

lek. Michał Pruc

**ANALIZA PRZYDATNOŚCI DIAGNOSTYCZNEJ
I PREDYKCYJNEJ WYBRANYCH BIOMARKERÓW
W ODNIESIENIU DO PACJENTÓW
Z OSTRYMI ZESPOŁAMI WIEŃCOWYMI**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: prof. dr hab. Łukasz Szarpak

Promotor pomocniczy: dr n. med. Krzysztof Kurek

Miejsce wykonywania pracy: Dział Badań Naukowych i Rozwoju, Grupa LUX MED



**Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego**

Warszawa 2025 r.

Słowa kluczowe: biomarkery; diagnostyka; predykcja; śmiertelność; system immunologiczny; ostre zespół; zespoły wieńcowe; zawał mięśnia sercowego; STEMI; NSTEMI; diagnostyka laboratoryjna; stratyfikacja ryzyka; Cystatyna C, Galektyna-3; rozpuszczalny receptor aktywatora plazminogenu typu urokinazy; Endokan; meta-analiza.

Keywords: Biomarkers; diagnosis; prediction; mortality; immune system; acute syndrome; coronary syndromes; myocardial infarction; STEMI; NSTEMI; laboratory diagnosis; risk stratification; Cystatin C, Galectin-3; soluble urokinase-type plasminogen activator receptor; Endocan; meta-analysis.

Niniejszą pracę doktorską dedykuję moim Rodzicom, Monice i Cezaremu. Wasza bezwarunkowa miłość, nieustające wsparcie i niezachwiana wiara w moje możliwości były fundamentem, który umożliwił mi osiągnięcie tego etapu w moim życiu. Dzięki Wam mogłem podążać za swoją pasją, rozwijać się naukowo i spełniać marzenia. Wasza niegasnąca wiara we mnie była dla mnie największym źródłem siły, zwłaszcza w chwilach zwątpienia i zmęczenia.

Pragnę również złożyć wyrazy głębokiej wdzięczności mojemu promotorowi, Panu Profesorowi Prof. dr hab. n. med. Łukaszowi Szarpakowi, oraz promotorowi pomocniczemu, Panu Dr. n. med. Krzysztofowi Kurkowi. Państwa nieocenione wsparcie, cierpliwość oraz cenne wskazówki merytoryczne towarzyszyły mi na każdym etapie pracy nad niniejszą rozprawą. Państwa wiedza, doświadczenie i zaangażowanie były dla mnie nie tylko źródłem inspiracji, ale także motorem napędowym do dalszego pogłębiania badań w wybranej dziedzinie.

Serdecznie dziękuję również pracownikom Grupy LUXMED, których konstruktywne dyskusje, wsparcie i zaangażowanie miały istotny wpływ na realizację moich badań. Ich profesjonalizm i otwartość na współpracę wniosły cenne wartości do tej pracy i przyczyniły się do jej finalnego kształtu.

Wykaz publikacji stanowiących pracę

- I. Pruc M, Kubica J, Banach M, Świeczkowski D, Rafique Z, Peacock WF, Siudak Z, Kurek K, Nanayakkara P, Szarpak Ł. Diagnostic and prognostic performance of the neutrophil- to-lymphocyte ratio in acute coronary syndromes: A meta-analysis of 90 studies including 45 990 patients Kardiologia Pol. 2024; 82(3):276-284. doi: 10.33963/v.phj.99554..

(Punktacja MNiSW: 100,0; Impact Factor: 3,7)

- II. Pruc M, Peacock FW, Rafique Z, Swieczkowski D, Kurek K, Tomaszewska M, Katipoglu B, Koselak M, Cander B, Szarpak L. The Prognostic Role of Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Acute Coronary Syndromes: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med. 2023; 12(21): 6903. doi: 10.3390/jcm12216903.

(Punktacja MNiSW: 140,0; Impact Factor: 3,0)

- III. Pruc M, Kubica J, Szarpak L, Świeczkowski D, Niezgoda P. New platelet-derived ratios in acute coronary syndromes: a retrospective, single-center investigation. Disaster and Emerg Med. J. 2025 (praca przyjęta do druku)

(Punktacja MNiSW: 40,0)

- IV. Pruc M, Kubica J, Banach M, Świeczkowski D, Rafique Z, Peacock WF, Siudak Z, Surma S, Nanayakkara P, Kurek K, Lepetit A, Szarpak Ł. Prognostic value of the monocyte-to-high-density lipoprotein-cholesterol ratio in acute coronary syndrome patients: A systematic review and meta-analysis. Kardiologia Pol. 2025; 83(1): 52-61. doi: 10.33963/v.phj.102773.

(Punktacja MNiSW: 100,0; Impact Factor: 3,7)

- V. Pruc M, Swieczkowski D, Cander B, Jaguszewski MJ, Galwankar S, Di Somma S, Lateef F, Sardesai I, El-Menyar A, Zembala M, Kubica J, Evrin T; Katipoglu B, Rafique Z, Peacock FW, Szarpak L; for the CLEVERHEART Network Investigators. Diagnostic and Prognostic Value of Cystatin C in Acute Coronary Syndrome: An Up-to- date Meta-Analysis. Cardiol J. 2025 (Praca przyjęta do druku)

(Punktacja MNiSW: 100,0; Impact Factor: 2,5)

- VI. Pruc M, Gaca Z, Swieczkowski D, Kubica J, Galwankar S, Salak A, Szarpak L. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Diagnostic Value of Galectin-3 in Acute Coronary Syndrome. J Clin Med. 2024; 13(15): 4504. doi: 10.3390/jcm13154504.

(Punktacja MNiSW: 140,0; Impact Factor: 3,0)

- VII. Pruc M, Jannasz I, Swieczkowski D, Procyk G, Gasecka A, Rafique Z, Chirico F, Bragazzi NL, Jaguszewski MJ, Wysocki J, Szarpak L. Diagnostic value of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor in patients with acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. Cardiol J. 2024; 31(4): 564-572. doi: 10.5603/cj.96228.

(Punktacja MNiSW: 100,0; Impact Factor: 2,5)

- VIII. Szarpak L, Pruc M, Swieczkowski D, Tomaszewska M, Evrin T, Katipoglu B, Zebala M. Diagnostic and Prognostic Value of Endocan in Acute Coronary Syndromes: A Meta-Analysis Comparing STEMI, NSTEMI, and Control Groups. TRC Journal of Medicine 2025; 2: 33–41. doi:10.55280/trcjm.2024.2.1.0004.

(Punktacja MNiSW: 5,0)

SPIS TREŚCI

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW	9
STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM	11
STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM.....	21
1. WSTĘP.....	31
1.1. Definicja i znaczenie ostrych zespołów wieńcowych	31
1.1. Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne OZW	32
1.3. Epidemiologia i wpływ na zdrowie publiczne	34
1.4. Diagnostyka ostrych zespołów wieńcowych.....	37
1.4.1. Elektrokardiografia i badania obrazowe	37
1.4.2. Rola biomarkerów sercowych	40
2. CEL PRACY	43
3. KOPIE OPUBLIKOWANYCH PRAC.....	45
4. PODSUMOWANIE I WNIOSKI	237
4.1. Stosunek neutrofilów do limfocytów (NLR) w diagnostyce i prognostyce OZW	242
4.2. Wskaźniki płytkowo-hematologiczne w diagnostyce i prognostyce OZW	245
4.3. Porównanie NLR i PLR	249
4.4. Stosunek monocytów do cholesterolu HDL (lipoprotein o dużej gęstości)	250
4.5. Cystatyna C w diagnostyce i prognostyce OZW	254
4.6. Galektyna-3 w diagnostyce i prognostyce OZW	257
4.7. SuPAR w diagnostyce i prognostyce OZW	260
4.8. Endokan w diagnostyce i prognostyce OZW.....	264
4.9. Implikacje kliniczne przeprowadzonych badań	269
4.10. Wnioski	270
5. OŚWIADCZENIA AUTORÓW PUBLIKACJI.....	273
6. SPIS RYCIN	345
7. PIŚMIENNICTWO	347

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

ADP	Adenozynodifosforan (<i>ang. Adenosine diphosphate</i>)
AST	Aminotransferaza asparaginianowa (<i>ang. Aspartate aminotransferase</i>)
AUC	Pole pod krzywą (<i>ang. Area under the curve</i>)
BNP	Peptyd natriuretyczny typu B (<i>ang. B-type natriuretic peptide</i>)
CCTA	Tomografia komputerowa tętnic wieńcowych (<i>ang. Coronary computed tomography angiography</i>)
CI	Przedział ufności (<i>ang. Confidence interval</i>)
CK-MB	Kinaza kreatynowa frakcji MB (<i>ang. Creatine kinase-MB</i>)
CRP	Białko C-reaktywne (<i>ang. C-reactive protein</i>)
DALY	Lata życia skorygowane o niepełnosprawność (<i>ang. Disability-adjusted life years</i>)
EKG	Elektrokardiografia (<i>ang. Electrocardiography</i>)
ESM-1	Endokan (<i>ang. Endocan</i>)
GPIIb/IIIa	Receptor glikoproteinowy IIb/IIIa (<i>ang. Glycoprotein IIb/IIIa receptor</i>)
IL-1β	Interleukina-1 beta (<i>ang. Interleukin-1 beta</i>)
IL-6	Interleukina-6 (<i>ang. Interleukin-6</i>)
LDH	Dehydrogenaza mleczanowa (<i>ang. Lactate dehydrogenase</i>)
LDL	Lipoproteina o niskiej gęstości (<i>ang. Low-density lipoprotein</i>)
MACE	Poważne powikłania sercowo-naczyniowe (<i>ang. Major adverse cardiovascular events</i>)
MD	Różnica średnich (<i>ang. Mean difference</i>)
MHR	Stosunek monocytów do cholesterolu HDL (<i>ang. Monocyte to HDL cholesterol ratio</i>)
MRI	Rezonans magnetyczny (<i>ang. Magnetic resonance imaging</i>)
NLR	Stosunek neutrofili do limfocytów (<i>ang. Neutrophil-to-lymphocyte ratio</i>)

NSTEMI	Zawał serca bez uniesienia odcinka ST (<i>ang. Non-ST-elevation myocardial infarction</i>)
NT-proBNP	N-końcowy propeptyd natriuretyczny typu B (<i>ang. N-terminal pro b-type natriuretic peptide</i>)
OZW	Ostre zespoły wieńcowe (<i>ang. Acute coronary syndrome</i>)
PCI	Przezskórna interwencja wieńcowa (<i>ang. Percutaneous coronary intervention</i>)
PLR	Stosunek płytek do limfocytów (<i>ang. Platelet-to-lymphocyte ratio</i>)
PLT	Płytki krwi (<i>ang. Platelets</i>)
STEMI	Zawał serca z uniesieniem odcinka ST (<i>ang. ST-elevation myocardial infarction</i>)
TF	Czynnik tkankowy (<i>ang. Tissue factor</i>)
TGF-β	Transformujący czynnik wzrostu beta (<i>ang. Transforming growth factor beta</i>)
TXA2	Tromboksan A2 (<i>ang. Thromboxane A2</i>)
Treg	Limfocyty T regulatorowe (<i>ang. Regulatory T lymphocytes</i>)
hs-cTn	Wysokoczułe troponiny sercowe (<i>ang. High-sensitivity Cardiac Troponin</i>)
SAP	Stabilna dławica piersiowa (<i>ang. Stable angina pectoris</i>)
suPAR	Rozpuszczalny receptor aktywatora plazminogenu typu urokinazy (<i>ang. Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor</i>)
UAP	Niestabilna dławica piersiowa (<i>ang. Unstable angina pectoris</i>)
WBC	Białe krwinki (<i>ang. White blood cell</i>)

STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

Wstęp

Ostre zespoły wieńcowe (OZW) pozostają jedną z głównych przyczyn zachorowalności i śmiertelności na świecie, stanowiąc istotne wyzwanie diagnostyczne i terapeutyczne. Skuteczna diagnostyka oraz precyzyjna stratyfikacja ryzyka pacjentów z podejrzeniem OZW mają kluczowe znaczenie dla optymalizacji strategii leczenia i poprawy rokowania. Obecnie jedną z podstawowych składowych diagnostyki poza objawami klinicznymi oraz elektrokardiografią (EKG) OZW pozostają biomarkery sercowe, w szczególności troponiny sercowe (cTn), które stanowią złoty standard w identyfikacji uszkodzenia mięśnia sercowego. Niemniej jednak, ze względu na heterogenność populacji pacjentów oraz złożoność mechanizmów patofizjologicznych leżących u podstaw OZW, konieczne jest poszukiwanie dodatkowych biomarkerów o potencjale diagnostycznym i prognostycznym.

W ostatnich latach liczne badania wskazały na istotną rolę parametrów zapalnych, hematologicznych oraz wskaźników metabolicznych w ocenie pacjentów z OZW. Biomarkery takie jak współczynnik neutrofilii do limfocytów (NLR), współczynnik płytek do limfocytów (PLR), współczynniki oparte na płytkach, stosunek monocytów do cholesterolu HDL (MHR), cystatyna C (CysC), galektyna-3, rozpuszczalny receptor aktywatora plazminogenu typu urokinazy (suPAR) oraz endokan (ESM-1) mogą dostarczyć cennych informacji na temat procesów zapalnych, dysfunkcji śródbłonna, mechanizmów krzepnięcia oraz destabilizacji blaszki miażdżycowej. Integracja tych parametrów z klasycznymi markerami sercowymi może zwiększyć czułość i swoistość diagnostyczną, a także poprawić predykcję powikłań sercowo-naczyniowych, takich jak ponowny zawał serca, niewydolność serca czy śmiertelność.

Cel pracy

Ocena wartości diagnostycznej i prognostycznej wybranych biomarkerów w ostrych zespołach wieńcowych (OZW) oraz ich potencjalnego zastosowania w stratyfikacji ryzyka pacjentów, optymalizacji strategii leczenia i przewidywaniu powikłań sercowo-naczyniowych.

Materiał i metody

Niniejszy cykl monotematycznych publikacji obejmuje jedno badanie retrospektywne oraz siedem systematycznych przeglądów literatury z meta-analizami, koncentrujących się na diagnostyczne i prognostycznej roli różnych biomarkerów w ostrych zespołach wieńcowych (OZW).

Celem pierwszej pracy była ocena diagnostycznej i prognostycznej wartości współczynnika neutrofili do limfocytów (NLR) u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi. W tym celu przeprowadzono systematyczny przegląd literatury z meta-analizą, zgodnie z wytycznymi PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Przeszukano bazy danych: PubMed Central, Medline, Scopus, EMBASE oraz Cochrane Central. Protokół badawczy został wcześniej zaakceptowany przez wszystkich autorów i zarejestrowany w międzynarodowej bazie PROSPERO (CRD42023468529). Do analizy włączono wyłącznie artykuły opublikowane w języku angielskim w recenzowanych czasopismach, natomiast wykluczono publikacje w innych językach oraz prace o charakterze edytoriale, listów do redakcji, opisów przypadków, badań dotyczących populacji pediatrycznej, przeglądów narracyjnych oraz materiałów konferencyjnych. W wyniku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 1148 potencjalnych referencji. Po procesie selekcji do ostatecznej analizy włączono 90 artykułów obejmujących łącznie 45 990 pacjentów.

Kolejna analiza koncentrowała się na ocenie wartości prognostycznej współczynnika płytek do limfocytów (PLR) u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi (OZW). Podobnie jak w pierwszym badaniu, przeprowadzono systematyczny przegląd literatury z meta-analizą, a jego protokół został prospektywnie zarejestrowany w bazie PROSPERO (CRD42023447572). Strategia wyszukiwania obejmowała te same bazy danych – PubMed Central, Medline, Scopus, EMBASE oraz Cochrane Central – z dodatkowym uwzględnieniem Google Scholar. Do analizy włączono wyłącznie artykuły opublikowane w języku angielskim, które porównywały wartości PLR u pacjentów z OZW, przy czym kryteria wykluczenia pozostawały identyczne jak w poprzednim badaniu. W wyniku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 2236 artykułów. Po eliminacji duplikatów oraz selekcji na podstawie tytułów i abstraktów, a następnie pełnej oceny wybranych publikacji, do ostatecznej analizy włączono 19 artykułów.

Trzecie badanie miało charakter retrospektywny i zostało przeprowadzone w celu oceny przydatności wskaźników pochodzenia płytkowego w różnicowaniu pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym, klasyfikowanych do grup STEMI i NSTEMI. Analizie poddano pacjentów hospitalizowanych na Oddziale Kardiologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersyteckiego Szpitala nr 1 w Bydgoszczy w okresie od 1 września do 21 grudnia 2023 roku. Dane kliniczne oraz laboratoryjne uzyskano retrospektywnie na podstawie elektronicznej dokumentacji medycznej. Do badania włączono 65 pacjentów, spośród których 25 spełniało kryteria STEMI, a 40 zakwalifikowano do grupy NSTEMI. Aby określić zdolność diagnostyczną wybranych wskaźników w różnicowaniu STEMI i NSTEMI, przeprowadzono analizę krzywych ROC (Receiver Operating Characteristic). Wartość pola pod krzywą (AUC) obliczono dla każdego wskaźnika, a optymalne wartości odcięcia określono na podstawie indeksu Youdena, co umożliwiło oszacowanie ich czułości i swoistości.

Czwarta analiza koncentrowała się na ocenie wartości progностycznej wskaźnika monocyków do lipoprotein o wysokiej gęstości (MHR) u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi (OZW). W tym celu przeprowadzono systematyczny przegląd literatury z meta-analizą, zgodnie z wytycznymi PRISMA, a protokół badania został prospektywnie zarejestrowany w bazie PROSPERO (CRD42023480204). W celu identyfikacji badań dotyczących związku MHR z rokowaniem pacjentów z OZW przeanalizowano publikacje indeksowane w bazach PubMed, EMBASE, Scopus, Web of Science oraz Cochrane Library. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana tak, aby uwzględnić szeroki zakres synonimów i terminów kluczowych związanych zarówno z MHR, jak i OZW, co pozwoliło na uzyskanie możliwie najbardziej kompleksowego zbioru danych. Po eliminacji duplikatów oraz wstępnej selekcji na podstawie tytułów i abstraktów, do pełnej analizy włączono 11 badań obejmujących łącznie 7421 pacjentów.

Piąta analiza koncentrowała się na ocenie wartości diagnostycznej i progностycznej cystatyny C (CysC) u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi (OZW). W tym celu przeprowadzono systematyczny przegląd literatury z meta-analizą, zgodnie z wytycznymi PRISMA, a protokół badania został prospektywnie zarejestrowany w bazie PROSPERO (CRD42024575092). Aby ocenić przydatność cystatyny C jako markera diagnostycznego i progностycznego w populacji pacjentów z OZW, przeprowadzono kompleksowe wyszukiwanie literatury w bazach PubMed, Web of Science, Cochrane

Library oraz Embase. Strategia wyszukiwania została starannie opracowana, aby uwzględnić szeroki zakres synonimów i terminów kluczowych związanych zarówno z cystatyną C, jak i różnymi postaciami OZW, w tym STEMI, NSTEMI oraz UAP. Wyszukiwanie ograniczono do artykułów opublikowanych do 1 sierpnia 2024 roku i obejmowało wyłącznie publikacje w języku angielskim. Po eliminacji duplikatów oraz wstępnej selekcji na podstawie tytułów i abstraktów do pełnej analizy zakwalifikowano 59 badań, obejmujących łącznie 43 189 pacjentów. Kryteria włączenia obejmowały badania kohortowe oraz case-control, w których analizowano stężenie cystatyny C w odniesieniu do wyników klinicznych pacjentów z OZW.

Szósta analiza, również przeprowadzona w formie systematycznego przeglądu literatury z meta-analizą, koncentrowała się na szczegółowej ocenie wartości diagnostycznej i prognostycznej cystatyny C (CysC) u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi. Cystatyna C, jako biomarker zaangażowany w procesy zapalne, stres oksydacyjny i dysfunkcję śródbłonna, budzi coraz większe zainteresowanie jako potencjalny wskaźnik prognostyczny w kardiologii. Podobnie jak w poprzednich analizach, badanie przeprowadzono zgodnie z wytycznymi PRISMA, a jego protokół został prospektywnie zarejestrowany w bazie PROSPERO (CRD42024575092). Przegląd literatury obejmował bazy PubMed, Web of Science, Cochrane Library oraz Embase, a strategia wyszukiwania została zoptymalizowana pod kątem uwzględnienia szerokiego spektrum synonimów i terminów związanych z CysC i OZW (STEMI, NSTEMI, UAP). Po usunięciu duplikatów oraz wstępnej selekcji na podstawie tytułów i abstraktów do pełnej analizy włączono 59 badań, obejmujących łącznie 43 189 pacjentów. Kryteria włączenia obejmowały badania kohortowe oraz case-control, w których analizowano poziom cystatyny C w kontekście wyników klinicznych pacjentów z OZW. Uwzględniono wyłącznie badania dostarczające szczegółowych danych na temat stężenia CysC oraz jego związku z rokowaniem pacjentów, w tym z powikłaniami sercowo-naczyniowymi, takimi jak śmiertelność, ponowny zawał serca, niewydolność serca oraz konieczność ponownej rewaskularyzacji.

