prediktori vrijednosti MPR, što može ukazivati na veću sklonost ka trombotskim događajima kod ovih pacijenata. Dalje, rezultati pokazuju da je RPR indeks najviši kod pacijenata sa HTA i ugrađenim stentom. Ovaj indeks može ukazivati na promene u hematopoetskom sistemu i može biti koristan u proceni koagulacionog statusa. Rezultati naše studije ukazali su da prisustvo stenta, BMI i koncentracija kreatinina značajno utiču na vrednosti RPR, što je od posebnog značaja za identifikaciju pacijenata sa potencijalno povećanim rizikom od komplikacija povezanih sa koagulacijom.

Iako nije dominantan u našem modelu studije, NLR (odnos neutrofila i limfocita) prepoznat je kao značajan marker inflamacije. Naše istraživanje naglašava da NLR može poslužiti kao koristan alat za ranu identifikaciju pacijenata sa povećanim rizikom od komplikacija. Ova identifikacija omogućava kliničarima da prilagode terapijske strategije i poboljšaju ishode lečenja. Kada se NLR analizira zajedno sa drugim kliničkim i laboratorijskim parametrima, može doprineti preciznijem praćenju i upravljanju pacijentima sa složenim komorbiditetima. U literaturi se takođe ističe značaj drugih inflamatornih markera, kao što je hsCRP (high-sensitivity C-reactive protein), koji se često koristi za procenu inflamatornog stanja i rizika od kardiovaskularnih bolesti. Istraživanja su pokazala da su povišeni nivoi hsCRP povezani sa povećanim rizikom od komplikacija kod pacijenata sa različitim hroničnim stanjima, uključujući dijabetes i hipertenziju [37,38]. U poređenju sa NLR, hsCRP nudi dodatnu prednost u smislu visoke osetljivosti za detekciju blagih inflamatornih stanja. Dok NLR pruža korisne informacije o ravnoteži između neutrofila i limfocita, što može reflektovati opšte imunološko stanje, hsCRP direktno meri nivo inflamacije u organizmu. Ova komplementarnost između NLR i hsCRP može poboljšati naše razumevanje inflamatornih procesa kod pacijenata sa složenim komorbiditetima. U studijama koje istražuju ulogu inflamatornih markera, kao što su NLR i hsCRP, utvrđeno je da ovi indeksi mogu poslužiti kao rani indikatori povećanog rizika kod pacijenata sa složenim

komorbiditetima [38]. Uzimajući u obzir njihovu komplementarnu prirodu, kliničari bi mogli razmotriti korišćenje oba markera u rutinskom praćenju i proceni rizika kod pacijenata, čime bi se omogućila pravovremena intervencija i optimizacija terapijskih pristupa. Na primer, studija autora Thurston i saradnika zaključuje da veće vrednosti NLR često reflektuju povećani inflamatorni odgovor, koji je povezan sa kardiovaskularnim rizicima [30]. Navedena studija, baš kao i naša ukazuju na to da ovi markeri mogu služiti kao rani indikatori rizika kod pacijenata sa složenim komorbiditetima, pružajući važne informacije o zdravstvenom stanju i potencijalnim rizicima od kardiovaskularnih komplikacija. Takođe, Li i saradnici su u studiji koja je objavljena početkom novembra 2024. godine, istakli izuzetan značaj odnosa neutrofila prema limfocitima u proceni rizika od KVB [31]. U ovoj studiji, analizirani su podaci od 2.239 učesnika sa KVB i utvrđeno je da više vrednosti NLR-a koreliraju sa povećanim rizikom od smrtnosti, kako od svih uzroka, tako i specifično od kardiovaskularnih uzroka. Studija je koristila podatke iz Nacionalne ankete o zdravlju i ishrani (NHANES) sprovedene između 1999. i 2018. godine, i pokazala je da je viši NLR nezavisno prediktivan za povećan rizik od smrtnosti, čak i nakon prilagođavanja za različite demografske i kliničke faktore. U studiji je utvrđeno da je svako povećanje neutrofila prema limfocitima (NLR) za jedan poen povezano sa 15% višim rizikom od smrtnosti od svih uzroka (HR: 1.15; 95% CI: 1.11–1.19) kao i 14% višim rizikom od kardiovaskularne smrtnosti (HR: 1.14; 95% CI: 1.08–1.20) u modelu koji je uključivao sve relevantne varijable. U analizi podataka, HR za NLR kao kontinualnu varijablu ukazuje na pozitivnu povezanost sa smrtnosti. Za sve uzroke, HR iznosi 1,15, što znači da svako povećanje NLR za 1 dovodi do 15% povećanja rizika od smrtnosti. Slična jačina korelacije primećena je i za kardiovaskularnu smrtnost. P-vrednosti za sve analize su značajne, sa $p < 0,001$, što ukazuje na vrlo visoku statističku značajnost u vezi između povišenog NLR i rizika od smrtnosti. Analiza pomoću restriktivnog kubnog splina pokazala je da postoji nelinearna veza između NLR i smrtnosti od svih uzroka ($p < 0,05$ za nelinearnost), što ukazuje da povećanje NLR može imati složeniji odnos sa rizikom od smrtnosti, posebno u višim opsezima. Ovi nalazi takođe podržavaju vašu tvrdnju da NLR, kao i drugi inflamatorni indeksi poput MPR i RPR,