Siódma analiza koncentrowała się na ocenie wartości diagnostycznej rozpuszczalnego receptora aktywatora plazminogenu typu urokinazy (suPAR) jako biomarkera ostrych zespołów wieńcowych. Współczesna medycyna dąży do identyfikacji nowych biomarkerów o wysokiej wartości prognostycznej i diagnostycznej, które mogłyby

usprawnić wczesne rozpoznanie OZW oraz stratyfikację ryzyka u pacjentów hospitalizowanych z podejrzeniem zawału serca. suPAR, jako marker aktywacji układu immunologicznego oraz stanu zapalnego, budzi rosnące zainteresowanie w kontekście jego potencjalnej roli w chorobach sercowo-naczyniowych. Podobnie jak w poprzednich meta-analizach, badanie przeprowadzono zgodnie z wytycznymi PRISMA, a jego protokół został prospektywnie zarejestrowany w bazie PROSPERO (CRD42023431413). W celu kompleksowej oceny przydatności suPAR jako markera diagnostycznego w OZW przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie literatury w bazach Web of Science, PubMed, Scopus oraz Cochrane Central Register of Controlled Trials. Dodatkowo, w celu zwiększenia kompletności przeglądu, przeanalizowano wyniki z Google Scholar oraz ręcznie przeszukano listy referencyjne wybranych publikacji. Strategia wyszukiwania obejmowała szeroki zakres synonimów i terminów kluczowych związanych zarówno z suPAR, jak i różnymi postaciami OZW, w tym STEMI, NSTEMI oraz niestabilną dławicą piersiową (UA). Po eliminacji duplikatów oraz selekcji na podstawie tytułów i abstraktów, do pełnej analizy zakwalifikowano pięć badań obejmujących łącznie 3417 pacjentów. Kryteria włączenia obejmowały badania kohortowe i case-control, w których porównywano poziomy suPAR u pacjentów z OZW oraz w grupach kontrolnych. Uwzględniono wyłącznie publikacje dostarczające szczegółowych danych dotyczących stężeń suPAR oraz jego związku z wynikami klinicznymi pacjentów, a także badania raportujące zależność suPAR z powikłaniami sercowo-naczyniowymi, takimi jak śmiertelność, ponowny zawał serca oraz niewydolność serca.

Ósma i ostatnia publikacja oceniała wartość diagnostyczną i prognostyczną endokanu (ESM-1) u pacjentów z OZW. Jako marker dysfunkcji śródbłonna i procesów zapalnych, endokan budzi rosnące zainteresowanie w kontekście progresji zawału mięśnia sercowego i oceny ryzyka pacjentów. Podobnie jak w poprzednich metaanalizach, badanie przeprowadzono zgodnie z wytycznymi PRISMA, a jego protokół zarejestrowano w bazie PROSPERO (CRD42024575085). W systematycznym przeglądzie uwzględniono publikacje indeksowane w PubMed, Scopus, Embase i Cochrane Library, koncentrując się na endokanie w różnych postaciach OZW (STEMI, NSTEMI, niestabilna dławica piersiowa). Po selekcji literatury do ostatecznej analizy zakwalifikowano cztery badania obejmujące 741 pacjentów. Wyniki wskazują, że endokan może odgrywać istotną rolę w mechanizmach

destabilizacji blaszki miażdżycowej i prognozowaniu OZW, co wymaga dalszych badań klinicznych.

Wyniki

W pierwszym badaniu, mającym na celu ocenę wartości diagnostycznej i prognostycznej wskaźnika NLR w kontekście OZW, wykazano istotne różnice w jego poziomach. Stężenie NLR było wyraźnie wyższe u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI) w porównaniu do chorych bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI) ($4,94 \pm 3,24$ vs. $3,24 \pm 2,74$). Podobną tendencję zaobserwowano w grupie pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego (AMI), gdzie wartości NLR przewyższały te odnotowane u osób z niestabilną dławicą piersiową ($4,47 \pm 3,43$ vs. $2,97 \pm 1,58$). Również wśród pacjentów z OZW wskaźnik NLR był istotnie wyższy w porównaniu do chorych ze stabilną dławicą piersiową (SAP) ($5,45 \pm 4,28$ vs. $2,46 \pm 2,15$) oraz osób z grupy kontrolnej ($5,31 \pm 4,01$ vs. $2,46 \pm 2,45$). Ponadto wykazano istotną korelację między poziomem NLR a śmiertelnością w OZW – pacjenci, którzy przeżyli, mieli istotnie niższe wartości wskaźnika w porównaniu do tych, którzy zmarli ($3,67 \pm 2,72$ vs. $5,56 \pm 3,93$). Analiza podgrup wykazała również, że wśród pacjentów ze STEMI osoby, które przeżyły, miały niższy wskaźnik NLR niż te, które zmarły ($4,28 \pm 3,24$ vs. $6,79 \pm 3,98$). Podobną zależność zaobserwowano w kontekście poważnych incydentów sercowo-naczyniowych (MACE). Pacjenci z OZW, u których wystąpiły MACE, mieli wyższy wskaźnik NLR w porównaniu do osób bez takich zdarzeń ($6,29 \pm 4,89$ vs. $3,82 \pm 4,12$). W grupie chorych na STEMI pacjenci, u których doszło do MACE, również charakteryzowali się istotnie wyższymi wartościami NLR w porównaniu do tych, u których nie odnotowano powikłań ($6,99 \pm 5,27$ vs. $4,99 \pm 4,12$).

W drugim badaniu, oceniającym potencjalną rolę prognostyczną wskaźnika stosunku płytek do limfocytów (PLR) u pacjentów z podejrzeniem OZW, wykazano, że wartości PLR były istotnie wyższe u pacjentów, u których wystąpiły poważne incydenty sercowo-naczyniowe ($164,0 \pm 68,6$) w porównaniu do osób bez takich zdarzeń ($115,3 \pm 36,9$; MD = 40,14; 95% CI: 22,76–57,52; $p < 0,001$). Przeprowadzona analiza wykazała również, że u pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego (AMI), którzy zmarli, wartość PLR była istotnie wyższa ($183,3 \pm 30,3$) niż u osób, które przeżyły ($126,2 \pm 16,8$; MD = 39,07; 95% CI: 13,30–64,84; $p = 0,003$). Podobną tendencję zaobserwowano

w porównaniu pacjentów z OZW do grupy kontrolnej, gdzie średnie stężenie PLR było istotnie wyższe w grupie OZW ($168,2 \pm 81,1$ vs. $131,9 \pm 37,7$; MD = 39,01; 95% CI: 2,81–75,21; $p = 0,03$). Analiza podgrup wykazała również różnice w poziomach PLR między pacjentami z STEMI a NSTEMI, jednak różnica ta nie osiągnęła istotności statystycznej ($165,5 \pm 92,7$ vs. $159,5 \pm 87,8$; MD = 5,98; 95% CI: –15,09–27,04; $p = 0,58$). Podobnie, porównanie wartości PLR pomiędzy pacjentami z zawałem mięśnia sercowego (MI) a osobami z niestabilną dławicą piersiową (UAP) wskazywało na wyższe wartości PLR w grupie MI ($162,4 \pm 90,0$ vs. $128,2 \pm 64,9$), jednak różnica ta również nie była statystycznie istotna (MD = 18,28; 95% CI: –8,16–44,71; $p = 0,18$).

Trzecie badanie wykazało, że liczba leukocytów (WBC) charakteryzowała się najwyższą mocą dyskryminacyjną (AUC: 0,78) przy wartości progowej 10,56, z czułością wynoszącą 84% i swoistością na poziomie 80%. Stwierdzono silną korelację pomiędzy stężeniem cholesterolu LDL (LDL-C) a całkowitym cholesterolem ($r = 0,96$) oraz między poziomem hemoglobiny a hematokrytem ($r = 0,95$). Umiarkowane zależności zaobserwowano między liczbą leukocytów (WBC) a liczbą płytek krwi (PLT) ($r = 0,52$) oraz pomiędzy PLT a wskaźnikiem stosunku płytek do leukocytów (PLT-to-WBC) ($r = 0,38$). Natomiast stosunek płytek do całkowitego cholesterolu (PLT-to-total cholesterol) wykazywał ujemną korelację ze stężeniem cholesterolu ($r = -0,63$), podobnie jak hemoglobina z wskaźnikiem stosunku płytek do hemoglobiny (PLT-to-hemoglobin) ($r = -0,34$). Dodatkowo, stosunek płytek do hematokrytu (PLT-to-hematocrit) charakteryzował się umiarkowaną mocą dyskryminacyjną (AUC: 0,60) zrównoważoną pod względem czułości (48%) i swoistości (80%).

W badaniu czwartym niższe wartości wskaźnika stosunku monocytów do HDL (MHR) w porównaniu do wysokich wartości MHR były istotnie statystycznie związane z niższą śmiertelnością wewnątrzzpitalną (0,9% vs. 5,5%; $P < 0,001$), śmiertelnością po 3 miesiącach (4,4% vs. 11,2%; $P = 0,02$), po 6 miesiącach (4,0% vs. 10,2%; $P = 0,03$), po roku (4,2% vs. 10,2%; $P < 0,001$), a także w długoterminowej obserwacji (7,5% vs. 13,7%; $P < 0,001$).

W badaniu piątym oceniającym wartość diagnostyczną i prognostyczną cystatyny C (CysC) u pacjentów z OZW, stężenia CysC były istotnie wyższe u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi w porównaniu do grupy kontrolnej (MD = 0,36; $p < 0,001$) oraz u chorych z ostrym zawałem mięśnia sercowego (AMI) w porównaniu do pacjentów

z niestabilną dławicą piersiową (MD = 0,18; $p < 0,001$). Nie stwierdzono istotnych różnic w poziomach CysC pomiędzy pacjentami ze STEMI i NSTEMI. Pacjenci, u których wystąpiły poważne incydenty sercowo-naczyniowe (MACE), mieli wyższe stężenia CysC w porównaniu do osób bez takich zdarzeń (MD = 0,25; $p < 0,001$). Ponadto, osoby, które przeżyły hospitalizację, charakteryzowały się niższymi wartościami CysC niż pacjenci, którzy zmarli (MD = -0,25; $p < 0,001$). Podwyższone stężenia CysC były związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia MACE, zgonu sercowego, całkowitej śmiertelności, ponownego zawału mięśnia sercowego oraz udaru, zarówno w trakcie hospitalizacji, jak i w długoterminowej obserwacji.

W badaniu szóstym stężenia galektyny-3 (Gal-3) były istotnie wyższe w grupie pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi w porównaniu do grupy kontrolnej ($12,84 \pm 8,48$ ng/mL vs. $7,23 \pm 6,05$ ng/mL; MD = 3,89; 95% CI: 2,83–4,95; $p < 0,001$). Również w porównaniu pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego do grupy kontrolnej wartości Gal-3 były znacząco podwyższone ($10,09 \pm 8,16$ vs. $4,64 \pm 3,07$ ng/mL; MD = 4,30; 95% CI: 0,41–8,18; $p < 0,001$). Analiza statystyczna wykazała również istotne różnice w poziomach Gal-3 pomiędzy pacjentami ze STEMI a grupą kontrolną ($10,62 \pm 7,34$ vs. $5,54 \pm 2,96$ ng/mL; MD = 5,54; 95% CI: 3,12–7,97; $p < 0,001$). Natomiast nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy pacjentami z NSTEMI a grupą kontrolną ani pomiędzy chorymi ze STEMI i NSTEMI.

Siódme badanie, którego celem była ocena wartości diagnostycznej stężeń rozpuszczalnego receptora dla urokinazowego aktywatora plazminogenu (suPAR) u osób z podejrzeniem ostrych zespołów wieńcowych, wykazało, że średnie stężenie suPAR było istotnie wyższe w grupie pacjentów z OZW w porównaniu do grupy kontrolnej ($3,56 \pm 1,38$ vs. $2,78 \pm 0,54$ ng/mL; różnica średnich: 1,04; 95% przedział ufności: 0,64–1,44; $I^2 = 99\%$; $p < 0,001$).

Ósme badanie, mające na celu ocenę przydatności endokanu jako biomarkera różnicującego poszczególne postacie ostrych zespołów wieńcowych, w tym STEMI, NSTEMI oraz UAP, wykazało, że jego stężenia były podwyższone w grupie pacjentów ze STEMI. Średnia wartość endokanu w tej grupie wynosiła $1,68 (\pm 0,84)$ i była istotnie wyższa w porównaniu do grupy kontrolnej ($1,20 \pm 0,38$; MD = 0,58; 95% CI: 0,10–1,05; $p = 0,02$). U pacjentów z NSTEMI średnie stężenie endokanu wynosiło $1,16 (\pm 0,38)$, co również było nieznacznie wyższe niż w grupie kontrolnej (1,06; MD = 0,17; 95% CI: 0,01–0,33; $p = 0,03$).

Jednak analiza łączna nie wykazała istotnych statystycznie różnic w poziomach endokanu pomiędzy pacjentami ze STEMI a osobami z NSTEMI lub UAP, gdzie wartości wynosiły odpowiednio 2,22 ($\pm 1,22$) oraz 2,64 ($\pm 1,22$) (MD = 0,01; 95% CI: -0,20–0,21; p = 0,95).

Wnioski

Przeprowadzone badania wskazują na istotną rolę wybranych biomarkerów w diagnostyce i prognozowaniu ostrych zespołów wieńcowych (OZW). Biomarkery zapalne odgrywają kluczową rolę w stratyfikacji ryzyka pacjentów z OZW. Wykazano, że wskaźniki takie jak NLR (stosunek neutrofili do limfocytów), PLR (stosunek płytek do limfocytów) oraz MHR (stosunek monocytów do cholesterolu HDL) są silnie powiązane z rokowaniem. Wyższe wartości tych parametrów korelują ze zwiększonym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych (MACE) oraz podwyższoną śmiertelnością. Ponadto, wskaźniki płytkowe mogą wspomagać zarówno diagnostykę, jak i prognozowanie OZW. Badania sugerują, że nowe parametry, takie jak stosunek płytek do hematokrytu oraz wskaźniki objętości płytek, mogą być użyteczne w różnicowaniu STEMI i NSTEMI, co może usprawnić proces diagnostyczny. Cystatyna C jest obiecującym biomarkerem oceny ryzyka MACE i niewydolności serca. Jej podwyższone stężenie wiąże się z wyższym ryzykiem zgonu, zawału serca i udaru mózgu u pacjentów z OZW, co sugeruje jej potencjalne zastosowanie w stratyfikacji ryzyka i podejmowaniu decyzji terapeutycznych. Kolejne biomarkery, takie jak galektyna-3 i suPAR, są markerami przewlekłego stanu zapalnego, których poziomy są podwyższone u pacjentów z OZW. Mogą one wspomagać wczesną diagnostykę oraz ocenę ryzyka powikłań, jednak ich rutynowe zastosowanie kliniczne wymaga dalszych badań. Istotnym odkryciem jest również rola endokanu jako biomarkera dysfunkcji śródbłonna. Jego poziom jest wyraźnie wyższy u pacjentów z OZW, zwłaszcza w STEMI, co sugeruje jego udział w destabilizacji blaszki miażdżycowej i progresji choroby wieńcowej. Mimo że troponiny pozostają złotym standardem w diagnostyce OZW, dodatkowe biomarkery mogą poprawić precyzję stratyfikacji ryzyka, szczególnie u pacjentów z nietypową prezentacją kliniczną lub chorobami współistniejącymi, np. przewlekłą chorobą nerek. Podsumowując, większość analizowanych badań wskazuje na potrzebę standaryzacji wartości progowych biomarkerów oraz opracowania algorytmów integrujących różne parametry w ocenie ryzyka OZW. Dalsze badania

powinny obejmować szerokie spektrum pacjentów, co pozwoli na zwiększenie klinicznej użyteczności tych wskaźników i wdrożenie ich do codziennej praktyki medycznej.

STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM

ANALYSIS OF THE DIAGNOSTIC AND PREDICTIVE UTILITY OF SELECTED BIOMARKERS FOR PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROMES

Introduction

Acute coronary syndromes (ACS) remain one of the leading causes of morbidity and mortality worldwide, posing significant diagnostic and therapeutic challenges. Effective diagnosis and accurate risk stratification of patients with suspected ACS are crucial for optimizing treatment strategies and improving prognosis. Currently, one of the basic diagnostic components, besides clinical symptoms and electrocardiography (ECG) of ACS, remains cardiac biomarkers, particularly cardiac troponins (cTn), which are the gold standard for identifying myocardial damage. However, due to the heterogeneity of patient populations and the complexity of the pathophysiological mechanisms underlying ACS, it is necessary to search for additional biomarkers with diagnostic and prognostic potential.

In recent years, numerous studies have pointed out the important role of inflammatory parameters, hematological parameters, and metabolic indicators in the evaluation of patients with ACS. Biomarkers such as neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), platelet-based ratios, monocyte-to-HDL cholesterol ratio (MHR), cystatin C (CysC), galectin-3, soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (suPAR), and endocan (ESM-1) can provide valuable information on inflammatory processes, endothelial dysfunction, coagulation mechanisms, and atherosclerotic plaque destabilization. Integration of these parameters with classical cardiac markers can increase diagnostic sensitivity and specificity, as well as improve the prediction of cardiovascular complications such as reinfarction, heart failure, and mortality.

Objective

To evaluate the diagnostic and prognostic value of selected biomarkers in acute coronary syndromes (ACS) and their potential use in patient risk stratification, optimization of treatment strategies, and prediction of cardiovascular complications.

Material and methods

This series of monothematic publications includes one retrospective study and seven systematic reviews of the literature with meta-analyses, focusing on the diagnostic and prognostic role of various biomarkers in acute coronary syndromes (ACS).

The aim of the first study was to evaluate the diagnostic and prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in patients with acute coronary syndromes. For this purpose, a systematic review of the literature with meta-analysis was conducted in accordance with PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) guidelines. Databases were searched: PubMed Central, Medline, Scopus, EMBASE, and Cochrane Central. The research protocol was approved in advance by all authors and registered in the international PROSPERO database (CRD42023468529). Only articles published in English in peer-reviewed journals were included in the analysis, while publications in other languages and papers in the nature of editorials, letters to the editor, case reports, pediatric population studies, narrative reviews, and conference proceedings were excluded. A search of databases identified 1148 potential references. After the selection process, 90 articles covering a total of 45,990 patients were included in the final analysis.

Another analysis focused on evaluating the prognostic value of the platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) in patients with acute coronary syndromes. Similar to the first study, we conducted a systematic literature review with meta-analysis and prospectively registered its protocol in the PROSPERO database (CRD42023447572). The search strategy included the same databases—PubMed Central, Medline, Scopus, EMBASE, and Cochrane Central—with the additional inclusion of Google Scholar. Only articles published in English that compared PLR values in patients with ACS were included in the analysis, with the exclusion criteria remaining the same as in the previous study. A search of the databases identified 2236 articles. After the elimination of duplicates and selection based on titles and abstracts, followed by a full evaluation of the selected publications, 19 articles were included in the final analysis.

The third study was retrospective and was conducted to evaluate the usefulness of platelet-derived indices in differentiating patients with acute coronary syndrome, classified into STEMI and NSTEMI groups. The analysis included patients hospitalized in

the Department of Cardiology and Internal Medicine at the University Hospital No. 1 in Bydgoszcz between September 1 and December 21, 2023. Clinical and laboratory data were retrospectively obtained from electronic medical records. Sixty-five patients were included in the study, of whom 25 met criteria for STEMI and 40 were classified as NSTEMI. To determine the diagnostic ability of selected indicators in differentiating STEMI and NSTEMI, Receiver Operating Characteristic (ROC) curve analysis was performed. The value of the area under the curve (AUC) was calculated for each indicator, and optimal cutoff values were determined based on Youden's index to estimate their sensitivity and specificity.

The fourth analysis focused on assessing the prognostic value of the monocyte-to-high-density lipoprotein ratio (MHR) in patients with acute coronary syndromes. For this purpose, a systematic review of the literature with meta-analysis was conducted according to PRISMA guidelines, and the study protocol was prospectively registered in the PROSPERO database (CRD42023480204). Publications indexed in PubMed, EMBASE, Scopus, Web of Science, and Cochrane Library databases were analyzed to identify studies on the association of MHR with the prognosis of patients with ACS. The search strategy was designed to include a wide range of synonyms and key terms related to both MHR and ACS to obtain the most comprehensive dataset possible. We included 11 studies involving a total of 7421 patients in the full analysis, eliminating duplicates and pre-selecting based on titles and abstracts.

The fifth analysis focused on evaluating the diagnostic and prognostic value of cystatin C (CysC) in patients with acute coronary syndromes. For this purpose, a systematic literature review with meta-analysis was conducted according to PRISMA guidelines, and the study protocol was prospectively registered in the PROSPERO database (CRD42024575092). To assess the utility of cystatin C as a diagnostic and prognostic marker in the ACS patient population, a comprehensive literature search was conducted in PubMed, Web of Science, Cochrane Library, and Embase databases. The search strategy was carefully designed to include a wide range of synonyms and key terms related to both cystatin C and various forms of ACS, including STEMI, NSTEMI, and UAP. The search was limited to articles published by August 1, 2024, and included only English-language publications. After the elimination of duplicates and pre-selection based on titles and abstracts, 59 studies, involving a total of 43,189 patients, were eligible for full

analysis. Inclusion criteria included cohort and case-control studies that analyzed cystatin C levels in relation to clinical outcomes of patients with ACS.

The sixth analysis, also conducted as a systematic literature review with meta-analysis, focused on a detailed evaluation of the diagnostic and prognostic value of cystatin C (CysC) in patients with acute coronary syndromes (ACS). Cystatin C, as a biomarker involved in inflammation, oxidative stress, and endothelial dysfunction, is of increasing interest as a potential prognostic indicator in cardiology. As in previous analyses, the study was conducted according to PRISMA guidelines, and the protocol was prospectively registered in the PROSPERO database (CRD42024575092). The literature review included PubMed, Web of Science, Cochrane Library, and Embase databases, and the search strategy was optimized to include a broad spectrum of synonyms and terms related to CysC and ACS (STEMI, NSTEMI, UAP). The full analysis included 59 studies, involving a total of 43,189 patients, after removing duplicates and pre-selection based on titles and abstracts. Inclusion criteria included cohort and case-control studies that analyzed cystatin C levels in the context of clinical outcomes of patients with ACS. Only studies providing detailed data on CysC levels and its association with patient prognosis, including cardiovascular complications such as mortality, reinfarction, heart failure, and the need for repeat revascularization, were included.

The seventh analysis focused on evaluating the diagnostic value of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (suPAR) as a biomarker of acute coronary syndromes. Modern medicine is striving to identify new biomarkers with high prognostic and diagnostic value that could improve the early diagnosis of ACS and risk stratification in patients hospitalized with suspected myocardial infarction. SuPAR, as a marker of immune system activation and inflammation, is of growing interest for its potential role in cardiovascular disease. As in previous meta-analyses, the study was conducted according to PRISMA guidelines, and its protocol was prospectively registered in the PROSPERO database (CRD42023431413). In order to comprehensively evaluate the utility of suPAR as a diagnostic marker in ACS, a systematic literature search was conducted in the Web of Science, PubMed, Scopus, and Cochrane Central Register of Controlled Trials databases. In addition, to increase the completeness of the review, results from Google Scholar were analyzed, and reference lists of selected publications were manually searched. The search strategy included a wide range of synonyms and key terms related

to both suPAR and various forms of ACS, including STEMI, NSTEMI, and unstable angina (UA). After the elimination of duplicates and selection based on titles and abstracts, five studies involving a total of 3,417 patients were eligible for full analysis. Inclusion criteria included cohort and case-control studies that compared suPAR levels in patients with ACS and controls. Only publications providing detailed data on suPAR concentrations and its relationship to patients' clinical outcomes were included, as well as studies reporting the relationship of suPAR with cardiovascular complications such as mortality, reinfarction, and heart failure.

The eighth and final publication evaluated the diagnostic and prognostic value of endocan (ESM-1) in patients with ACS. As a marker of endothelial dysfunction and inflammatory processes, endocan is of growing interest in the context of myocardial infarction progression and patient risk assessment. As in previous meta-analyses, the study was conducted according to PRISMA guidelines, and the protocol was registered in the PROSPERO database (CRD42024575085). The systematic review included publications indexed in PubMed, Scopus, Embase, and the Cochrane Library, focusing on endocan in different forms of ACS (STEMI, NSTEMI, unstable angina). After selecting the literature, we selected four studies involving 741 patients for final analysis. The results indicate that endocan may play an important role in the mechanisms of plaque destabilization and prognosis in ACS, which requires further clinical studies.

Results

The first study to evaluate the diagnostic and prognostic value of the NLR index in the context of ACS showed significant differences in its levels. NLR levels were significantly higher in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) compared to non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI) patients (4.94 ± 3.24 vs. 3.24 ± 2.74). A similar trend was observed among patients with acute myocardial infarction (AMI), where NLR values exceeded those recorded in those with unstable angina (4.47 ± 3.43 vs. 2.97 ± 1.58). Also, among patients with ACS, the NLR index was significantly higher compared to patients with stable angina (SAP) (5.45 ± 4.28 vs. 2.46 ± 2.15) and control subjects (5.31 ± 4.01 vs. 2.46 ± 2.45). In addition, there was a significant correlation between NLR levels and mortality in ACS—patients who survived had significantly lower index values compared to those who died (3.67 ± 2.72 vs. 5.56 ± 3.93). Subgroup analysis also showed that among STEMI patients, survivors had lower NLR rates than those who

died (4.28 ± 3.24 vs. 6.79 ± 3.98). A similar relationship was observed in the context of major cardiovascular incidents (MACE). Patients with ACS who experienced MACE had a higher NLR compared to those without such events (6.29 ± 4.89 vs. 3.82 ± 4.12). In the STEMI group, patients who experienced MACE also had significantly higher NLRs compared to those without complications (6.99 ± 5.27 vs. 4.99 ± 4.12).

The second study, evaluating the potential prognostic role of the platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) in patients with suspected ACS, showed that PLR values were significantly higher in patients who had experienced major cardiovascular events (164.0 ± 68.6) compared to those without such events (115.3 ± 36.9 ; MD = 40.14; 95% CI: 22.76-57.52; $p < 0.001$). The analysis also showed that patients with acute myocardial infarction (AMI) who died had a significantly higher PLR value (183.3 ± 30.3) than those who survived (126.2 ± 16.8 ; MD = 39.07; 95% CI: 13.30-64.84; $p = 0.003$). A similar trend was observed when comparing patients with ACS to controls, where mean PLR levels were significantly higher in the ACS group (168.2 ± 81.1 vs. 131.9 ± 37.7 ; MD = 39.01; 95% CI: 2.81-75.21; $p = 0.03$). Subgroup analysis also showed differences in PLR levels between STEMI and NSTEMI patients, but the difference did not reach statistical significance (165.5 ± 92.7 vs. 159.5 ± 87.8 ; MD = 5.98; 95% CI: -15.09-27.04; $p = 0.58$). Similarly, a comparison of PLR values between patients with myocardial infarction (MI) and those with unstable angina (UAP) indicated higher PLR values in the MI group (162.4 ± 90.0 vs. 128.2 ± 64.9), but this difference was also not statistically significant (MD = 18.28; 95% CI: -8.16-44.71; $p = 0.18$).

The third study showed that the leukocyte count (WBC) had the highest discriminatory power (AUC: 0.78) with a threshold value of 10.56, with a sensitivity of 84% and specificity of 80%. Strong correlations were found between LDL cholesterol (LDL-C) and total cholesterol ($r = 0.96$) and between hemoglobin and hematocrit ($r = 0.95$). Moderate correlations were observed between leukocyte count (WBC) and platelet count (PLT) ($r = 0.52$) and between PLT and platelet-to-leukocyte ratio (PLT-to-WBC) ($r = 0.38$). In contrast, the platelet-to-total cholesterol (PLT-to-total cholesterol) ratio showed a negative correlation with cholesterol concentration ($r = -0.63$), as did hemoglobin with the platelet-to-hemoglobin (PLT-to-hemoglobin) ratio index ($r = -0.34$). In addition, the platelet-to-hematocrit ratio (PLT-to-hematocrit) had moderate discriminatory power (AUC: 0.60) balanced in terms of sensitivity (48%) and specificity (80%).

In the fourth study, lower monocyte-to-HDL ratio (MHR) values compared to high MHR values were statistically significantly associated with lower in-hospital mortality (0.9% vs. 5.5%; $P < 0.001$), mortality at 3 months (4.4% vs. 11.2%; $P = 0.02$), at 6 months (4.0% vs. 10.2%; $P = 0.03$), at 1 year (4.2% vs. 10.2%; $P < 0.001$), and at long-term follow-up (7.5% vs. 13.7%; $P < 0.001$).

In the fifth study evaluating the diagnostic and prognostic value of cystatin C (CysC) in patients with ACS, CysC levels were significantly higher in patients with acute coronary syndromes compared to controls (MD = 0.36; $p < 0.001$) and in patients with acute myocardial infarction (AMI) compared to patients with unstable angina (MD = 0.18; $p < 0.001$). There were no significant differences in CysC levels between patients with STEMI and NSTEMI. Patients who experienced major cardiovascular events (MACE) had higher CysC levels compared to those without such events (MD = 0.25; $p < 0.001$). In addition, those who survived hospitalization had lower CysC values than patients who died (MD = -0.25; $p < 0.001$). Elevated CysC concentrations were associated with an increased risk of MACE, cardiac death, total mortality, myocardial reinfarction, and stroke, both during hospitalization and in long-term follow-up.

In study six, galectin-3 (Gal-3) levels were significantly higher in patients with acute coronary syndromes compared to controls (12.84 ± 8.48 ng/mL vs. 7.23 ± 6.05 ng/mL; MD = 3.89; 95% CI: 2.83-4.95; $p < 0.001$). Also, when comparing patients with acute myocardial infarction to controls, Gal-3 values were significantly elevated (10.09 ± 8.16 vs. 4.64 ± 3.07 ng/mL; MD = 4.30; 95% CI: 0.41-8.18; $p < 0.001$). Statistical analysis also showed significant differences in Gal-3 levels between STEMI patients and controls (10.62 ± 7.34 vs. 5.54 ± 2.96 ng/mL; MD = 5.54; 95% CI: 3.12-7.97; $p < 0.001$). In contrast, there were no significant differences between patients with NSTEMI and controls, or between patients with STEMI and NSTEMI.

The seventh study, which aimed to assess the diagnostic value of soluble receptor for urokinase plasminogen activator (suPAR) concentrations in patients with suspected acute coronary syndromes (ACS), showed that mean suPAR concentrations were significantly higher in patients with ACS compared to controls (3.56 ± 1.38 vs. 2.78 ± 0.54 ng/mL; mean difference: 1.04; 95% confidence interval: 0.64-1.44; $I^2 = 99\%$; $p < 0.001$).

The eighth study, designed to evaluate the usefulness of endocan as a biomarker for differentiating between different forms of acute coronary syndromes, including

STEMI, NSTEMI, and UAP, showed that its levels were elevated in the group of patients with STEMI. The mean endocan value in this group was 1.68 (± 0.84), which was significantly higher compared to the control group (1.20 ± 0.38 ; MD = 0.58; 95% CI: 0.10-1.05; $p = 0.02$). In patients with NSTEMI, the mean endocan concentration was 1.16 (± 0.38), which was also slightly higher than in the control group (1.06; MD = 0.17; 95% CI: 0.01-0.33; $p = 0.03$). However, pooled analysis showed no statistically significant differences in endocan levels between patients with STEMI and those with NSTEMI or UAP, where values were 2.22 (± 1.22) and 2.64 (± 1.22), respectively (MD = 0.01; 95% CI: -0.20-0.21; $p = 0.95$).

Conclusions

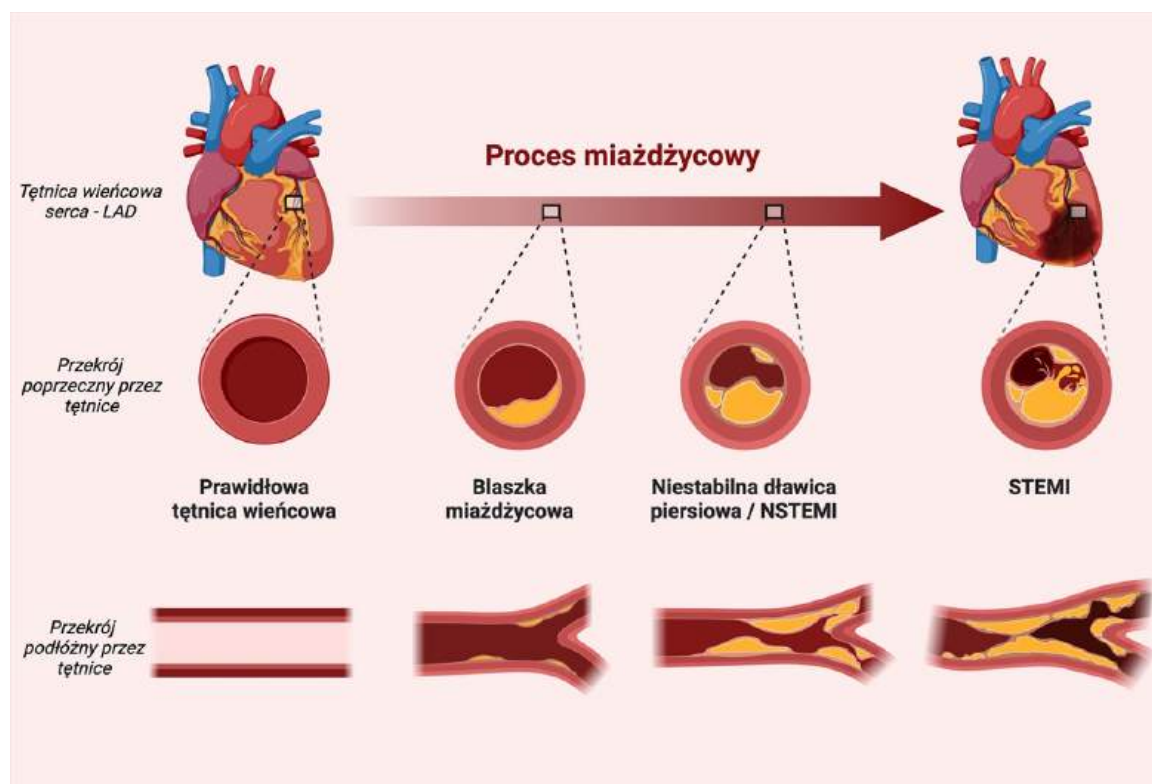
The studies indicate the important role of selected biomarkers in the diagnosis and prognosis of acute coronary syndromes (ACS). Inflammatory biomarkers play a key role in the risk stratification of patients with ACS. Indicators such as NLR (neutrophil-to-lymphocyte ratio), PLR (platelet-to-lymphocyte ratio), and MHR (monocyte-to-HDL cholesterol ratio) have been shown to be strongly associated with prognosis. Higher values of these parameters correlate with increased risk of cardiovascular complications (MACE) and increased mortality. In addition, platelet indices can aid both the diagnosis and prognosis of ACS. Studies suggest that new parameters, such as platelet to hematocrit ratio and platelet volume indices, may be useful in differentiating STEMI and NSTEMI, which may improve the diagnostic process. Cystatin C is a promising biomarker for assessing the risk of MACE and heart failure. Its elevated levels are associated with a higher risk of death, myocardial infarction, and stroke in patients with ACS, suggesting its potential use in risk stratification and therapeutic decision-making. Patients with ACS exhibit elevated levels of further biomarkers, such as galectin-3 and suPAR, which are markers of chronic inflammation. They may aid early diagnosis and assessment of complication risk, but their routine clinical use requires further research. The role of endocan as a biomarker of endothelial dysfunction is also an important finding. Its levels are markedly higher in patients with ACS, especially in STEMI, suggesting its involvement in atherosclerotic plaque destabilization and coronary artery disease progression. While troponins continue to be the primary diagnostic tool for ACS, the inclusion of additional biomarkers could enhance the accuracy of risk stratification, particularly in patients with

unique clinical presentations or comorbidities like chronic kidney disease. In conclusion, most of the studies reviewed point to the need to standardize biomarker thresholds and to develop algorithms that integrate different parameters in ACS risk assessment. Further studies should include a broad spectrum of patients to increase the clinical utility of these indicators and implement them in daily medical practice.

1. WSTĘP

1.1. Definicja i znaczenie ostrych zespołów wieńcowych

Ostre zespoły wieńcowe (OZW) stanowią jedną z najpoważniejszych manifestacji choroby niedokrwiennej serca i są główną przyczyną zachorowalności oraz śmiertelności na świecie [1]. Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego ostre zespoły wieńcowe to grupa schorzeń sercowo-naczyniowych charakteryzujących się nagłym ograniczeniem przepływu krwi przez tętnice wieńcowe, co prowadzi do niedokrwienia mięśnia sercowego [2](Rycina 1). Prawidłowa klasyfikacja i diagnostyka OZW są kluczowe dla wdrożenia odpowiedniego postępowania terapeutycznego, co przekłada się na rokowanie pacjenta. Proces diagnostyczny opiera się na połączeniu objawów klinicznych, wyników elektrokardiografii (EKG) oraz oznaczeń biomarkerów sercowych, głównie troponin. Ocena tych parametrów umożliwia szybką stratyfikację ryzyka oraz podjęcie decyzji dotyczących dalszego leczenia, w tym konieczności zastosowania interwencji reperfuzyjnych, takich jak przezskórna interwencja wieńcowa (PCI) [2].



Rycina 1. Postęp procesu miażdżycowego a zawał mięśnia sercowego.

Źródło: Opracowanie własne.

1.1. Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne OZW

Ostre zespoły wieńcowe (OZW) stanowią szeroką grupę schorzeń, które obejmują niestabilną dławicę piersiową, zawał serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) oraz zawał serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI), co wymaga zastosowania precyzyjnych kryteriów diagnostycznych. Kryteria te opierają się głównie na analizie objawów klinicznych, wynikach elektrokardiogramu (EKG) oraz pomiarze biomarkerów sercowych, takich jak troponiny. STEMI charakteryzuje się obecnością uniesienia odcinka ST w EKG, co wskazuje na całkowitą okluzję tętnicy wieńcowej, podczas gdy NSTEMI, mimo braku uniesienia tego odcinka, charakteryzuje się podwyższonymi poziomami troponin wynikającymi z częściowej niedrożności tętnicy spowodowanej przez zwężenia tętnicy wieńcowej, przejściową okluzję lub mikroembolizację skrzepu wraz lub też z materiałem miażdżycowym [3-5]. Różnicowanie między nimi ma kluczowe znaczenie dla wdrożenia odpowiedniej terapii, co podkreśla znaczenie algorytmów diagnostycznych opierających się na wynikach EKG i biomarkerach [6,7].

NSTEMI, w przeciwieństwie do STEMI, nie wykazuje cech całkowitej okluzji tętnicy wieńcowej, co czyni proces diagnostyczny bardziej wymagającym. W przypadku NSTEMI samotne podwyższenie troponin, w połączeniu z objawami niedokrwienia i wykluczeniem uniesienia odcinka ST w EKG, wskazuje na udział bardziej złożonych mechanizmów niedokrwienia. Troponiny, szczególnie wysokoczułe (hs-cTn), są nieocenionym wskaźnikiem diagnostycznym, który umożliwia skuteczne różnicowanie między STEMI a NSTEMI, a także szybkie rozpoczęcie leczenia [5,8]. Jednakże, aby poprawić specyficzność rozpoznania, konieczne jest uwzględnienie dodatkowych elementów diagnostycznych, takich jak chociażby echokardiografia [9-11].

W diagnostyce niestabilnej dławicy piersiowej istnieją dodatkowe trudności wynikające z braku trwałych zmian w EKG oraz nieobecności podwyższenia poziomu troponin. Przejściowość zmian w EKG, a także subiektywność oceny objawów klinicznych są istotnymi ograniczeniami, które wymagają bardziej szczegółowej interpretacji i zastosowania dodatkowych metod, takich jak testy wysiłkowe czy obrazowanie [3,12]. Dławica ta wymaga szczególnej uwagi klinicznej, ponieważ jej objawy mogą być nieswoiste, a różnicowanie z innymi typami OZW jest kluczowe dla uniknięcia błędów diagnostycznych. Uzupełniające badania, takie jak echokardiografia, pozwalają

na identyfikację subtelnych objawów niedokrwienia, co znacząco zwiększa skuteczność diagnostyki [9].

Zawał serca typu 1 charakteryzuje się miażdżycowo-zakrzepowym podłożem, które często wynika z pęknięcia lub erozji blaszki miażdżycowej. W diagnostyce tego typu kluczową rolę odgrywa angiografia, która pozwala na ocenę zaawansowania procesu chorobowego [4]. Z kolei zawał serca typu 2, będący wynikiem nierównowagi między podażą a zapotrzebowaniem tlenu, stwarza większe wyzwania diagnostyczne. Może być spowodowany różnorodnymi czynnikami, takimi jak skurcz naczyń wieńcowych, niedokrwistość czy hipotensja, co wymaga bardziej kompleksowego podejścia [9]. Wysoka częstość chorób współistniejących u pacjentów z zawałem typu 2 oraz trudne do interpretacji wyniki biomarkerów dodatkowo komplikują proces diagnostyki [8].

Kryteria diagnostyczne OZW wymagają wielokrotnego oznaczania poziomów troponin w odpowiednich interwałach czasowych, co pomaga w ocenie dynamiki zmian i potwierdzeniu rozpoznania. Wprowadzenie wysokoczułych testów troponin umożliwiło wykrycie nawet niewielkich uszkodzeń mięśnia sercowego, co skraca czas do rozpoczęcia leczenia [8]. Jednocześnie choroby współistniejące, takie jak przewlekła niewydolność serca czy choroba nerek, mogą prowadzić do podwyższenia poziomów troponin, co wymaga uwzględnienia pełnego obrazu klinicznego [13]. Algorytmy diagnostyczne uwzględniające wyniki troponin, EKG oraz objawy kliniczne znacząco zwiększają precyzję diagnozy, jednocześnie minimalizując ryzyko błędów.

Zmiany w zapisie EKG, takie jak uniesienie odcinka ST w STEMI, wskazują na całkowitą niedrożność tętnicy wieńcowej i wymagają natychmiastowej interwencji. Nieprawidłowości dotyczące kompleksu QRS czy odcinka PR mogą wskazywać na przebyte niedokrwienie lub inne patologie, które również wymagają diagnostyki uzupełniającej [4,14 ,15]. Interpretacja EKG w połączeniu z algorytmami diagnostycznymi pozwala na szybkie różnicowanie typów OZW, co jest kluczowe dla wdrożenia odpowiedniego leczenia [3].

Wzrost częstości rozpoznawania NSTEMI względem STEMI obserwowany w ostatnich latach wskazuje na zmieniające się obciążenia epidemiologiczne i kliniczne związane z OZW [3]. Zmiana ta może być związana z udoskonaleniem metod diagnostycznych, zwłaszcza wprowadzeniem wysokoczułych testów do oznaczania troponin T lub I, co pozwala na dokładniejsze wykrywanie uszkodzenia mięśnia

sercowego. Dodatkowo, usprawnienie systemów postępowania z pacjentami z bólem w klatce piersiowej przyczyniło się do częstszego rozpoznawania NSTEMI. Wzrost liczby rozpoznania NSTEMI może również wynikać z rzeczywistych zmian epidemiologicznych, takich jak starzenie się populacji i większa liczba osób z chorobami współistniejącymi, które predysponują do tego typu zawału. Wprowadzenie wysokoczułych testów troponin wpłynęło na zmniejszenie liczby rozpoznania niestabilnej dławicy piersiowej, co dodatkowo zmienia obraz epidemiologiczny ostrych zespołów wieńcowych [4,16,17]. Można zatem postawić tezę, iż zastosowanie nowoczesnych narzędzi diagnostycznych pozwala na wcześniejsze wykrywanie uszkodzeń mięśnia sercowego, co poprawia efektywność leczenia.

1.3. Epidemiologia i wpływ na zdrowie publiczne

Epidemiologia ostrych zespołów wieńcowych (OZW) stanowi podstawę do zrozumienia ich wpływu na zdrowie publiczne na poziomie globalnym i narodowym. OZW są jednymi z najważniejszych problemów zdrowotnych na świecie, przyczyniając się do istotnej liczby zachorowań i zgonów. W Stanach Zjednoczonych choroba niedokrwienna serca dotyka 6,4% dorosłych w wieku co najmniej 20 lat, co przekłada się na około 15,4 miliona osób [3]. Dane epidemiologiczne wskazują na istotne różnice w zapadalności zależne od wieku i płci [18,19]; przykładowo, wśród osób w wieku 40–44 lata na 100 tysięcy mieszkańców zachorowalność wynosi 121 dla mężczyzn i 25 dla kobiet, zaś w grupie osób w wieku 80–84 lata odpowiednie wartości wynoszą 1718 i 1075 przypadków na 100 tysięcy mieszkańców [20]. Takie zróżnicowanie wskazuje na istotny wpływ wieku, co podkreśla znaczenie monitorowania i wcześniejszego wykrywania czynników ryzyka, jak również potrzeby dostosowania działań profilaktycznych do specyfiki różnych grup demograficznych.