mogu služiti kao efikasni indikatori za stratifikaciju rizika i procenu prognoze kod pacijenata sa KVB. Studija naglašava potencijal NLR-a da posluži kao troškovno efikasan marker u kliničkim postavkama.

Faktorska analiza je identifikovala „starost-hematološki faktor“ i „metaboličko-bubrežni faktor“ kao značajne varijable povezane sa rizikom. Ovi faktori objedinjuju varijabilnost među kliničkim i biohemijskim parametrima, pružajući dublje razumevanje složenih interakcija koje doprinose kardiovaskularnom riziku. Posebno, faktor povezan sa krvnim pritiskom pokazao je značajan doprinos ukupnoj proceni rizika, što naglašava potrebu za njegovom kontrolom u kliničkoj praksi. Naša studija je identifikovala „starost-hematološki faktor“ koji uključuje broj eritrocita, koncentraciju hemoglobina i starost. Ovaj faktor obuhvata 16% varijabilnosti i pokazuje kako starosne i hematološke karakteristike mogu biti povezane sa povećanim kardiovaskularnim rizikom. Povezanost starosti sa hematološkim parametrima, kao što je anemija, često je u korelaciji sa povećanim rizikom od kardiovaskularnih bolesti, što našu analizu čini relevantnom za procenu celokupnog zdravstvenog stanja pacijenata. Jedna od relevantnih studija koja se bavi starosnim i hematološkim faktorima u kontekstu kardiovaskularnog rizika je studija Truslowa i saradnika. Naime, ovo istraživanje, baš kao i naše, bavi se upotrebom hematoloških markera, dobijenih iz kompletne krvne slike, u razvoju prediktivnih modela za kardiovaskularne događaje [32]. Pomenuta studija je koristila Cox-ove proporcionalne hazard modele za predikciju ishoda kao što su srčani udar, ishemijski moždani udar, hospitalizacija zbog srčane insuficijencije, revaskularizacija i smrtnost iz svih uzroka i metodologija modeliranja se razlikuje od naše u okviru koje smo koristili specifične statističke modele ili indekse, ali rezultati su pokazali da modeli koji uključuju hematološke indekse pružaju bolje predikcije u poređenju sa modelima koji koriste samo demografske podatke i dijagnostičke kodove. Konkretno, modeli su pokazali najbolju performansu u predviđanju srčane insuficijencije i smrtnosti iz svih uzroka, sa indeksima slaganja u rasponu od 0,60 do 0,80. Shodno navedenom, studija Truslowa i saradnika naglašava potencijal korišćenja hematoloških markera, kao što su broj eritrocita i koncentracija hemoglobina, u

proceni kardiovaskularnog rizika, što podržava naša zapažanja o "starost-hematološkom faktoru".

Faktor krvnog pritiska se sastoji od sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska i obuhvata 14% varijabilnosti. Naša studija ističe važnost ovog faktora u ukupnoj proceni rizika. HTA je poznati faktor rizika za KVB, a kontrola pritiska je ključna za smanjenje rizika od srčanih i moždanih udara. Ovakvi rezultati su u skladu sa do sada publikovanim studijama koje su razmatrale korelaciju između HTA i KVB [28,33]. Diskusija o ovom faktoru naglašava njegovu praktičnu primjenu u kliničkim postavkama, gde je monitoring i upravljanje krvnim pritiskom od suštinskog značaja za prevenciju kardiovaskularnih događaja.