W tym miejscu warto wskazać na spostrzeżenia których dokonali Khan i wsp. w swoim badaniu [21]. Zaobserwowali oni bowiem iż w wielu regionach świata spadek standaryzowanych względem wieku wskaźników zapadalności, chorobowości oraz śmiertelności związanych z chorobą niedokrwienną serca (ChNS). Wpływa to również na zmniejszenie obciążenia społecznego tą chorobą, mierzonego liczbą lat życia skorygowanych o niepełnosprawność (DALY). Trend ten jest szczególnie widoczny w krajach rozwiniętych i może wynikać z szeregu czynników, zarówno indywidualnych, jak

i systemowych. Jednym z kluczowych elementów wpływających na zmniejszenie częstości występowania ChNS jest rosnąca świadomość społeczna dotycząca znaczenia zdrowego stylu życia. Coraz większą uwagę zwraca się na profilaktykę chorób układu sercowo-naczyniowego, w tym eliminację czynników ryzyka, takich jak palenie tytoniu, brak aktywności fizycznej oraz nieprawidłowe nawyki żywieniowe, które prowadzą do nadwagi i otyłości [21,22].

Ważnym elementem wspierającym ten pozytywny trend są szeroko zakrojone inicjatywy zdrowia publicznego, ukierunkowane na redukcję palenia tytoniu, które w ostatnich dekadach znacząco zmniejszyło częstość występowania tego nałogu w wielu populacjach [23,24]. Ponadto, wdrażane na poziomie krajowym strategie mające na celu promowanie zdrowego stylu życia, w tym kampanie edukacyjne oraz regulacje prawne dotyczące jakości żywności, mogą odgrywać kluczową rolę w walce z narastającym problemem otyłości [25,26]. Mimo wyraźnej poprawy w zakresie prewencji i leczenia, ChNS wciąż pozostaje wiodącą przyczyną zgonów na świecie, co wskazuje na konieczność dalszych działań mających na celu redukcję jej wpływu na zdrowie publiczne [27].

Szczególną uwagę zwraca sytuacja w krajach Europy Wschodniej, gdzie obciążenie chorobą niedokrwienną serca utrzymuje się na stosunkowo wysokim poziomie [21]. Nie można jednoznacznie przypisać tego zjawiska jednej przyczynie, jednak liczne badania wskazują na wieloczynnikowy charakter tego problemu. Znaczącą rolę mogą odgrywać uwarunkowania socjoekonomiczne, wysoki poziom stresu społecznego, ograniczony dostęp do profilaktyki zdrowotnej oraz powszechność niezdrowych nawyków żywieniowych. Dodatkowo, w wielu krajach regionu obserwuje się wysoki poziom konsumpcji alkoholu, co może przyczyniać się do wzrostu ryzyka chorób sercowo-naczyniowych [21,28]. W niektórych populacjach rosnące obciążenie ChNS może być także efektem zmian demograficznych, w tym starzenia się społeczeństwa, co dodatkowo zwiększa liczbę osób narażonych na rozwój schorzeń układu sercowo-naczyniowego.

OZW są szeroko rozpowszechnionym problemem zdrowotnym, który dotyka zarówno młodsze, jak i starsze osoby, choć częstość występowania wyraźnie wzrasta wraz z wiekiem. W Polsce, epidemiologiczne dane wskazują na znaczące różnice związane z płcią i grupą wiekową, przy czym mężczyźni pozostają bardziej narażeni na zachorowanie niż kobiety w większości analizowanych grup wiekowych [20]. Taka obserwacja nasuwa pytania dotyczące wpływu czynników hormonalnych oraz stylu życia [29]. Z kolei

w Stanach Zjednoczonych częstość występowania OZW zmniejsza się w wyniku efektywniejszej diagnostyki oraz działań prewencyjnych [30]. Należy jednak zauważyć, że różnice między danymi epidemiologicznymi w różnych krajach mogą wynikać nie tylko z odmiennego podejścia do profilaktyki, ale także z różnic w dostępności opieki zdrowotnej. Porównania epidemiologiczne między krajami takimi jak Polska i Stany Zjednoczone są istotne, ponieważ mogą ukazać potencjalne luki w istniejących systemach ochrony zdrowia oraz możliwości poprawy [31].

OZW generują istotne obciążenie dla systemów ochrony zdrowia i gospodarki. Koszty związane z leczeniem i zarządzaniem skutkami OZW, takimi jak przewlekła niewydolność serca czy kolejne hospitalizacje, są znaczne zarówno w Polsce, jak i na świecie [32,33]. Angioplastyka wieńcowa, chociaż kosztowna, znacznie poprawia rokowania pacjentów, zmniejszając śmiertelność pozabiegową, zwłaszcza wśród osób poddanych rehabilitacji [34,35]. Długoterminowa strategia leczenia pacjentów z OZW musi uwzględniać zarówno optymalizację kosztów, jak i zapewnienie kompleksowej opieki obejmującej nie tylko procedury inwazyjne, ale także edukację zdrowotną i rehabilitację kardiologiczną.

Czynniki ryzyka OZW, takie jak nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia i palenie tytoniu, odgrywają kluczową rolę w ich etiologii. Nadciśnienie tętnicze pozostaje dominującym czynnikiem ryzyka, występując u 65,7% pacjentów z zawałem mięśnia sercowego w Polsce, natomiast dyslipidemia dotyczy 34,6%, a palenie tytoniu 32,1% pacjentów [36]. Wpływ tych czynników wymusza zintensyfikowanie działań prewencyjnych, w tym programów kontroli ciśnienia krwi, terapii antytytoniowych oraz szerokiego stosowania statyn [37]. Warto zwrócić uwagę na nietypowe czynniki ryzyka, takie jak przewlekły stan zapalny i predyspozycje genetyczne, które mogą zwiększać podatność na rozwój OZW poprzez destabilizację blaszek miażdżycowych [30]. Dalsze badania nad tymi mechanizmami mogą pomóc w identyfikacji nowych biomarkerów oraz w opracowaniu bardziej zindywidualizowanych strategii diagnostycznych [12].

Deficyty w kontroli czynników ryzyka, takich jak nadciśnienie tętnicze i cukrzyca, mogą przyczyniać się do progresji choroby niedokrwiennej i dalszego zwiększania obciążeń zdrowotnych oraz ekonomicznych na poziomie krajowym. Szczególnie istotna jest skuteczność terapii farmakologicznych, w tym stosowania leków na nadciśnienie tętnicze. Mechanizmy leżące u podstaw retencji sodu i wody, obserwowane

m.in. w przypadku nadciśnienia czy przewlekłej niewydolności serca, mogą mieć istotne znaczenie w rozwijaniu się obciążeń związanych z OZW. Farmakologiczne interwencje ukierunkowane na optymalizację stanu gospodarki elektrolitowej pacjentów, takie jak stosowanie diuretyków, pozwalają nie tylko na poprawę wyników klinicznych, ale także na zmniejszenie ryzyka niewydolności sercowo-naczyniowej [38]. Regularne monitorowanie leków redukujących obciążenie płynowe może zatem stanowić istotny element kompleksowej strategii zarządzania ryzykiem u pacjentów z OZW [39].

Pomimo postępu w diagnostyce i leczeniu OZW, istnieją istotne różnice regionalne w dostępności zaawansowanych procedur oraz jakości opieki zdrowotnej. W Polsce wyższa śmiertelność w regionach o mniejszym doświadczeniu klinicznym wskazuje na pilną potrzebę poprawy organizacji opieki zdrowotnej oraz szkolenia personelu medycznego [40]. Dodatkowo różnice w wynikach leczenia pacjentów rehabilitowanych i nierehabilitowanych wskazują na konieczność zwiększenia dostępności do usług rehabilitacyjnych, które znacząco zmniejszają śmiertelność pozabiegową [41,42]. Wdrażanie kompleksowych modeli opieki, które uwzględniają nowoczesną diagnostykę przy pomocy biomarkerów oraz pełny dostęp do rehabilitacji, jest kluczowe dla poprawy wyników leczenia i jakości życia pacjentów z OZW.

1.4. Diagnostyka ostrych zespołów wieńcowych

Pilna diagnostyka zespołów wieńcowych stanowi kluczowy etap w zarządzaniu pacjentami z potencjalnymi zagrożeniami sercowo-naczyniowymi. W dalszej części pracy omówiony zostanie fundamentalny wkład elektrokardiografii oraz nowoczesnych technik obrazowych w różnicowanie między różnymi typami zawałów serca i ich istotnych biomarkerów sercowych. W kontekście szybkiej i precyzyjnej diagnostyki, rozważone zostaną także wyzwania, przed którymi stoimy, oraz przyszłe kierunki rozwoju w tej dziedzinie, dążąc do poprawy wyników terapeutycznych.

1.4.1. Elektrokardiografia i badania obrazowe

Elektrokardiografia (EKG) odgrywa fundamentalną rolę w diagnostyce ostrych zespołów wieńcowych (OZW), umożliwiając różnicowanie między zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) a zawałem bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI). W przypadku STEMI

charakterystyczne uniesienie odcinka ST w zapisie EKG pozwala na szybkie rozpoznanie całkowitej okluzji tętnicy wieńcowej, co wymaga natychmiastowej interwencji reperfuzyjnej [43]. Z kolei NSTEMI, mimo że również wiąże się z niedokrwieniem mięśnia sercowego, nie wykazuje wspomnianego uniesienia, co czyni proces diagnostyczny bardziej skomplikowanym [7]. W praktyce klinicznej zaleca się wykonanie EKG w ciągu 10 minut od zgłoszenia pacjenta z bólem w klatce piersiowej. Takie podejście pozwala na szybką ocenę stanu pacjenta i podjęcie odpowiednich działań terapeutycznych, co istotnie wpływa na redukcję śmiertelności wewnątrzszpitalnej [7].

Interpretacja zapisów EKG wymaga jednak szczegółowej analizy, obejmującej nie tylko zmiany w odcinku ST, ale także inne wskaźniki, takie jak kompleks QRS czy odcinek PR. W szczególnych przypadkach, takich jak zatorowość płucna czy zapalenie osierdzia, zmiany w EKG mogą naśladować obraz STEMI, co podkreśla potrzebę diagnostyki różnicowej w oparciu o pełny obraz kliniczny. Na przykład uniesienie odcinka ST w zapaleniu osierdzia często ma szeroki charakter i występuje w wielu odprowadzeniach, co różni się od wzorca występującego w STEMI. Podobnie, schorzenia takie jak hipotermia, w której występują charakterystyczne fale Osborna oraz wydłużenie odcinków PR i QRS, mogą być mylnie diagnozowane jako STEMI, jeśli nie zostanie uwzględniony kontekst kliniczny [44,45].

Niektóre nietypowe przypadki, takie jak zespół Takotsubo, stanowią dodatkowe wyzwanie diagnostyczne [46]. Zespół ten, często wywołany stresem emocjonalnym lub fizycznym, imituje STEMI w zapisie EKG, ale angiografia wieńcowa ujawnia brak istotnych zmian w tętnicach wieńcowych [47]. W takich przypadkach konieczne jest przeprowadzenie badań obrazowych, takich jak echokardiografia lub rezonans magnetyczny (MRI), aby potwierdzić diagnozę [4]. W kontekście diagnostyki różnicowej należy także zwrócić uwagę na zawały typu MINOCA, które charakteryzują się brakiem istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych przy jednoczesnych zmianach w biomarkerach i zapisie EKG. Tego rodzaju przypadki wymagają zastosowania bardziej zaawansowanych metod obrazowania, takich jak tomografia komputerowa tętnic wieńcowych (CCTA) [4,48].

Badania obrazowe są nieodzownym uzupełnieniem EKG w diagnostyce OZW, szczególnie w przypadkach wątpliwych lub nietypowych. Angiografia wieńcowa pozostaje złotym standardem pozwalającym na ocenę okluzji i uszkodzenia tętnic wieńcowych, co

jest szczególnie istotne w planowaniu interwencji reperfuzyjnych, takich jak angioplastyka [7]. Zastosowanie technik nieinwazyjnych, takich jak echokardiografia, umożliwia ocenę funkcji mięśnia sercowego i identyfikację niedokrwienia, co jest szczególnie przydatne u pacjentów z NSTEMI lub zespołem Takotsubo [49]. Dodatkowo rezonans magnetyczny serca (MRI) dostarcza dokładnych informacji dotyczących martwicy mięśnia sercowego oraz pomaga w różnicowaniu z innymi schorzeniami, jak zapalenie mięśnia sercowego czy MINOCA [50,51].

Kombinacja EKG z wynikami badań obrazowych oraz biomarkerów sercowych stanowi kluczowy element w zapewnieniu precyzyjnej diagnostyki oraz określeniu odpowiedniej strategii terapeutycznej. Wczesna diagnostyka, umożliwiona dzięki badaniom obrazowym, znacząco wpływa na rokowanie pacjentów. W przypadku STEMI szybkie zastosowanie interwencji reperfuzyjnych zmniejsza śmiertelność wewnątrzzpitalną z 9% do 4%, co podkreśla kluczowe znaczenie szybkiego i precyzyjnego działania diagnostyczno-terapeutycznego [7]. U pacjentów z NSTEMI zaawansowane obrazowanie pozwala na precyzyjne określenie stopnia ryzyka i optymalne zaplanowanie leczenia. Techniki takie jak echokardiografia mogą również wspierać diagnostykę w warunkach ograniczonej dostępności do angiografii.

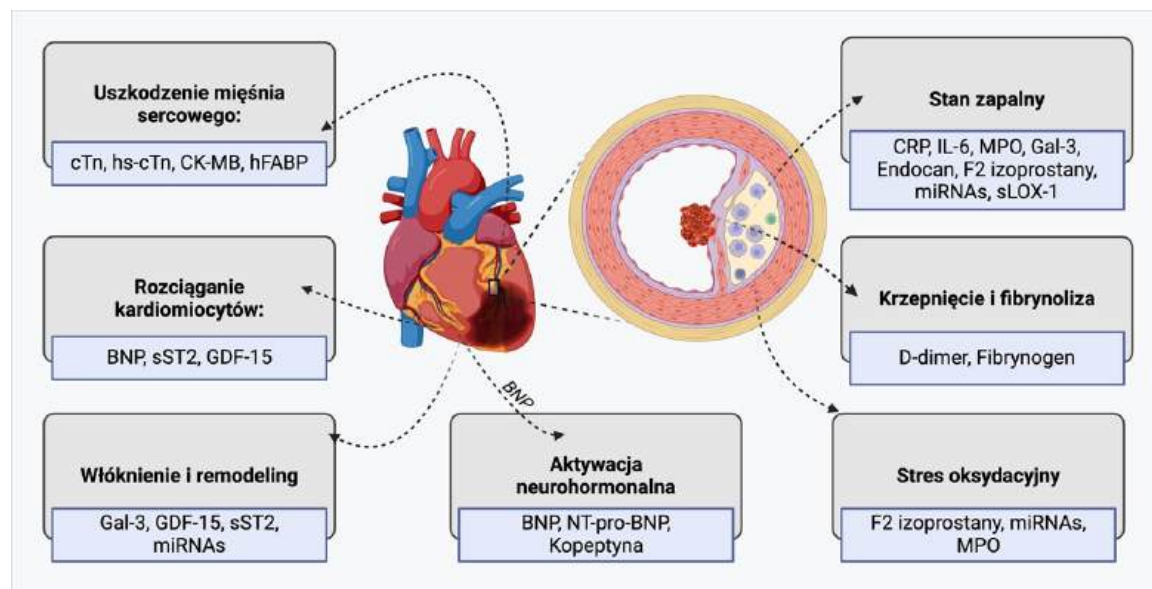
Troponiny, szczególnie w ich wysokoczułych testach (hs-cTn), stanowią kluczowy element współczesnej diagnostyki OZW. Wprowadzenie tych testów zrewolucjonizowało możliwości diagnostyczne, pozwalając na bardziej precyzyjne identyfikowanie nawet niewielkich uszkodzeń mięśnia sercowego. Wysokoczułe testy troponin umożliwiły znaczące skrócenie czasu diagnostyki, co jest szczególnie ważne w kontekście szybkiego wykluczania OZW u pacjentów z niskim ryzykiem. Historia diagnostyki biomarkerowej odzwierciedla jednak długą drogę rozwoju technologii. Początkowo stosowano mniej swoiste wskaźniki, takie jak AST czy CK-MB, które oferowały ograniczoną precyzję w porównaniu do obecnych standardów [50,52]. Dopiero rozwój testów immunoenzymatycznych umożliwił wprowadzenie troponin jako złotego standardu w ocenie martwicy mięśnia sercowego [53].

Pomimo ogromnych postępów, zarówno EKG, jak i badania obrazowe mają pewne ograniczenia. Kosztowność i ograniczona dostępność technik obrazowych, takich jak angiografia wieńcowa lub MRI, mogą stanowić barierę, szczególnie w placówkach o ograniczonych zasobach [54,55]. W przypadkach takich jak MINOCA czy zespół

Takotsubo, gdzie zmiany w tętnicach wieńcowych są minimalne lub nieobecne, interpretacja wyników diagnostycznych wymaga wieloaspektowego podejścia opartego na kompleksowej ocenie klinicznej. Dalszy rozwój metod diagnostycznych, takich jak integracja zaawansowanych technik obrazowania z analizą biomarkerów o wysokiej czułości, może przyczynić się do poprawy wyników leczenia.

1.4.2. Rola biomarkerów sercowych

Biomarkery sercowe odgrywają kluczową rolę w diagnostyce ostrych zespołów wieńcowych (OZW), a troponiny sercowe, zwłaszcza te o wysokiej czułości (hs-cTn), stały się złotym standardem w tej dziedzinie (Rycina 2). Wprowadzenie hs-cTn umożliwiło wykrycie nawet niewielkich uszkodzeń mięśnia sercowego, co znacząco wpłynęło na przyspieszenie procesu diagnostycznego oraz na dokładniejsze różnicowanie między STEMI i NSTEMI [56,57]. Te biomarkery cechują się wyjątkową swoistością i czułością, co pozwala na ich skuteczne wykorzystanie w odróżnianiu niedokrwienia mięśnia sercowego od innych patologii powodujących wzrost poziomu troponin, takich jak niewydolność serca czy choroba nerek [58]. W szczególności możliwość pomiaru minimalnych ilości troponiny daje szansę na wczesną diagnozę OZW oraz znacznie skraca czas do podjęcia interwencji terapeutycznych, co przekłada się na poprawę rokowania pacjentów [59].



Rycina 2. Biomarkery mające zastosowanie w ocenie diagnostycznej i prognostycznej OZW. Źródło: Opracowanie własne.

Mimo licznych zalet, interpretacja wyników hs-cTn wymaga uwzględnienia dynamiki zmian stężeń w określonych odstępach czasu, ponieważ pozwala to na

różnicowanie zawału serca od przewlekłych stanów obciążających mięsień sercowy. Ewolucja biomarkerów diagnostycznych od enzymatycznych markerów, takich jak AST i LDH, do CK-MB, a ostatecznie do troponin o wysokiej czułości, odzwierciedla ogromny postęp technologiczny, który znacząco poprawił dokładność diagnostyki OZW [12].

Biomarkery zapalne, w tym białko C-reaktywne (CRP) i interleukina-6 (IL-6), pełnią istotną rolę nie tylko w diagnostyce, ale także w prognozowaniu ryzyka u pacjentów z OZW. Podwyższony poziom CRP jest markerem aktywności zapalnej, która odgrywa kluczową rolę w destabilizacji blaszek miażdżycowych, prowadząc do zdarzeń wieńcowych [60]. Wysoki poziom CRP, zwłaszcza powyżej 3 mg/L, wiąże się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia kolejnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, co czyni ten biomarker szczególnie użytecznym w populacjach wysokiego ryzyka [61]. Z kolei IL-6, dzięki odzwierciedleniu nasilenia procesów zapalnych, ma potencjał jako biomarker prognostyczny, szczególnie w przypadkach NSTEMI, gdzie diagnoza opiera się na złożonej ocenie różnych wskaźników klinicznych i laboratoryjnych [62]. Biomarkery zapalne okazują się również pomocne w diagnostyce różnicowej mniej typowych przypadków, takich jak MINOCA czy zespół Takotsubo, w których obecność procesów zapalnych może wskazywać na współistniejące mechanizmy patofizjologiczne [63].

Peptydy natriuretyczne, w tym BNP i NT-proBNP, są szeroko stosowane w ocenie pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi, szczególnie w kontekście współistniejącej niewydolności serca. Ich podwyższone stężenia świadczą o przeciążeniu objętościowym i ciśnieniowym serca, co pozwala na lepszą stratyfikację ryzyka i podejmowanie bardziej precyzyjnych decyzji terapeutycznych [64,65]. BNP i NT-proBNP, mimo że są użyteczne w ocenie obciążenia hemodynamicznego, mają również znaczenie prognostyczne, szczególnie w przypadkach NSTEMI, gdzie objawy kliniczne mogą być mniej wyraźne [66]. Wartość diagnostyczna i prognostyczna tych biomarkerów znacząco wzrasta, gdy są one zestawiane z troponinami o wysokiej czułości, co pozwala na bardziej kompleksową ocenę stanu pacjenta [67,68]. Wprowadzenie peptydów natriuretycznych do rutynowej praktyki klinicznej nie tylko poprawiło dokładność diagnostyczną, ale również otworzyło nowe perspektywy w analizie procesów patologicznych związanych z OZW [69].

MikroRNA, takie jak miR-1, miR-133 i miR-208a, są obiecującymi biomarkerami w diagnostyce i prognozowaniu OZW, ze względu na ich kluczową rolę w regulacji ekspresji genów związanych z funkcją serca i patologią kardiologiczną. Badania wykazały,

że poziomy miR-208a koreluje z rozmiarem uszkodzenia mięśnia sercowego, co czyni je potencjalnie precyzyjnym narzędziem diagnostycznym [70]. Mikromolekularne RNA wykazują unikalne wzorce ekspresji w odpowiedzi na uszkodzenia mięśnia sercowego, co pozwala na ich wykorzystanie jako biomarkerów służących do bardziej spersonalizowanej diagnostyki [71,72]. Integracja miRNA z zaawansowanymi technikami badawczymi, takimi jak metabolomika i lipidomika, pozwala na jeszcze dokładniejszą ocenę stanu pacjentów i zmniejszenie ryzyka błędnych diagnoz [73]. Wprowadzenie tych biomarkerów do praktyki klinicznej wymaga jednak dalszych badań nad ich standaryzacją i użytecznością w codziennej diagnostyce. Wprowadzanie do użytku oraz prace nad nowymi biomarkerami w OZW mogą znacząco poprawić zarówno diagnostykę jak i prognozę pacjentów dlatego dalsze prace nad nimi są tak istotne.

2. CEL PRACY

Cel główny:

Ocena wartości diagnostycznej i prognostycznej wybranych biomarkerów w ostrych zespołach wieńcowych (OZW) oraz ich potencjalnego zastosowania w stratyfikacji ryzyka pacjentów, optymalizacji strategii leczenia i przewidywaniu powikłań sercowo-naczyniowych.

Cele szczegółowe:

- Ocena skuteczności stosunku neutrofili do limfocytów (NLR) oraz płytek do limfocytów (PLR) oraz parametrów opartych na płytkach krwi w różnicowaniu pacjentów z OZW i grup kontrolnych.
- Określenie zdolności stosunku monocytów do cholesterolu HDL (MHR) do odzwierciedlenia stanu zapalnego i jego wpływu na przebieg OZW.
- Ocena wartości Cystatyny C, galektyny-3 i suPAR jako potencjalnych markerów OZW, uszkodzenia mięśnia sercowego i progresji choroby.
- Określenie wpływu wysokich wartości NLR, PLR i MHR na ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych (MACE), śmiertelność szpitalną i długoterminową.
- Identyfikacja roli cystatyny C i galektyny-3 w przewidywaniu niewydolności serca po epizodzie OZW.
- Ocena przydatności suPAR i endokanu w ocenie ryzyka niestabilności blaszki miażdżycowej i predykcji zawału mięśnia sercowego.
- Ocena wartości diagnostycznej i prognostycznej endokanu w ostrych zespołach wieńcowych poprzez analizę jego poziomów u pacjentów z różnymi postaciami ACS (STEMI, NSTEMI, niestabilna dławica piersiowa) oraz ich korelację z ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych, w tym MACE i śmiertelnością.

3. KOPIE OPUBLIKOWANYCH PRAC

Diagnostic and prognostic performance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in acute coronary syndromes: A meta-analysis of 90 studies including 45 990 patients

Michał Pruc^{1,2}, Jacek Kubica³, Maciej Banach^{4,5,6,7}, Damian Swieczkowski^{1,8}, Zubaid Rafique⁹, William Frank Peacock⁹, Zbigniew Siudak^{1,10}, Krzysztof Kurek¹, Prabath Nanayakkara¹¹, Łukasz Szarpak^{1,9,12}

¹Department of Clinical Research and Development, LUXMED Group, Warszawa, Poland

²Department of Public Health, International European University, Kyiv, Ukraine

³Department of Cardiology and Internal Medicine, Collegium Medicum, Nicolaus Copernicus University, Bydgoszcz, Poland

⁴Department of Preventive Cardiology and Lipidology, Medical University of Lodz, Łódź, Poland

⁵Cardiovascular Research Centre, University of Zielona Gora, Zielona Góra, Poland

⁶Department of Cardiology and Adult Congenital Heart Diseases, Polish Mother's Memorial Hospital Research Institute (PMMHRI), Łódź, Poland

⁷Ciccarone Center for the Prevention of Cardiovascular Disease, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, United States

⁸Department of Toxicology, Faculty of Pharmacy, Medical University of Gdansk, Gdańsk, Poland

⁹Henry JN Taub Department of Emergency Medicine, Baylor College of Medicine, Houston, TX, United States

¹⁰Collegium Medicum, Jan Kochanowski University in Kielce, Kielce, Poland

¹¹Division of Acute Medicine, Department of Internal Medicine, Amsterdam UMC, VU University, Amsterdam, the Netherlands

¹²Research Unit, Maria Skłodowska-Curie Białystok Oncology Center, Warszawa, Poland

Editorial

by Lippi and Henry

Correspondence to:

Prof. Łukasz Szarpak, PhD, DPH, MBA, DBA, FERC, Henry JN Taub Department of Emergency Medicine, Baylor College of Medicine, One Baylor Plaza — BCM285, Houston, TX 77030, phone: +48 500 186 225, e-mail: lukasz.szarpak@gmail.com, lukasz.szarpak@bcm.edu

Copyright by the Author(s), 2024

DOI: 10.33963/v.phj.99554

Received:

January 21, 2024

Accepted:

February 26, 2024

Early publication date:

March 7, 2024

ABSTRACT

Background: Cardiovascular disease is a leading cause of mortality worldwide and is likely to rise. Acute coronary syndrome (ACS) is consequent on inflammation. As a common and cost-effective inflammatory biomarker, the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) may be beneficial in cardiovascular medicine.

Aims: This meta-analysis examines the diagnostic and prognostic performance of the NLR in ACS.

Methods: We systematically searched PubMed Central, Medline, Scopus, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, and Clinicaltrial.gov databases. The search spanned from databases inception to January 10, 2024. The findings were aggregated into normalized mean differences with 95% confidence intervals.

Results: Ninety articles, with 45 990 participants, were included. Pooled analysis of the NLR varied and was higher in ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) vs. non-ST-segment elevation myocardial infarction patients (4.94 ± 3.24 vs. 3.24 ± 2.74), acute myocardial infarction vs. unstable angina (4.47 ± 3.43 vs. 2.97 ± 1.58), ACS vs. stable angina (SA) (5.45 ± 4.28 vs. 2.46 ± 2.15), and ACS vs. controls (5.31 ± 4.01 vs. 2.46 ± 2.45). The NLR also was associated with ACS mortality, with survivors having lower results (3.67 ± 2.72 vs. 5.56 ± 3.93). Subanalysis showed that differences in the NLR were observed in STEMI survivors (4.28 ± 3.24 vs. 6.79 ± 3.98). Of ACS patients with major cardiovascular events (MACE) vs. without MACE, the NLR was 6.29 ± 4.89 vs. 3.82 ± 4.12 . In STEMI patients, the NLR differed between those with and without MACE (6.99 ± 5.27 vs. 4.99 ± 4.12).

Conclusions: The NLR is an effective tool for differentiating between different types of ACS. A high NLR is associated with ACS and increased MACE at 30 days. The NLR also appears to be a good predictor of MACE risk, at least in STEMI patients.

Key words: acute coronary syndrome, biomarkers, diagnostic techniques, neutrophil-to-lymphocyte ratio, prognosis

WHAT'S NEW?

Research published so far indicates that the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) may be an effective and cost-effective predictor of outcomes in conditions where inflammation has a crucial role. This meta-analysis aimed to determine the diagnostic and prognostic performance of the NLR in acute coronary syndromes (ACS). Our study showed that the NLR is an effective tool for differentiating between different types of ACS. The NLR is higher in acute myocardial infarction (AMI) vs. unstable angina (UA), ACS vs. stable angina (SA), ACS vs. controls, and between ACS survivors vs. ACS deceased. A high NLR is associated with ACS and increased major cardiovascular events (MACE) at 30 days. The NLR also appears to be a good predictor of MACE risk. Considering the above results, as well as the wide availability and cost-effectiveness of the NLR index, our meta-analysis has suggested the potential positive predictive and diagnostic properties of the NLR in ACS patients.

INTRODUCTION

The neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) is a cost-effective potential inflammatory marker used to assess the prognosis in many diseases, such as COVID-19 [1], diabetes [2], head and neck cancer [3], multiple organ dysfunction syndrome [4], etc. The NLR is also recommended as a potentially useful indicator for assessing the response to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer [5]. The biomarker may also have applications in cardiovascular disease diagnosis and prediction. In a recently published retrospective observational study, Ha et al. showed that an NLR >3.4 is associated with worse one-year survival after percutaneous coronary intervention (91.4% vs. 95.4%, log-rank $P < 0.004$) [6]. It is also recommended to use the NLR, rather than other hematological parameters, such as white blood cell count, for 30-day mortality risk stratification in elderly patients after acute coronary syndrome (ACS) [7]. Finally, in patients with heart failure, an increased NLR was associated with increased all-cause mortality during a median follow-up of 66 months [8].

Many mechanisms related to the functioning of the immune system have been well described in the development of atherosclerosis and atherothrombosis [9, 10]. Macrophages and T lymphocytes are involved in the process of formation and development of atherosclerotic plaque. Additionally, pro-inflammatory cytokines, e.g., interleukins (especially IL-1, IL-6, IL-12, and IL-18), accelerate the development of atherosclerotic lesions. Other pro-inflammatory proteins, including tumor necrosis factor- α (TNF- α) or macrophage colony-stimulating factor (M-CSF), have similar properties [11]. In patients with diagnosed heart failure (both with preserved and reduced ejection fraction), increased concentrations of inflammatory cytokines are observed. Elevated cytokine levels also correlate with increased risk of decompensation and negative outcomes [12, 13].

Anti-cytokine drugs may be a promising strategy in the development of cardiovascular pharmacotherapy, especially when included as part of a personalized approach [14, 15]. The introduction of these types of drugs is an additional argument in support of the pro-inflammatory etiology of cardiovascular diseases and to reduce inflammation-related residual CVD risk. Unfortunately, conducting a clinical trial with unambiguous results in this population has been

a challenge. Clinical trials to date, in most cases, have been terminated prematurely due to lack of direct benefit to participants or lack of impact on endpoints such as major adverse cardiovascular events (MACE) [16].

Overall, given the potential usefulness of the NLR in assessing prognosis in patients after ACS, this meta-analysis aims to determine NLR utility as a prognostic and diagnostic biomarker.

MATERIAL AND METHODS

The present study employed a systematic review and meta-analysis approach, adhering to the guidelines outlined in the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) protocol (Supplementary material, *Table S1*) [17]. There was no patient or public involvement in this study. A full study protocol is available for this review and can be accessed on PROSPERO, an international register of systematic reviews (Record number: CRD42023468529). The data underlying this article will be shared upon reasonable request.

Data sources and searches

Two authors (MP and MT) independently conducted a comprehensive systematic review of the literature, encompassing all publications cited on the PubMed, Medline, Scopus, Embase, the Cochrane Central Register of Controlled Trials, and Clinicaltrial.gov databases, from databases inception to January 10, 2024. The search phrase employed for this purpose was as follows: "neutrophil-to-lymphocyte ratio" OR "neutrophil-to-lymphocyte ratio" OR "neutrophil/lymphocyte ratio" OR "neutrophil-lymphocyte ratio" OR "neutrophil-lymphocyte ratio" OR "Neutrophils to lymphocytes ratio" OR "Neutrophils-to-lymphocytes ratio" OR "neutrophils lymphocytes ratio" OR "neutrophils/lymphocytes ratio" OR "NLR" AND "acute coronary syndrome" OR "ACS" or "ST Segment Elevation Myocardial Infarction" OR "ST Elevated Myocardial Infarction" OR "ST-elevation MI" OR "STEMI" OR "non-ST elevation myocardial infarction" OR "NSTEMI" OR "myocardial infarction" OR "unstable angina". Moreover, we searched the bibliographies of the target studies for additional references. If multiple publications from partially or completely overlapping cohorts were found, only the most recent publication with the larger sample size was included.

Inclusion and exclusion criteria

The inclusion criteria were randomized and non-randomized trials, as well as studies that reported NLR values in adult participants (aged ≥ 18 years) with different ACS forms. Reviews, meta-analyses, editorials, conference papers, case series with <10 participants, studies of pediatric populations, and non-English language studies were excluded.

Data extraction and quality assessment

Data was extracted by three independent reviewers (MP, MT, and LS) into a structured pro forma in an Excel sheet. Any discrepancies were resolved by consensus following a discussion with all the reviewers. Data on study characteristics (author, country, region, study design, sample sizes), patient demographics (baseline characteristics, major cardiovascular event [MACE] [Supplementary material, Table S2]), and NLR values were extracted. We extracted the mean and standard deviation or median and interquartile range for continuous variables and the number of patients belonging to each category for dichotomous variables.

Observational studies were appraised using the modified Newcastle-Ottawa Scale [18]. In each study, the domains that were assessed included the representation of patients by the subjects, selection of comparative groups, ascertainment of exposure and outcomes, and duration and comprehensiveness of follow-up, if applicable. The quality assessment of articles ranged from low (0–4), moderate (5–6), to high scores (7–9), representing three different levels of study quality.

Statistical analysis

The statistical analysis was performed in accordance with the recommendations of the Cochrane Collaboration and the standards for reporting the quality of meta-analyses [19]. Statistical analyses were performed using Review Manager software (version 5.4, Nordic Cochrane Centre, Cochrane Collaboration, Denmark) and Stata (version 14, StataCorp, College Station, TX, US). Outcomes were reported as the pooled odds ratio (OR), standard mean difference (SMD), and the corresponding 95% confidence intervals (95% CI). When the continuous outcome was reported as median, range, and interquartile range, we estimated means and standard deviations using the formula described by Hozo et al. [20]. Random-effects models were used for all analyses. Heterogeneity between studies was assessed quantitatively using the I^2 statistic. I^2 values of $<50\%$, between 50% and 75%, and $>75\%$ were taken to represent low, moderate, and high degrees of heterogeneity, respectively. All tests were 2-sided and P -values <0.05 were considered statistically significant. We used Egger's test and funnel plots to check for potential bias and performed funnel plot tests for asymmetry to assess potential publication bias if there were more than ten trials in a single meta-analysis. Finally, in sensitivity analyses, leave-one-out analysis was performed.

RESULTS

Characteristics and quality assessments of included studies

The flow diagram of the study selection process is shown in Figure 1. In the primary search, a total of 1148 references were initially included. Of these, 443 articles were eliminated due to duplication, while additional 502 articles were omitted based on an assessment of their titles and abstracts. Following a comprehensive examination of 203 research studies, 113 were excluded due to their publication category (44 case reports/series, 18 abstracts, 17 letters/editorials, and 34 review articles). Finally, 90 articles were included in this meta-analysis [S1–S90].

Essential characteristics of the included studies are outlined in Supplementary material, Table S3. Overall, the 86 studies included in this meta-analysis provided a combined cohort of 45 990 patients. The sample size of studies varied from 59 to 6560 patients.

Of all analyzed studies, 90 were cohort studies, 34 were prospective studies, 42 were retrospective studies, and 14 were cross-sectional studies. The worldwide distribution of studies is presented in Figure 2. All studies had high quality based on Newcastle Ottawa Scale (Supplementary material, Table S3).

Meta-analysis

Pooled analysis of the NLR varied and was higher in ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) vs. non-ST elevation myocardial infarction (NSTEMI) patients; 4.94 ± 3.24 vs. 3.24 ± 2.74 (SMD = 0.61; 95% CI, 0.39–0.83; $P < 0.001$; Figure 3). It also showed a difference between acute myocardial infarction (AMI) vs. unstable angina (UA) (4.47 ± 3.43 vs. 2.97 ± 1.58 ; SMD = 1.19; 95% CI, 0.80–1.59; Figure 4), ACS vs. stable angina (SA) (5.45 ± 4.28 vs. 2.46 ± 2.15 ; SMD = 1.67; 95% CI, 1.29–2.04; $P < 0.001$; Figure 5), and ACS vs. controls (SMD = 5.31 ± 4.01 vs. 2.46 ± 2.45 ; SMD = 0.93; 95% CI, 0.70–1.16; $P < 0.001$; Figure 6).

The NLR also was associated with mortality in ACS, with survivors having lower results; 3.67 ± 2.72 vs. 5.56 ± 3.93 (SMD = -2.55 ; 95% CI, -3.90 to -1.19 ; $P < 0.001$). Subanalysis showed that differences in the NLR were observed in STEMI survivors (4.28 ± 3.24 vs. 6.79 ± 3.98 ; SMD = -1.94 ; 95% CI, -2.82 to -1.07 ; $P < 0.001$) but not observed in those with NSTEMI (SMD = -0.63 ; 95% CI, -2.54 to 1.28 ; $P = 0.52$; Figure 7). No bias was found in the results of the studies in funnel plots of mortality risk.

Twenty-three studies also reported the relationship between NLR levels and MACE occurrence. Of ACS patients with MACE, the NLR was 6.29 ± 4.89 , compared to only 3.82 ± 4.12 for those without MACE (SMD = 2.80; 95% CI, 1.28 to 4.32; $P < 0.001$). In the subgroup of patients with STEMI, the NLR was different between patients with and without MACE; 6.99 ± 5.27 vs. 4.99 ± 4.12 , respectively (SMD = 1.85; 95% CI, 0.90 to 2.80; $P < 0.001$). In NSTEMI patients, the NLR ratio for those with and without MACE

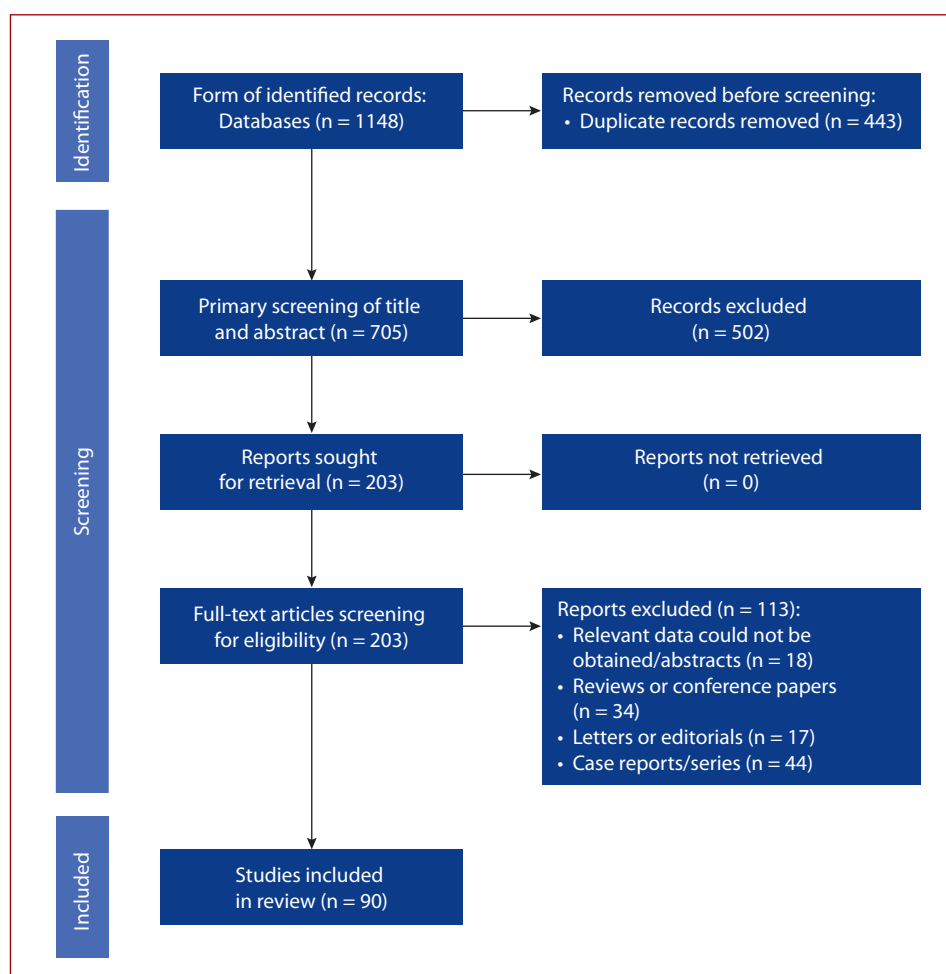


Figure 1. Flow diagram of study selection

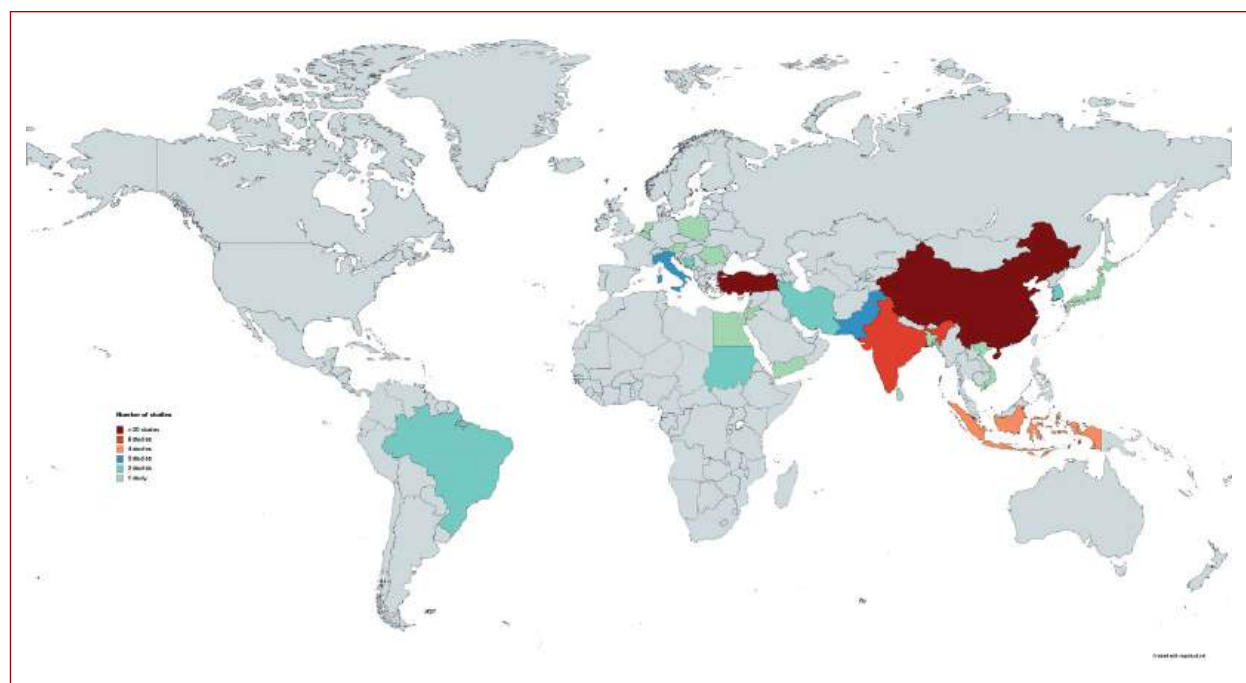


Figure 2. Worldwide distribution of studies included in the meta-analysis

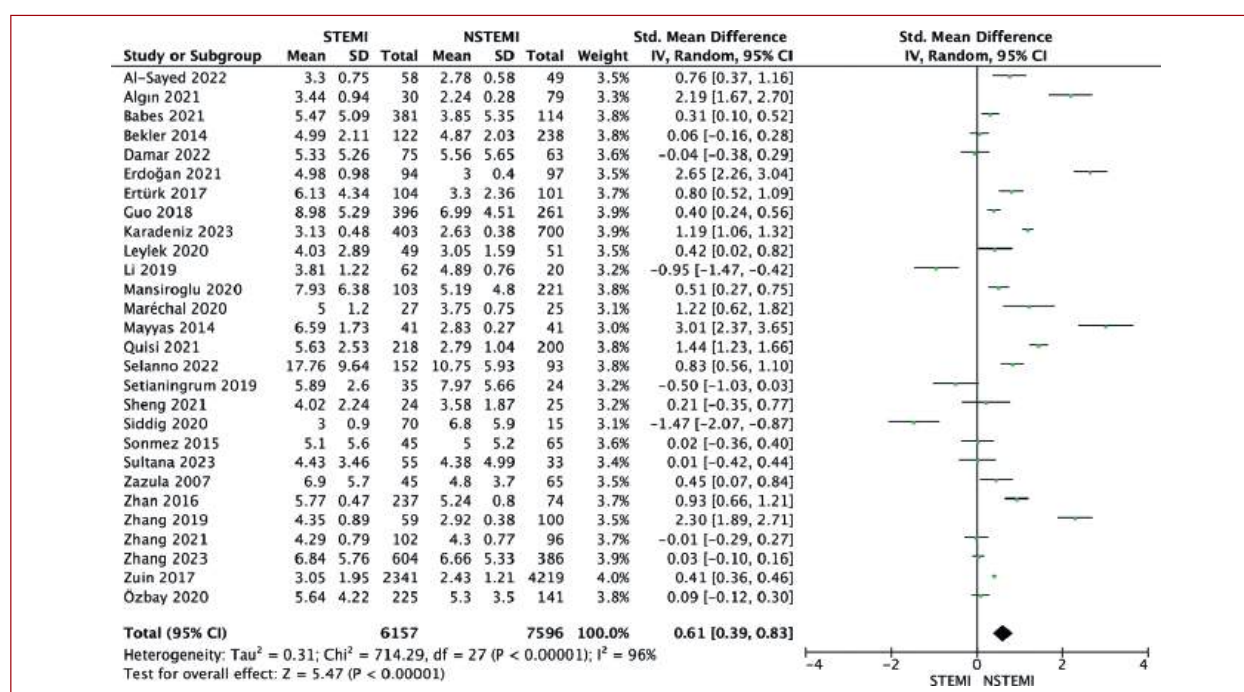


Figure 3. Forest plot of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in STEMI and NSTEMI patients. The center of each square represents the standardized mean differences for individual trials, and the corresponding horizontal line represents a 95% confidence interval. The diamonds represent pooled results