Ograničenja ove studije uključuju retrospektivni dizajn i uzorak ograničen na jednu zdravstvenu ustanovu. Buduća istraživanja bi mogla uključivati longitudinalne studije za praćenje dugoročnih ishoda, kao i ispitivanje dodatnih biomarkera koji bi mogli unaprediti procenu rizika kod sličnih pacijenata.

ZAKLJUČAK

Rezultati ove studije ukazuju da inflamatorno-hemostatski indeksi, poput MPR i RPR, zajedno sa kliničkim faktorima, predstavljaju korisne alate za procenu rizika kod pacijenata sa kardiovaskularnim bolestima. Najveće vrednosti MPR indeksa zabeležene su kod pacijenata sa dijabetesom i ugrađenim stentom, dok je najviši RPR indeks utvrđen kod pacijenata sa hipertenzijom i stentom, što sugerše prisustvo izraženog inflamatornog i prokoagulantnog statusa u ovim podgrupama.

Faktorska analiza je dodatno potvrdila značaj starosno-hematološkog klastera kao jedinog nezavisnog prediktora prisustva kardiovaskularnih bolesti. Ovi nalazi podvlače značaj integracije jednostavnih, rutinski dostupnih hematoloških pokazatelja sa kliničkim podacima u cilju rane identifikacije visokorizičnih pacijenata.

Uvođenje ovih parametara u svakodnevnu kliničku praksu može unaprediti dijagnostiku, omogućiti personalizovanu terapiju i doprineti efikasnijoj primarnoj i sekundarnoj prevenciji kardiovaskularnih bolesti.

LITERATURA:

1. Lim, S., Kim, J. W., & Targher, G. (2021). Links between metabolic syndrome and metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2021; 32(7): 500-514.
2. Roth GA, Mensah GA, Fuster V. The global burden of cardiovascular diseases and risks: a compass for global action. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(25):2980-2981.
3. Sattar, N., Gill, J. M., & Alazawi, W. (2020). Improving prevention strategies for cardiometabolic disease. *Nature Medicine*, 2020; 26(3): 320-325.
4. Silveira Rossi JL, Barbalho SM, Reverete de Araujo R, et al. Metabolic syndrome and cardiovascular diseases: going beyond traditional risk factors. *Diabetes Metab Res Rev*. 2022;38(3):e3502.
5. Stern MP, Williams K, González-Villalpando C, Hunt KJ, Haffner SM. Does the metabolic-syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? *Diabetes Care*. 2004;27(11):2676-2681.
6. Regufe VM, Pinto CM, Perez PM. Metabolic syndrome in type 2 diabetic patients: A review of current evidence. *Porto Biomed J*. 2020;5(6):e101.
7. Gesteiro E, Megía A, Guadalupe-Grau A, et al. Early identification of metabolic syndrome risk: A review of reviews and proposal for defining pre-metabolic syndrome status. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2021;31(9):2557-2574.
8. Delgado-Lista J, Perez-Martinez P, Garcia-Rios A, et al. Coronary Diet intervention with Olive oil and cardiovascular PREvention study (the CORDIOPREV study). *Am Heart J*. 2016;177:42-50.
9. Lee EY, Han K, Kim DH, et al. Exposure-weighted scoring for metabolic syndrome and the risk of myocardial infarction and stroke: a nationwide population-based study. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):153.
10. Ahn HJ, Han KD, Choi EK, et al. Cumulative burden of metabolic syndrome and its components on the risk of atrial fibrillation: a nationwide population-based study. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):20.
11. Saklayen MG. The global epidemic of the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20(2):12.
12. Van Rooy MJ, Pretorius E. Metabolic syndrome, platelet activation and the development of transient ischemic attack or thromboembolic stroke. *Thromb Res*. 2015;135(3):434-42.
13. Iso H, Cui R, Takamoto I, et al. Risk classification for metabolic syndrome and the incidence of cardiovascular disease in Japan with low prevalence of obesity. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(23):e.
14. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *European Heart Journal* 2021;42: 2439-2454. doi:10.1093/eurheartj/ehab309
15. SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. *European Heart Journal*, 2021;42(25):2455-2467. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab312
16. Beltrán-Sánchez H, Harhay MO, Harhay MM, McElligott S. Prevalence and trends of metabolic syndrome in the adult U.S. population, 1999-2010. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(8):697-703.
17. Townsend, N., Kazakiewicz, D., Lucy Wright, F., Timmis, A., Huculeci, R., Torbica, A., ... & Vardas, P. Epidemiology of cardiovascular disease in Europe. *Nature Reviews Cardiology*. 2022; 19(2): 133-143.
18. Cai X, Li J, Cai W, et al. Meta-analysis of type 1 diabetes mellitus and risk of cardiovascular disease. *J Diabetes Complications*. 2021;35(4):107833.

19. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311(5):507–20.
20. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, et al. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2015;313(6):603–15.
21. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial. *Diabetes Care*. 1993;16(2):434–44.
22. Hodkinson A, Tsimpida D, Kontopantelis E, et al. Comparative effectiveness of statins on non-high density lipoprotein cholesterol in people with diabetes and at risk of CVD: systematic review. *BMJ*. 2022;376.
23. Artha IMJR, Bhargah A, Dharmawan NK, et al. High level of individual lipid profile and lipid ratio as a predictive marker of poor glycemic control in type-2 DM. *Vasc Health Risk Manag*. 2019;15:149-157.
24. Kidwai SS, Nageen A, Bashir F, Ara J. HbA1c - A predictor of dyslipidemia in type 2 Diabetes Mellitus. *Pak J Med Sci*. 2020;36(6):1339-1343.
25. Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L, Morris RW. Metabolic Syndrome vs Framingham Risk Score for Prediction of Coronary Heart Disease, Stroke, and Type 2 Diabetes Mellitus. *Arch Intern Med*. 2005;165(22):2644–50.
26. Britton KA, Pradhan AD, Gaziano JM, et al. Hemoglobin A1c, body mass index, and the risk of hypertension in women. *Am J Hypertens*. 2011;24(3):328-334.
27. Teo KK, Rafiq T. Cardiovascular risk factors and prevention: a perspective from developing countries. *Can J Cardiol*. 2021;37(5):733-743.
28. Yen FS, Wei JCC, Chiu LT, et al. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease development. *J Transl Med*. 2022;20:1-12.
29. Akselrod D, Friger M, Biderman A. HbA1C variability among type 2 diabetic patients: a retrospective cohort study. *Diabetol Metab Syndr*. 2021;13(1):101.
30. Thurston RC, El Khoudary SR, Sutton-Tyrrell K, et al. Are vasomotor symptoms associated with alterations in hemostatic and inflammatory markers? Findings from the Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause*. 2011;18(10):1044-51.
31. Li X, Liu M, Wang G. The neutrophil-lymphocyte ratio is associated with all-cause and cardiovascular mortality in cardiovascular patients. *Sci Rep*. 2024;14:26692.
32. Truslow JG, Goto S, Homilius M, et al. Cardiovascular Risk Assessment Using Artificial Intelligence-Enabled Event Adjudication and Hematologic Predictors. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2022;15(6):e008007.
33. Boutouyrie P, Chowienczyk P, Humphrey JD, Mitchell GF. Arterial stiffness and cardiovascular risk in hypertension. *Circ Res*. 2021;128(7):864-886.
34. Bertoluci, M.C., Rocha, V.Z. Cardiovascular risk assessment in patients with diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2017; 9: 25.
35. Zhang, R., Xie, Q., Lu, X. et al. Research advances in the anti-inflammatory effects of SGLT inhibitors in type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr*. 2024; 16: 99.
36. Chen, X., Zhang, X., Xiang, X. et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on cardiovascular outcomes in high-risk type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetol Metab Syndr*. 2024; 16: 251.
37. Burger, P. M., Koudstaal, S., Mosterd, A., Fiolet, A. T., Teraa, M., van der Meer, M. G. et al. C-reactive protein and risk of incident heart failure in patients with cardiovascular disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2023; 82(5): 414-426.
38. Patoulas, D., Stavropoulos, K., Imprialos, K., Athyros, V., Grassos, H., Doumas, M., & Faselis, C. Inflammatory markers in cardiovascular disease; lessons learned and future perspectives. *Current vascular pharmacology*. 2021; 19(3): 323-342.