Abbreviations: CI, confidence interval; NSTEMI, non-ST-segment elevation myocardial infarction; SD, standard deviation; STEMI, ST-segment elevation myocardial infarction

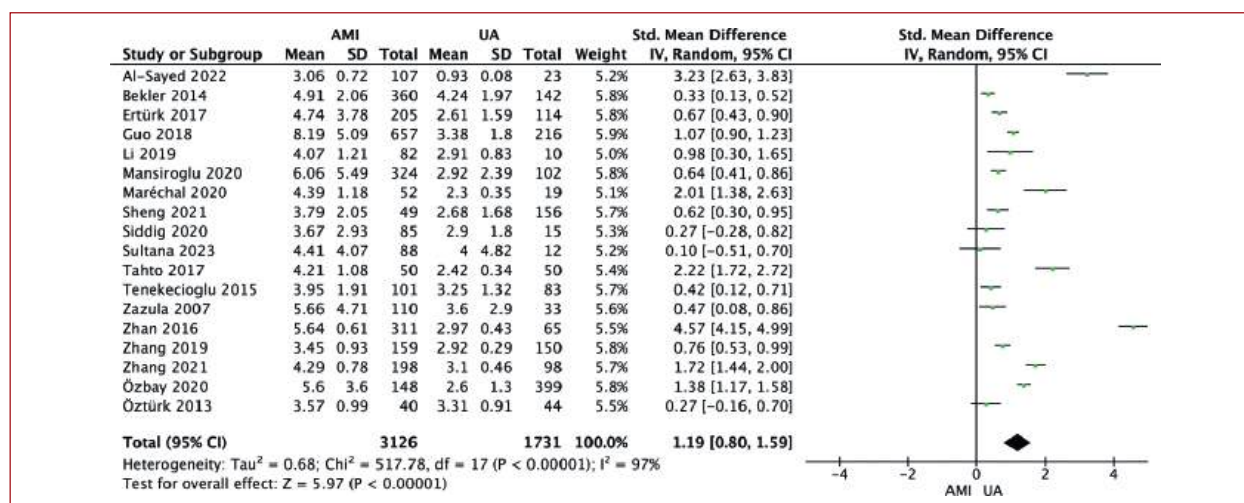


Figure 4. Forest plot of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in acute myocardial infarction (AMI) vs. unstable angina (UA) patients. The center of each square represents the standardized mean differences for individual trials, and the corresponding horizontal line represents a 95% confidence interval. The diamonds represent pooled results

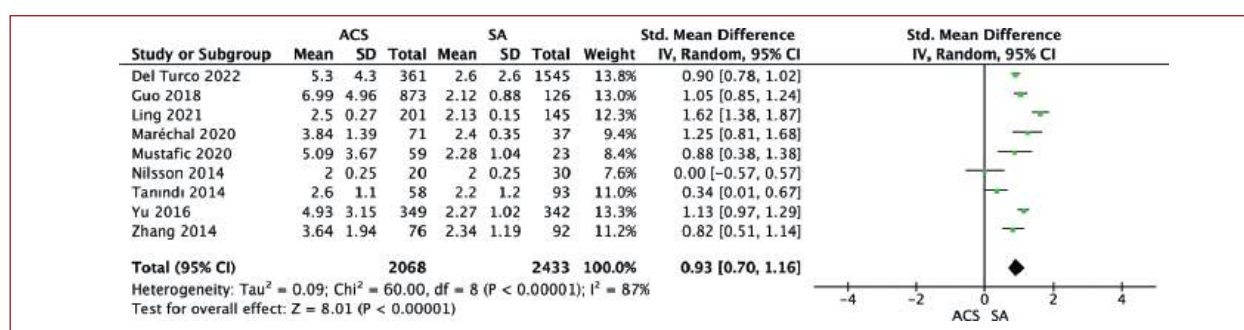


Figure 5. Forest plot of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in acute myocardial infarction (ACS) vs. stable angina (SA) patients. The center of each square represents the standardized mean differences for individual trials, and the corresponding horizontal line represents a 95% confidence interval. The diamonds represent pooled results

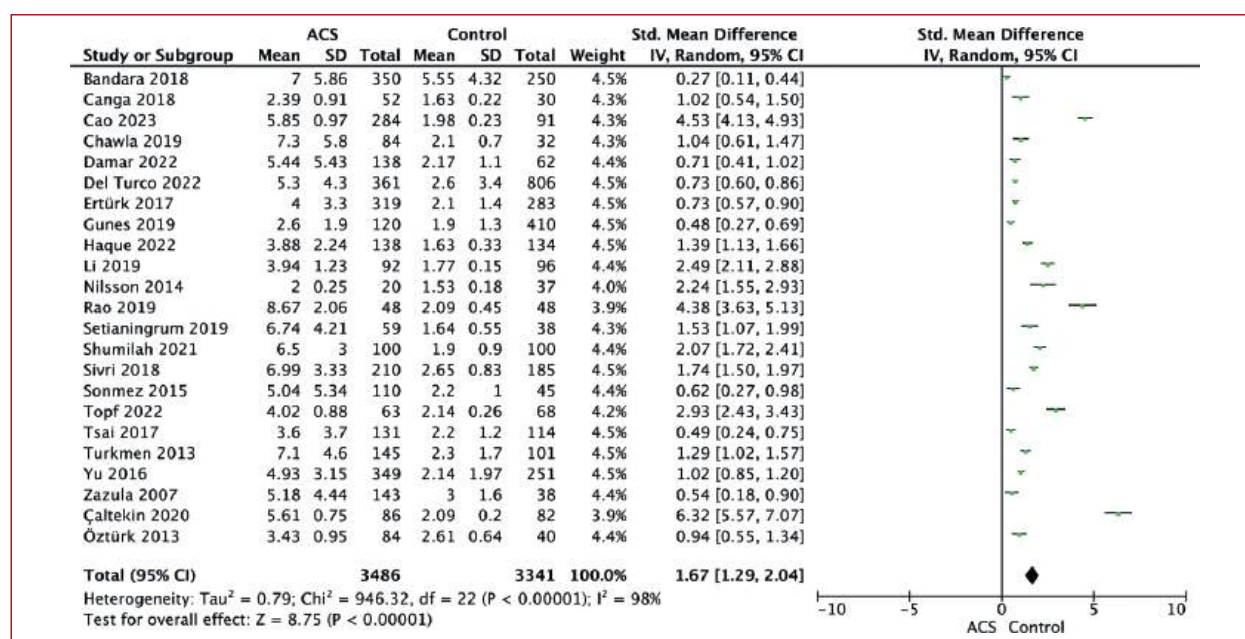


Figure 6. Forest plot of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in acute coronary syndrome (ACS) vs. control patients. The center of each square represents the standardized mean differences for individual trials, and the corresponding horizontal line represents a 95% confidence interval. The diamonds represent pooled results

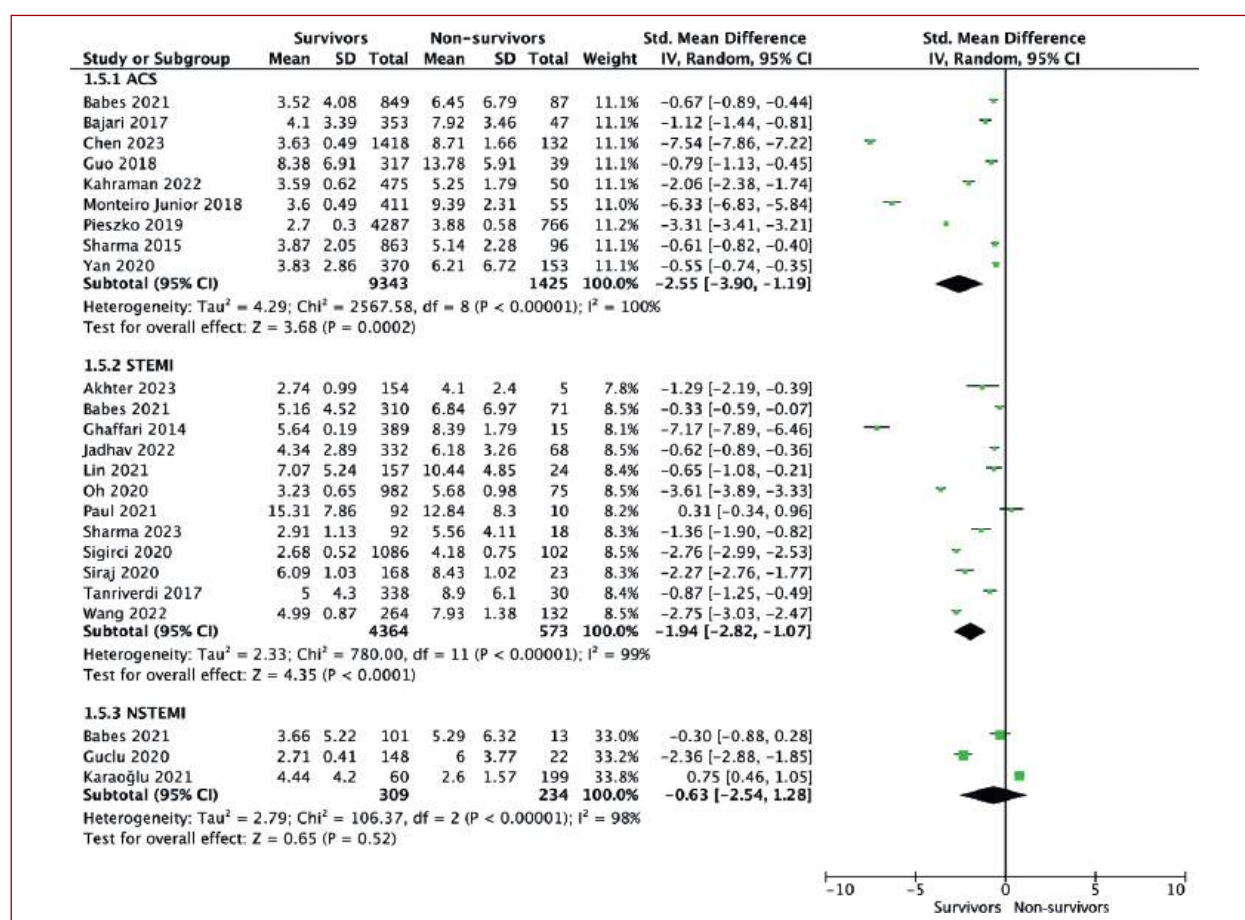


Figure 7. Forest plot of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in survivors vs. non-survivors in ACS, STEMI, and NSTEMI patients. The center of each square represents the standardized mean differences for individual trials, and the corresponding horizontal line represents a 95% confidence interval. The diamonds represent pooled results

Abbreviations: see Figure 3

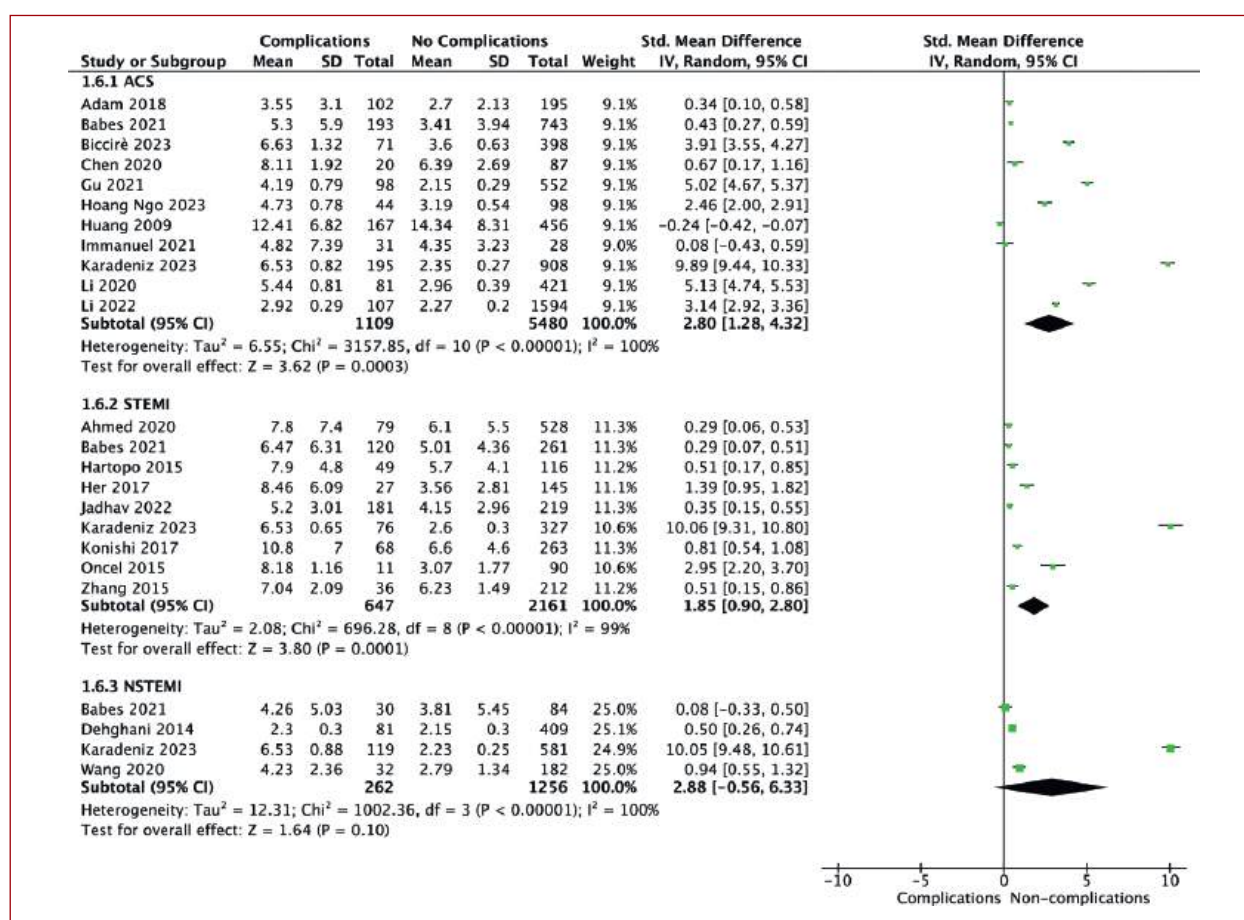


Figure 8. Forest plot of the neutrophil-to-lymphocyte ratio for major cardiovascular events (MACE) and non-MACE in ACS, STEMI, and NSTEMI patients. The center of each square represents the standardized mean differences for individual trials, and the corresponding horizontal line represents a 95% confidence interval. The diamonds represent pooled results

Abbreviations: see Figure 3

was 4.86 ± 2.69 vs. 2.39 ± 1.59 , respectively ($SMD = 2.88$; 95% CI, 2.88; 95% CI, -0.56 to 6.33; $P = 0.10$; Figure 8). No bias was found in the results of the studies on funnel plots of MACE risk.

DISCUSSION

Our meta-analysis showed that the NLR was higher in AMI vs. UA, ACS vs. SA, ACS vs. controls, and ACS survivors vs. ACS deceased. The NLR was also higher for patients suffering a MACE compared to those without a MACE-based endpoint. Considering the above results as well as the wide availability and cost-effectiveness of the NLR index, our meta-analysis has suggested the potential good predictive and diagnostic properties of the NLR in ACS patients. Furthermore, our meta-analysis showed that the NLR may be a good predictor of MACE risk, at least in STEMI patients. The latter may be particularly useful in routine clinical settings.

Other meta-analyses conducted to date have provided results similar to our findings. In a 2018 meta-analysis that included 14 studies and 10 245 post-STEMI patients after percutaneous coronary intervention, the authors found NLR differences in numerous parameters (mortality, MACE, stent thrombosis, long-term mortality, etc.). Furthermore,

compared to other meta-analyses, as well as ours, the population included in the just-mentioned analysis was more homogeneous [21]. Moreover, in a meta-analysis by Dong et al, the authors reported that an increased NLR before ACS treatment was associated with poor long-term prognosis and higher in-hospital mortality compared to patients with lower NLR values. Importantly, their work proposed an NLR cut-off of 5.0 as a risk estimation after ACS [22]. Taking into account the results of our meta-analysis and the previously presented meta-analyses [23], a 5.0 risk stratification cut-off point seems reasonable.

Other meta-analyses have indirectly suggested NLR value in predicting cardiovascular risk, thus supporting its use in cardiovascular medicine. For example, the NLR may predict cardiovascular or all-cause mortality in patients with chronic kidney disease as shown by a 2021 meta-analysis in which a higher NLR rate was associated with increased risk of cardiovascular mortality (HR 1.45; 95% CI, 1.18–1.79; $P < 0.001$) [24]. The same conclusion was reported in another meta-analysis [25]. The NLR may also be a useful biomarker in differentiating patients requiring in-depth diagnostics for coronary artery abnormalities and in patients with Kawasaki disease [26]. In the context

of acute pulmonary embolism, the NLR turned out to be a good predictor of short-term (in-hospital and 30-day) mortality and long-term mortality [27]. Additionally, when assessing the predictive properties of the NLR, it should be taken into account that recognized cardiovascular risk factors are also associated with an increased NLR value. Thus, poor glycemic control, as indicated by elevated HbA1c, leads to increased NLR values [28]. A similarly elevated NLR is observed in patients with hypertension [29].

Compared to other biomarkers of the systematic inflammatory response, the NLR is easier to obtain; a basic blood count is sufficient [30, 31]. Moreover, compared to other leukocyte subtypes, it is a more stable biomarker [32]. Thus, the NLR is an effective and cost-effective alternative to other biomarkers. As with most biomarkers, studies are needed to demonstrate the true prognostic value of the cut-off.

Considering the above, the predictive properties of the NLR in the context of MACE risk seem to be the most clinically useful. Identifying patients at the highest risk of developing MACE within a predictable and well-defined time frame remains a significant clinical challenge. Identification of patients at risk of MACE may lead to more optimized care for this group of patients. However, our meta-analysis showed some limitations in this context, primarily the lack of statistical significance for patients with NSTEMI (NLR for those with and without MACE was 4.86 ± 2.69 vs. 2.39 ± 1.59 , respectively; SMD = 2.88; 95% CI, 2.88; 95% CI, -0.56 to 6.33; $P = 0.10$). Therefore, the clinical usefulness of the NLR would be limited to STEMI patients, for whom statistical significance was obtained. This difference seems justified on the basis of basic science. Since in the course of STEMI, myocardial damage and microvascular obstruction are usually more prominent compared to NSTEMI, activation of the immune system is more expected, leading to an increased NLR value [33, 34]. Further research, in particular, to confirm the usefulness of the predictive properties of the NLR in the context of MACE, is needed. Research should also define the time interval in which NLR-based prediction is most accurate as well as indicate for which outcomes (defined variously in studies as components of the composite MACE endpoint) the predictive properties of the NLR may be most useful.

Limitations of the study

Some limitations of the current meta-analysis should be highlighted. As the summation of the totality of the data was derived from retrospective analyses, prospective validation would still be of value to determine the impact of interventions applied to patients identified by the NLR as high-risk. Finally, although others have evaluated a broader spectrum of cardiovascular diseases, our analysis was limited to only adult patients with acute coronary syndromes; therefore, our conclusions must be restricted to this cohort. Ultimately, despite these limitations, the large sample size analyzed in this study suggests that the NLR is an excellent

predictor of outcomes in selected patients with specific cardiovascular pathology.

CONCLUSIONS

Overall, we evaluated 86 studies, involving 44 486 patients and concluded that NLR is an effective tool for differentiating between different types of ACS. A high NLR is associated with ACS and increased MACE at 30 days. The NLR also appears to be a good predictor of MACE risk, at least in STEMI patients. Further research should aim to confirm in which patient population the NLR has the best predictive properties, what time frame is acceptable, and for which MACE the NLR shows predictive properties.

Supplementary material

Supplementary material is available at https://journals.viamedica.pl/polish_heart_journal.

Article information

Conflict of interest: None declared.

Funding: None.

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, which allows downloading and sharing articles 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 polishheartjournal@ptkardio.pl

REFERENCES

- Gozukucuk R, Kilic HH, Uyanik BS, et al. The Importance of hematological parameters in the prognosis of patients with severe COVID-19, A single-center retrospective study. *Niger J Clin Pract.* 2023; 26(9): 1297–1302, doi: [10.4103/njcp.njcp_22_23](https://doi.org/10.4103/njcp.njcp_22_23), indexed in Pubmed: [37794542](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37794542/).
- Mahajan M, Prasad MK, Ashok C, et al. The Correlation of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio With Microvascular Complications in Patients With Diabetes Mellitus. *Cureus.* 2023; 15(9): e44601, doi: [10.7759/cureus.44601](https://doi.org/10.7759/cureus.44601), indexed in Pubmed: [37799262](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37799262/).
- Kaźmierska J, Bajon T, Winiecki T, et al. Significance of neutrophil to lymphocyte ratio as a predictor of outcome in head and neck cancer treated with definitive chemoradiation. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2023; 28(3): 389–398, doi: [10.5603/RPOR.a2023.0042](https://doi.org/10.5603/RPOR.a2023.0042), indexed in Pubmed: [37795402](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37795402/).
- He YM, Liu X, Zhong SY, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in relation to trauma severity as prognosis factors in patients with multiple injuries complicated by multiple organ dysfunction syndrome: A retrospective analysis. *Immun Inflamm Dis.* 2023; 11(9): e1031, doi: [10.1002/iid3.1031](https://doi.org/10.1002/iid3.1031), indexed in Pubmed: [37773708](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37773708/).
- Kusama H, Kittaka N, Soma Ai, et al. Predictive factors for response to neoadjuvant chemotherapy: inflammatory and immune markers in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer.* 2023; 30(6): 1085–1093, doi: [10.1007/s12282-023-01504-y](https://doi.org/10.1007/s12282-023-01504-y), indexed in Pubmed: [37782377](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37782377/).
- Ha ET, Yee A, Peterson SJ, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and prognosis in patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome. *Cardiovasc Revasc Med.* 2023, doi: [10.1016/j.carrev.2023.09.003](https://doi.org/10.1016/j.carrev.2023.09.003), indexed in Pubmed: [37714727](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37714727/).
- Khan UH, Pala MR, Hafeez I, et al. Prognostic value of hematological parameters in older adult patients with acute coronary syndrome undergoing coronary intervention: a single centre prospective study. *J Geriatr Cardiol.* 2023; 20(8): 596–601, doi: [10.26599/1671-5411.2023.08.008](https://doi.org/10.26599/1671-5411.2023.08.008), indexed in Pubmed: [37675260](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37675260/).
- Wu CC, Wu CH, Lee CH, et al. Association between neutrophil percentage-to-albumin ratio (NPAR), neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and long-term mortality in community-dwelling adults with heart failure: evidence from US NHANES

- 2005-2016. *BMC Cardiovasc Disord.* 2023; 23(1): 312, doi: [10.1186/s12872-023-03316-6](https://doi.org/10.1186/s12872-023-03316-6), indexed in Pubmed: [37344786](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37344786/).
9. Szarpak L, Lapinski M, Gasecka A, et al. Performance of Copeptin for Early Diagnosis of Acute Coronary Syndromes: A Systematic Review and Meta-Analysis of 14,139 Patients. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2021; 9(1), doi: [10.3390/jcdd9010006](https://doi.org/10.3390/jcdd9010006), indexed in Pubmed: [35050216](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35050216/).
10. Gasecka A, Rogula S, Szarpak L, et al. LDL-Cholesterol and Platelets: Insights into Their Interactions in Atherosclerosis. *Life (Basel).* 2021; 11(1), doi: [10.3390/life11010039](https://doi.org/10.3390/life11010039), indexed in Pubmed: [33440673](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33440673/).
11. García-Escobar A, Vera-Vera S, Tébar-Márquez D, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio an inflammatory biomarker, and prognostic marker in heart failure, cardiovascular disease and chronic inflammatory diseases: New insights for a potential predictor of anti-cytokine therapy responsiveness. *Microvasc Res.* 2023; 150: 104598, doi: [10.1016/j.mvr.2023.104598](https://doi.org/10.1016/j.mvr.2023.104598), indexed in Pubmed: [37633337](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37633337/).
12. Hanna A, Frangogiannis NG. Inflammatory Cytokines and Chemokines as Therapeutic Targets in Heart Failure. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2020; 34(6): 849–863, doi: [10.1007/s10557-020-07071-0](https://doi.org/10.1007/s10557-020-07071-0), indexed in Pubmed: [32902739](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32902739/).
13. Sanders-van Wijk S, van Empel V, Davarzani N, et al. TIME-CHF investigators. Circulating biomarkers of distinct pathophysiological pathways in heart failure with preserved vs. reduced left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2015; 17(10): 1006–1014, doi: [10.1002/ehfj.414](https://doi.org/10.1002/ehfj.414), indexed in Pubmed: [26472682](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26472682/).
14. Maieran S, Webb R, Banach M, et al. The role of inflammation and the possibilities of inflammation reduction to prevent cardiovascular events. *Eur Heart J Open.* 2022; 2(4): oead039, doi: [10.1093/ehjopen/oead039](https://doi.org/10.1093/ehjopen/oead039), indexed in Pubmed: [35919577](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35919577/).
15. Seegobin K, Alhaj Moustafa M, Majeed U, et al. Macrophage Activation Led Acute Heart Failure Managed Successfully with Immunosuppression. *J Blood Med.* 2021; 12: 1037–1043, doi: [10.2147/JBM.S340361](https://doi.org/10.2147/JBM.S340361), indexed in Pubmed: [34916863](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34916863/).
16. Chaffey L, Roberti A, Greaves DR. Drug repurposing in cardiovascular inflammation: Successes, failures, and future opportunities. *Front Pharmacol.* 2022; 13: 1046406, doi: [10.3389/fphar.2022.1046406](https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1046406), indexed in Pubmed: [36339576](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36339576/).
17. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021; 372: n71, doi: [10.1136/bmj.n71](https://doi.org/10.1136/bmj.n71).
18. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol.* 2010; 25(9): 603–605, doi: [10.1007/s10654-010-9491-z](https://doi.org/10.1007/s10654-010-9491-z), indexed in Pubmed: [20652370](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20652370/).
19. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. Cochrane Bias Methods Group, Cochrane Statistical Methods Group. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011; 343: d5928, doi: [10.1136/bmj.d5928](https://doi.org/10.1136/bmj.d5928), indexed in Pubmed: [22008217](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22008217/).
20. Hozo SP, Djulbegovic B, Hozo I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. *BMC Med Res Methodol.* 2005; 5: 13, doi: [10.1186/1471-2288-5-13](https://doi.org/10.1186/1471-2288-5-13), indexed in Pubmed: [15840177](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15840177/).
21. Zhang S, Diao J, Qi C, et al. Predictive value of neutrophil to lymphocyte ratio in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction after percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018; 18(1): 75, doi: [10.1186/s12872-018-0812-6](https://doi.org/10.1186/s12872-018-0812-6), indexed in Pubmed: [29716535](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29716535/).
22. Dong CH, Wang ZM, Chen SY. Neutrophil to lymphocyte ratio predict mortality and major adverse cardiac events in acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Clin Biochem.* 2018; 52: 131–136, doi: [10.1016/j.clinbiochem.2017.11.008](https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2017.11.008), indexed in Pubmed: [29132766](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29132766/).
23. Wang X, Zhang G, Jiang X, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio in relation to risk of all-cause mortality and cardiovascular events among patients undergoing angiography or cardiac revascularization: a meta-analysis of observational studies. *Atherosclerosis.* 2014; 234(1): 206–213, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2014.03.003](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.03.003), indexed in Pubmed: [24681815](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24681815/).
24. Ao G, Wang Y, Qi X, et al. Association of neutrophil-to-lymphocyte ratio and risk of cardiovascular or all-cause mortality in chronic kidney disease: a meta-analysis. *Clin Exp Nephrol.* 2021; 25(2): 157–165, doi: [10.1007/s10157-020-01975-9](https://doi.org/10.1007/s10157-020-01975-9), indexed in Pubmed: [33025234](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33025234/).
25. Zhao WM, Tao SM, Liu GL. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in relation to the risk of all-cause mortality and cardiovascular events in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail.* 2020; 42(1): 1059–1066, doi: [10.1080/0886022X.2020.1832521](https://doi.org/10.1080/0886022X.2020.1832521), indexed in Pubmed: [33081569](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33081569/).
26. Sarejloo S, Shahri MM, Azami P, et al. Neutrophil to Lymphocyte Ratio as a Biomarker for Predicting the Coronary Artery Abnormality in Kawasaki Disease: A Meta-Analysis. *Dis Markers.* 2022; 2022: 6421543, doi: [10.1155/2022/6421543](https://doi.org/10.1155/2022/6421543), indexed in Pubmed: [36267460](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36267460/).
27. Wang Q, Ma J, Jiang Z, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Int Angiol.* 2018; 37(1): 4–11, doi: [10.23736/S0392-9590.17.03848-2](https://doi.org/10.23736/S0392-9590.17.03848-2), indexed in Pubmed: [28541022](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28541022/).
28. Adane T, Melku M, Worku YB, et al. The Association between Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Glycemic Control in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Diabetes Res.* 2023; 2023: 3117396, doi: [10.1155/2023/3117396](https://doi.org/10.1155/2023/3117396), indexed in Pubmed: [37305430](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37305430/).
29. Sarejloo S, Dehesh M, Fathi M, et al. Meta-analysis of differences in neutrophil to lymphocyte ratio between hypertensive and non-hypertensive individuals. *BMC Cardiovasc Disord.* 2023; 23(1): 283, doi: [10.1186/s12872-023-03304-w](https://doi.org/10.1186/s12872-023-03304-w), indexed in Pubmed: [37270484](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37270484/).
30. Pruc M, Jannasz I, Swieczkowski D, et al. Diagnostic value of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor in patients with acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Cardiol J.* 2023, doi: [10.5603/cj.96228](https://doi.org/10.5603/cj.96228), indexed in Pubmed: [37772350](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37772350/).
31. Çaltekin İ, Demirtaş E. Is platelet to monocyte ratio a useful inflammatory determinant of ST-elevation myocardial infarction? *Disaster and Emergency Medicine Journal.* 2020, doi: [10.5603/demj.a2020.0045](https://doi.org/10.5603/demj.a2020.0045).
32. Ji Z, Liu G, Guo J, et al. The Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Is an Important Indicator Predicting In-Hospital Death in AMI Patients. *Front Cardiovasc Med.* 2021; 8: 706852, doi: [10.3389/fcvm.2021.706852](https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.706852), indexed in Pubmed: [34616780](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34616780/).
33. Guerra E, Hadamitzky M, Ndrepepa G, et al. Microvascular obstruction in patients with non-ST-elevation myocardial infarction: a contrast-enhanced cardiac magnetic resonance study. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2014; 30(6): 1087–1095, doi: [10.1007/s10554-014-0430-z](https://doi.org/10.1007/s10554-014-0430-z), indexed in Pubmed: [24781031](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24781031/).
34. Plein S, Younger JF, Sparrow P, et al. Cardiovascular magnetic resonance of scar and ischemia burden early after acute ST elevation and non-ST elevation myocardial infarction. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2008; 10(1): 47, doi: [10.1186/1532-429X-10-47](https://doi.org/10.1186/1532-429X-10-47), indexed in Pubmed: [18950527](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18950527/).

Pruc M, Kubica J, Banach M, et al. Diagnostic and prognostic performance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in acute coronary syndromes: A meta-analysis of 90 studies including 45 990 patients. Pol Heart J. 2024.

Please note that the journal is not responsible for the scientific accuracy or functionality of any supplementary material submitted by the authors. Any queries (except missing content) should be directed to the corresponding author of the article.

CONTENT

FULL LIST OF PUBLICATIONS INCLUDED IN THE META-ANALYSIS 2
TABLE S1. PRISMA CHECKLIST..... 9
TABLE S2. MAJOR CARDIOVASCULAR EVENTS (MACE) DEFINITION ACROSS INCLUDED TRIALS. 13
TABLE S3. BASELINE CHARACTERISTICS OF INCLUDED TRIALS..... 14

Full list of publications included in the meta-analysis

1. Adam AM, Rizvi AH, Haq A, et al. Prognostic value of blood count parameters in patients with acute coronary syndrome. *Indian Heart J.* 2018;70(2):233-240. doi: 10.1016/j.ihj.2017.06.017.
2. Ahmed WMK, Samy E, Radwan WA, et al. Association Between Leukocytes: Absolute and Differential Ratios with Major Adverse Cardiac Cerebrovascular Events in ST-Elevation Myocardial Infarction Patients: Egyptian PCI-Capable Center Experience. *The Egyptian Journal of Critical Care Medicine* 2020;7(3): 86-91. <http://dx.doi.org/10.1097/EJ9.0000000000000014>.
3. Akhter N, Khan AR, Farooq H, et al. Total Neutrophil Count and Neutrophil/Lymphocyte Ratio in Predicting In-Hospital Mortality and Complications after ST Segment Elevation Myocardial Infarction. *APMC* 2023;17(1):1-5. DOI: 10.29054/APMC/2023.1361
4. Alamin OASO, AbdAllah Hassan SO, Giha GA. Disparity of risk factors and concordance of NLR with Gensini score in acute coronary syndrome in an Afro-Arab multiethnic nation *J. Cardiology Research and Reports* 2022; 5(2):1-9; DOI:10.31579/2692-9759/038
5. Algin A, Özdemir S. Comparison of the monocyte-to- HDL cholesterol ratio between patients with STEMI and NSTEMI: A retrospective observational study. *Journal of Clinical Medicine of Kazakhstan*: 2021; 18(6): 45-49. <https://doi.org/10.23950/jcmk/11326>
6. Babes,E.E.; Zaha,D.C.; Tit, D.M; et al. Value of Hematological and Coagulation Parameters as Prognostic Factors in Acute Coronary Syndromes. *Diagnostics* 2021, 11, 850. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11050850>
7. Bajari R, Tak S. Predictive prognostic value of neutrophil–lymphocytes ratio in acute coronary syndrome. *Indian Heart J.* 2017; 69 Suppl 1(Suppl 1):S46-S50. doi: 10.1016/j.ihj.2017.01.020.
8. Laksman Bandara HGWAP, Jegavanthan A, Kogulan T, et al. The pattern of on-admission hematological cellular response in patients with ST segment elevated myocardial infarction. *Journal of the Postgraduate Institute of Medicine* 2018; 5 (1): E69 1-10. <http://doi.org/10.4038/jpgim.8182>
9. Bekler A, Ozkan MT, Tenekecioglu E, et al. Increased Platelet Distribution Width Is Associated With Severity of Coronary Artery Disease in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Angiology.* 2015;66(7):638-43. doi: 10.1177/0003319714545779.
10. Biccirè FG, Barillà F, Sammartini E, et al. Relationship between non-invasively detected liver fibrosis and in-hospital outcomes in patients with acute coronary syndrome undergoing PCI. *Clin Res Cardiol.* 2023;112(2):236-246. doi: 10.1007/s00392-022-02078-z.
11. Çaltekin I, Demirtaş E. Is platelet to monocyte ratio a useful Inflammatory determinant of st-elevation myocardial Infarction?. *Disaster and Emergency Medicine Journal* 2020; 5(4): 205–211 DOI: 10.5603/DEMJ.a2020.0045
12. Canga Y, Guvenc TS, Calik AN, et al. Systemic inflammatory activation in patients with acute coronary syndrome secondary to nonatherosclerotic spontaneous coronary artery dissection. *North Clin Istanbul* 2018;5(3):186–194.
13. Cao J, Li R, He T, et al. Role of combined use of mean platelet volume-to-lymphocyte ratio and monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio in predicting patients with acute myocardial infarction. *J Cardiothorac Surg.* 2023 May 6;18(1):172. doi: 10.1186/s13019-023-02268-4.

14. Chawla A, Karigoudar MH, Reddy AK, et al. The Study of Correlation between Different Complete Blood Count Parameters in Acute Coronary Syndromes. *National Journal of Laboratory Medicine*. 2019; 8(4):PO13-PO16. DOI: 10.7860/NJLM/2019/42234:2367
15. Chen B, Yuan L, Chen X, et al. Correlations and Prognostic Roles of the Nutritional Status and Neutrophil-to-lymphocyte Ratio in Elderly Patients with Acute Myocardial Infarction Undergoing Primary Coronary Intervention. *Int Heart J* . 2020;61(6):1114-1120. doi: 10.1536/ihj.20-138.
16. Chen Y, Chen S, Han Y, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio are Important Indicators for Predicting in-Hospital Death in Elderly AMI Patients. *J Inflamm Res*. 2023;16:2051-2061. doi: 10.2147/JIR.S411086.
17. Dong H, Xiao D, Tang Y. Serum cystatin C predicts the risk of non-ST-elevation acute coronary syndrome. *J Cardiothorac Surg*. 2023; 18(1):351. doi: 10.1186/s13019-023-02465-1.
18. Halil Damar IH, Eroz R. May Argyrophilic Nucleolar Organizer Regions be the New Marker of a Hypoxic Response in Non ST Elevation Myocardial Infarction? *Konuralp Medical Journal* 2022;14(1): 132-141. DOI: 10.18521/ktd.1073568.
19. Hoang Ngo T, Tran Khuong Nguyen N, Thi Ngoc Pham N, et al. The combination of CYP2C19 polymorphism and inflammatory cell ratios in prognosis cardiac adverse events after acute coronary syndrome. *Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev*. 2023; 19:200222.
20. Damar, I.H.; Eroz, R. Argyrophilic Nucleolar Organizer Regions as New Biomarkers in ST-Elevation Myocardial Infarction. *J. Cardiovasc. Dev. Dis*. 2022, 9, 58. <https://doi.org/10.3390/jcdd9020058>
21. Dehghani MR, Rezaei Y, Taghipour-Sani L. Superiority of total white blood cell count over other leukocyte differentials for predicting long-term outcomes in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Biomarkers*, 2014; 19(5): 378–384. DOI: 10.3109/1354750X.2014.915429.
22. Del Turco, S.; Bastiani, L.; Minichilli, F.; et al. Interaction of Uric Acid and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio for Cardiometabolic Risk Stratification and Prognosis in Coronary Artery Disease Patients. *Antioxidants* 2022, 11,2163. <https://doi.org/10.3390/antiox11112163>
23. Erdoğan M, Ozturk S, Tutar EO, et al. Association between Plasma Thiol Parameters and Troponin Levels in Patients with Acute Coronary Syndrome and Prediction of In-Hospital Ventricular Arrhythmia. *Arq Bras Cardiol*. 2021; 117(3):465-473. DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190672>
24. Ertürk M, Turhan Caglar FN, Bıyık I, et al. Correlations between hematological indicators and other known markers in acute coronary syndromes. *EJCM* 2017; 05 (4): 67-74. Doi: 10.15511/ejcm.17.00467.
25. Ghaffari S, Nadiri M, Pourafkari L, et al. The Predictive Value of Total Neutrophil Count and Neutrophil/Lymphocyte Ratio in Predicting In-hospital Mortality and Complications after STEMI. *J Cardiovasc Thorac Res* 2014; 6(1): 35-41. doi: 10.5681/jcvtr.2014.007.
26. Gu LF, Gu J, Wang SB, et al. Combination of D-dimer level and neutrophil to lymphocyte ratio predicts long-term clinical outcomes in acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention. *Cardiol J*. 2023;30(4):576-586. doi: 10.5603/CJ.a2021.0097.
27. Guclu K, Celik M. Prognostic Value of Inflammation Parameters in Patients With Non-ST Elevation Acute Coronary Syndromes. *Angiology*. 2020;71(9):825-830. doi: 10.1177/0003319720936500.

28. Gunes H, Saritas A, Cangur S, et al. Complete Blood Count Parameters for Prediction of non-ST Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2019;29(8):710-714. doi: 10.29271/jcpsp.2019.08.710.
29. Guo TM, Cheng B, Ke L, et al. Prognostic Value of Neutrophil to Lymphocyte Ratio for In-hospital Mortality in Elderly Patients with Acute Myocardial Infarction. *Curr Med Sci*. 2018;38(2):354-359. doi: 10.1007/s11596-018-1887-0.
30. Haque R, Hafiz FB, Habib A, et al. Role of complete blood count, antioxidants, and total antioxidant capacity in the pathophysiology of acute coronary syndrome. *Rumana Haque et al. / Afr.J.Bio.Sc*. 2022; 4(1): 37-47. doi.org/10.33472/AFJBS.4.1.2022.37-47
31. Hartopo AB, Puspitawati I, Setianto BY. On-admission High Neutrophil to Lymphocyte Ratio as Predictor of In-hospital Adverse Cardiac Event in ST-elevation Myocardial Infarction. *Acta Med Indones*. 2015; 47(1):3-10.
32. Her AY, Cho KI, Singh GB, et al. Plaque characteristics and inflammatory markers for the prediction of major cardiovascular events in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Int J Cardiovasc Imaging* . 2017;33(10):1445-1454. doi: 10.1007/s10554-017-1135-x.
33. Huang G, Zhong XN, Zhong B, et al. Significance of white blood cell count and its subtypes in patients with acute coronary syndrome. *Eur J Clin Invest*. 2009 May;39(5):348-58. doi: 10.1111/j.1365-2362.2009.02107.x.
34. Immanuel S, Ginanjar E, Nurtyas FIP, et al. The Role of Neutrophil Lymphocyte Ratio as a Major Adverse Cardiac Events Predictor and Its Correlation with Coronary Severity in Acute Coronary Syndrome Patients with Chronic Kidney Disease: A Case Control and Cross-Sectional Study. *Open Access Maced J Med Sci*. 2021 Dec 21; 9(B):1758-1763. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2021.7488>
35. Jadhav DV, Muley D, Deshmukh S. Effect of white blood cell indices and glycemia on inhospital prognosis of ST-segment elevated myocardial infarction. *J Clin Prev Cardiol* 2022;11:10-4. DOI: 10.4103/jcpc.jcpc_52_21
36. Kahraman F, Yılmaz AS, Demir M, et al. APACHE II score predicts in-hospital mortality more accurately than inflammatory indices in patients with acute coronary syndrome. *Kardiologija*. 2022 Sep 30;62(9):54-59. doi: 10.18087/cardio.2022.9.n1979.
37. Karadeniz FÖ, Karadeniz Y, Altuntaş E. Systemic immune–inflammation index, and neutrophil- to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios can predict clinical outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Cardiovasc J Afr*. 2023 May 5;34:1-7. doi: 10.5830/CVJA-2023-011.
38. Karaoğlu U, Bulut M, Omar T. Predictive Value of Hematological Parameters in Non-ST Segment Elevation Myocardial Infarction and Their Relationship with the TIMI Risk Score. *Journal of Cardiovascular Emergencies* 2021;7(4):116-122. DOI: 10.2478/jce-2021-0018
39. Konishi T, Funayama N, Yamamoto T, et al. Prognostic Value of Eosinophil to Leukocyte Ratio in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *J Atheroscler Thromb*. 2017;24(8):827-840. doi: 10.5551/jat.37937.
40. Leylek HE, Durak VA, Köksal Ö. Relationship Between Modifiable Risk Factors and Blood Cell Types in Acute Coronary Syndrome and Estimation of Mortality in Emergency Department. *Anatolian J Emerg Med* 2020;3(4); 111-116.
41. Li Z, Wu J, Wei W, et al. Association of Serum miR-186-5p With the Prognosis of Acute Coronary Syndrome Patients After Percutaneous Coronary Intervention. *Front. Physiol*. 2019; 10:686. doi: 10.3389/fphys.2019.00686

42. Li XT, Fang H, Li D, et al. Association of platelet to lymphocyte ratio with in-hospital major adverse cardiovascular events and the severity of coronary artery disease assessed by the Gensini score in patients with acute myocardial infarction. *Chin Med J (Engl)*. 2020; 133(4):415-423. doi: 10.1097/CM9.0000000000000650.
43. Li Q, Ma X, Shao Q, et al. (2022) Prognostic Impact of Multiple Lymphocyte-Based Inflammatory Indices in Acute Coronary Syndrome Patients. *Front. Cardiovasc. Med*. 9:811790. doi: 10.3389/fcvm.2022.811790
44. Lin G, Dai C, Xu K, et al. Predictive value of neutrophil to lymphocyte ratio and red cell distribution width on death for ST segment elevation myocardial infarction. *Sci Rep*. 2021; 11(1):11506. doi: 10.1038/s41598-021-91082-w.
45. Ling Y, Weng H, Tang S. The relationship between IL-6 levels and the angiographic severity of coronary artery disease following percutaneous coronary intervention in acute coronary syndrome patients. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021; 21(1):578. doi: 10.1186/s12872-021-02406-7.
46. Mansiroglu AK, Sincer I, Gunes Y. Assessment of neutrophil and neutrophil/lymphocyte ratio in coronary collateral developed patients with acute coronary syndrome. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2020; 66(7):954-959. doi: 10.1590/1806-9282.66.7.954.
47. Maréchal P, Tridetti J, Nguyen ML, et al. Neutrophil Dynamics in Acute Coronary Syndrome. *J. Clin. Med*. 2020; 9:1602; doi:10.3390/jcm9051602
48. Mayyas FA, Al-Jarrah MI, Ibrahim KS, et al. Level and significance of plasma myeloperoxidase and the neutrophil to lymphocyte ratio in patients with coronary artery disease. *Exp Ther Med*. 2014; 8(6):1951-1957. doi: 10.3892/etm.2014.2034.
49. Monteiro Junior JGdM, Torres DdOC, da Silva MCFC, et al. (2018) Prognostic value of hematological parameters in patients with acute myocardial infarction: Intrahospital outcomes. *PLoS ONE* 13(4): e0194897. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194897>
50. Mustafic S, Ibralic AM, Loncar D. Association of Inflammatory and Hemostatic Parameters With Values of High Sensitive Troponin in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Med Arch*. 2022; 76(2):84-89. doi: 10.5455/medarh.2022.76.84-89.
51. Nilsson L, Wieringa WG, Pundziute G, et al. Neutrophil/Lymphocyte ratio is associated with non-calcified plaque burden in patients with coronary artery disease. *PLoS One*. 2014; 9(9):e108183. doi: 10.1371/journal.pone.0108183.
52. Oh PC, Eom YS, Moon J, et al. Addition of routine blood biomarkers to TIMI risk score improves predictive performance of 1-year mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020; 20(1):486. doi: 10.1186/s12872-020-01777-7.
53. Oncel RC, Ucar M, Karakas MS, et al. Relation of neutrophil-to-lymphocyte ratio with GRACE risk score to in-hospital cardiac events in patients with ST-segment elevated myocardial infarction. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2015; 21(4):383-8. doi: 10.1177/1076029613505763.
54. Özbay S, Coskun A, Eren SH. Can Platelet/Mean Platelet Volume ratio, Neutrophil/lymphocyte ratio, and Procalcitonin used for Predicting Prognosis in Acute Coronary Syndrome?. *J Anesthesiol & Pain Therapy*. 2020; 1(1):4-10.
55. Öztürk S, Erdem A, Özlü MF, et al. Assessment of the neutrophil to lymphocyte ratio in young patients with acute coronary syndromes. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2013; 41(4):284-9. doi: 10.5543/tkda.2013.00344.
56. Paul CT, Thyagaraj V, Hegde S. Role of Neutrophil-Lymphocyte Ratio as Short- Term Outcome Prognostic Indicator Following an Acute ST Segment Elevation Myocardial

- Infarction-A Prospective Observational Study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2021; 15(12):OC11-OC15. DOI: 10.7860/JCDR/2021/51766.15719
57. Pieszko K, Hiczkiewicz J, Budzianowski P, et al. Predicting Long-Term Mortality after Acute Coronary Syndrome Using Machine Learning Techniques and Hematological Markers. *Dis Markers*. 2019; 2019:9056402. doi: 10.1155/2019/9056402.
 58. Quisi A, Almadhoun H, Alici G, et al. The relationship between serum rheumatoid factor level and SYNTAX score I in patients with acute myocardial infarction. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2021; 49(8):666-674. doi: 10.5543/tkda.2021.22457.
 59. Rao BSS, Kumar KS, Shanthi V, et al. Prognostic Significance of Hematological Parameters in Assessing Risk of Myocardial Infarction: Comparative Study in Myocardial Infarction Patients and Healthy Controls. *Byna Syam Sundara Rao et al.; Saudi J Pathol Microbiol*, Sep. 2019; 4(9): 640-645. DOI:10.36348/SJPM.2019.v04i09.002
 60. Selanno Y, Darmawaty ER, Wibawa SY, et al. Analysis of NLR, HDL, and Hs-Troponin I as A Diagnostic Marker in STEMI and NSTEMI Patients. *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory* 2022; 29(1):38 – 42.
 61. Setianingrum E, Ap P. THE DIFFERENCE BETWEEN ABSOLUTE NEUTROPHILS, NEUTROPHIL/ LYMPHOCYTE RATIO AND PLATELET/LYMPHOCYTE RATIO IN NORMAL, NSTEMI, STEMI PATIENTS. *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory* 2019; 25(3): 268 – 273.
 62. Sharma KH, Shah KH, Patel I, et al. Do circulating blood cell types correlate with modifiable risk factors and outcomes in patients with acute coronary syndrome (ACS)? *Indian Heart J*. 2015; 67(5):444-51. doi: 10.1016/j.ihj.2015.06.005.
 63. Sharma DJ Sr, Nath HJ, Batta A, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) Useful as a Cost-Effective Preliminary Prognostic Marker in ST-Elevation Myocardial Infarction (STEMI): An Observational Study From a Tertiary Care Hospital in Northeast India. *Cureus*. 2023; 15(3):e36885. doi: 10.7759/cureus.36885.
 64. Sheng J, Liu N, He F, et al. Changes in the neutrophil-to-lymphocyte and plate- let-to-lymphocyte ratios before and after percuta- neous coronary intervention and their impact on the prognosis of patients with acute coronary syndrome. *Clinics (Sao Paulo)*. 2021; 76: e2580. doi: 10.6061/clinics/2021/e2580
 65. Shumilah AM, Othman AM, Al-Madhagi AK. Accuracy of neutrophil to lymphocyte and monocyte to lymphocyte ratios as new inflammatory markers in acute coronary syndrome. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021 Sep 7;21(1):422. doi: 10.1186/s12872-021-02236-7.
 66. Siddig OMM, Abdalla SE, Homri NKH, et al. Diagnosis and Prognosis of Cardiovascular Disease by Inflammatory Markers (Neutrophil Lymphocyte Ratio and Platelet Lymphocyte Ratio). *International Journal of Innovative Science and Research Technology* 2020; 5(1): 353-358.
 67. Sigirci S, Ser ÖS, Keskin K, et al. Comparing the Prognostic Value of Hematological Indices in Patients With ST Segment Elevation Myocardial Infarction: “A Head to Head” Analysis. *Angiology*. 2021; 72(4):348-354. doi: 10.1177/0003319720977754.
 68. Siraj J, Ali U, Ahmed T, et al. Frequency of In Hospital Mortality in Patients with High Neutro- phil/Lymphocyte Ratio Presenting with ST Elevation Myocardial Infarction. *Pak Heart J* 2020; 53(01):58-63.
 69. Sivri S, Kasapkara HA, Polat M, et al. Dynamic thiol/disulphide homeostasis and its prognostic value in patients with non-ST elevation-acute coronary syndromes. *Kardiol Pol*. 2018; 76(2):426-432. doi: 10.5603/KP.a2017.0208.

70. Sonmez E, Turkdogan KA, Karabacak M, et al. The diagnostic role of signal peptide–C1r/C1s, Uegf, and Bmp1–epidermal growth factor domain-containing protein 1 in non–ST-elevation acute coronary syndrome. *Am J Emerg Med*. 2015; 33(1):21-4. doi: 10.1016/j.ajem.2014.09.047.
71. Sultana S, K M, Prakash V, et al. Evaluation of Uric Acid to Albumin Ratio as a Marker of Coronary Artery Disease Severity in Acute Coronary Syndrome: A Cross-Sectional Study. *Cureus* 2023; 15(11): e49454. doi:10.7759/cureus.49454
72. Tahto E, Jadric R, Pojskic L, et al. Neutrophil-to-lymphocyte Ratio and Its Relation with Markers of Inflammation and Myocardial Necrosis in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Med Arch*. 2017; 71(5):312-315. doi: 10.5455/medarh.2017.71.312-315.
73. Tanındı A, Erkan AF, Ekici B, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio is associated with more extensive, severe and complex coronary artery disease and impaired myocardial perfusion. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2014; 42(2):125-30. doi: 10.5543/tkda.2014.18949.
74. Tanriverdi Z, Colluoglu T, Dursun H, et al. The Relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and fragmented QRS in acute STEMI patients treated with primary PCI. *J Electrocardiol*. 2017; 50(6):876-883. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2017.06.011.
75. Tenekecioglu E, Yilmaz M, Yontar OC, et al. Red blood cell distribution width is associated with myocardial injury in non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Clinics (Sao Paulo)*. 2015; 70(1):18-23. doi: 10.6061/clinics/2015(01)04.
76. Topf, A.; Mirna, M.; Bacher, N.; et al. Differences of Hemogram Parameters and Their Ratios among Patients with Takotsubo Syndrome, Acute Coronary Syndrome and Healthy Individuals. *Life* 2022; 12:788. <https://doi.org/10.3390/life12060788>
77. Tsai WC, Wu KY, Lin GM, et al. Clinical Characteristics of Patients Less than Forty Years Old with Coronary Artery Disease in Taiwan: A Cross-Sectional Study. *Acta Cardiol Sin*. 2017; 33(3):233-240. doi: 10.6515/acs20161026a.
78. Turkmen S, Dogdu O, Tekin K, et al. The relationship between neutrophil/lymphocyte ratio and the TIMI flow grade in patients with STEMI undergoing primary PCI. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013; 17(16):2185-9.
79. Wang Z, Wang J, Cao D, et al. Correlation of neutrophil-to- lymphocyte ratio with the prognosis of non-ST-segment elevation in patients with acute coronary syndrome undergoing selective percutaneous coronary intervention. *J Int Med Res*. 2020; 48(10):300060520959510. doi: 10.1177/0300060520959510.
80. Wang Y, Wang W, Jia S, et al. Development of a nomogram for the prediction of in-hospital mortality in patients with acute ST- elevation myocardial infarction after primary percutaneous coronary intervention: a multicentre, retrospective, observational study in Hebei province, China. *BMJ Open* 2022; 12:e056101. doi:10.1136/bmjopen-2021-056101
81. Yan XN, Jin JL, Zhang M, et al. Differential leukocyte counts Open Access and cardiovascular mortality in very old patients with acute myocardial infarction: a Chinese cohort study. *BMC Cardiovasc Disord* . 2020; 20(1):465. doi: 10.1186/s12872-020-01743-3.
82. Yu C, Chen M, Chen Z, et al. Predictive and prognostic value of admission neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with CHD. *Herz*. 2016 Nov;41(7):605-613. doi: 10.1007/s00059-015-4399-8.
83. Zazula AD, Précoma-Neto D, Gomes AM, et al. An Assessment of Neutrophils/Lymphocytes Ratio in Patients Suspected of Acute Coronary Syndrome. *Arq Bras Cardiol*. 2008; 90(1):31-6. doi: 10.1590/s0066-782x2008000100006.

84. Zhan Y, Xu T, Tan X. Two parameters reflect lipid-driven inflammatory state in acute coronary syndrome: atherogenic index of plasma, neutrophil–lymphocyte ratio. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016; 16:96. doi: 10.1186/s12872-016-0274-7.
85. Zhang GY, Chen M, Yu ZM, et al. Relation between neutrophil-to-lymphocyte ratio and severity of coronary artery stenosis. *Genetics and Molecular Research* 2014; 13(4):9382-9389.
86. Zhang E, Li Z, Che J, et al. Anemia and Inflammation in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Am J Med Sci.* 2015 Jun;349(6):493-8. doi: 10.1097/MAJ.0000000000000471.
87. Zhang C, Liu H, Wang H, et al. The Predictive Value of Potential Hematological Biomarkers in Acute Coronary Syndrome. *Clin. Lab.* 2019; 65:1797-1806. DOI: 10.7754/Clin.Lab.2019.181232.
88. Zhang L, Hailati J, Ma X, et al. Analysis of risk factors for different subtypes of acute coronary syndrome. *J Int Med Res.* 2021;49(5):3000605211008326. doi: 10.1177/03000605211008326.
89. Zhang JI, Yang R, Zhu Y, Shao Y, Ji Y, Wang FF. Association between the neutrophil-to-lymphocyte ratio and risk of in- hospital heart failure and arrhythmia in patients with acute myocardial infarction. *Front. Cardiovasc. Med.* 2023; 10:1275713. doi: 10.3389/fcvm.2023.1275713.
90. Zuin M, Rigatelli G, Picariello C, et al. Correlation and prognostic role of neutrophil to lymphocyte ratio and SYNTAX score in patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention: A six-year experience. *Cardiovasc Revasc Med.* 2017; 18(8):565-571. doi: 10.1016/j.carrev.2017.05.007.

Table S1. PRISMA checklist

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	1
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	2
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	3
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	3
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	3
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	3
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	4
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	4
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	4
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	4

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	4
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	4
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	4
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	4
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	4
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	4
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	4
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	4
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	4
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	4
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	4
RESULTS			
Study	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the	5

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
selection		number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	5
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	5
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	5
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	5
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	5
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	5
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	5
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	5
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	5
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	5
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	6
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	7
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	7

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	7
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	3
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	3
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	-
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	1
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	1
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	1

Table S2. Major cardiovascular events (MACE) definition across included trials

STUDY	MACE type											All cause mortality
	non - fatal MI	myocardial re-infarction	re-hospitalization	cardiac arrhythmias	stroke	target vessel revascularization	cardiogenic shock	Heart failure	PEA/asystole	Acute pulmonary edema	Cardiac death	
Adam et al., 2018												
Ahmed et al., 2020												
Bicci`re et al., 2023												
Chen et al., 2020												
Dehghani 2014												
Gu 2023												
Hartopo 2015												
Her 2017												
Huang 2009												
Hoang Ngo 2023												

Akhter et al., 2023			Decreased	5	63.43±15	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Al-Sayed et al., 2022	Sudan	CSS	UA	23	57 (50-64.5)	10 (43.5%)	NS	NS	13 (56.5%)	4 (17.4%)	10 (43.5%)	NS
			NSTEMI	49	60 (53.5-65.3)	29 (59.2%)	NS	NS	28 (57.1%)	4 (8.2%)	21 (42.9%)	12 (24.5%)
			STEMI	58	57 (46-65)	42 (72.4%)	NS	NS	23 (39.7%)	7 (12.1%)	26 (44.8%)	19 (32.8%)
Algin et al., 2021	Turkey	RS	NSTEMI	79	59 (50-74)	49 (62.0%)	NS	NS	33 (41.8%)	8 (10.1%)	34 (43.0%)	9 (11.4%)
			STEMI	30	60 (48-69)	23 (76.7%)	NS	NS	10 (33.3%)	2 (6.7%)	9 (30.0%)	6 (20.0%)
Babes et al., 2021	Romania	RS	Survived	849	64.90 ± 11.56	559 (65.8%)	47.09 ± 8.63	NS	595 (70.1%)	360 (42.4%)	261 (30.7%)	201 (23.7%)
			Decreased	87	72.98 ± 11.60	42 (48.3%)	34.4 ± 9.87	NS	30 (34.5%)	64 (73.6%)	33 (37.9%)	23 (26.4%)
Bajari et al., 2017	India	PS	Survived	353	59.1 ± 11.48	261 (73.93%)	NS	NS	122 (34.6%)	81 (22.9%)	75 (21.2%)	118 (33.4%)
			Decreased	47	68.82 ± 12.49	27 (57.45%)	NS	NS	26 (55.3%)	8 (17.0%)	13 (27.7%)	16 (34.0%)
Bandara et al., 2018	Sri Lanka	CSS	STEMI	350	61.27± 11.64	259 (74.0%)	NS	NS	45 (12.9%)	82 (23.4%)	73 (20.9%)	NS
			Control	250	59.80±11.90	178 (71.2%)	NS	NS	18 (7.2%)	36 (14.4%)	32 (12.8%)	NS
Bekler et al., 2014	Turkey	RS	UA	142	60 (30-88)	65 (45.8%)	55 (28-70)	NS	58 (40.8%)	NS	41 (28.9%)	47 (33.1%)
			NSTEMI	238	64 (19-90)	104 (43.7%)	50 (25-70)	NS	129 (54.2%)	NS	73 (30.7%)	90 (37.8%)
			STEMI	122	63 (29-89)	92 (75.4%)	50 (30-70)	NS	57 (46.7%)	NS	56 (45.9%)	41 (33.6%)
Biccirè et al., 2023	Italy	PS	MACE (+)	71	68.8 ± 14.7	54 (76.1%)	34.83 ± 9.47	NS	314 (78.9%)	NS	115 (28.9%)	165 (41.7%)

			MACE (-)	409	60.4 ± 12.9	240 (58.7%)	NS	223 (54.5%)	74 (18.1%)	114 (27.9%)	105 (25.7%)	
Del Turco et al., 2022	Italy	RS	AMI	361	66 ± 12	276 (76.5%)	46 ± 11	188 (52.1%)	289 (80.1%)	129 (35.7%)	181 (50.1%)	9
			Control	806	65 ± 11	466 (57.8%)	53 ± 12	437 (54.2%)	416 (51.6%)	162 (20.1%)	276 (34.2%)	
Dong et al., 2023	China	PS	AMI	212	64.23 ± 14.34	133 (62.7%)	NS	105 (49.5%)	NS	40 (18.9%)	75 (35.4%)	8
			Control	60	63.64 ± 8.01	37 (61.7%)	NS	29 (48.3%)	NS	15 (25.0%)	20 (33.3%)	
Erdoğan et al., 2021	Turkey	CSS	STEMI	94	58.7±11.1	80 (85.1%)	43.9±8.5	39 (41.5%)	NS	22 (23.4%)	65 (69.1%)	9
			NSTEMI	97	62.1±13.7	71 (73.2%)	49±11.2	61 (62.9%)	NS	43 (44.3%)	44 (45.4%)	
Ertürk et al., 2017	Turkey	CCS	ACS	319	56.6 ± 11.4	219 (68.7%)	NS	145 (45.5%)	NS	57 (17.9%)	156 (48.9%)	8
			UA	114	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	
			NSTEMI	101	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	
			STEMI	104	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	
Ghaffari et al., 2014	Iran	CSS	Control	283	47.3 ± 13.6	181 (64.0%)	NS	102 (36.0%)	NS	39 (13.8%)	127 (44.9%)	8
			Survived	389	58.7 ± 12.9	321 (82.5%)	38 ± 10	148 (38.1%)	109 (28.0%)	95 (24.4%)	177 (45.5%)	
Gu et al., 2023	China	RS	Decreased	15	65.7 ± 13.4	7 (46.7%)	27 ± 12	9 (60.0%)	5 (33.3%)	6 (40.0%)	3 (20.0%)	8
			MACE (+)	98	67 (61–75)	76 (77.6%)	61.95 (51.8–64)	67 (68.4%)	69 (70.4%)	21 (21.4%)	37 (37.8%)	
			MACE (-)	552	63 (55–70)	398 (72.1%)	63.30 (60.90–65.60)	373 (67.6%)	80 (70.2%)	140 (25.4%)	199 (36.1%)	

Guclu et al., 2020	Turkey	PS	Survived	148	61.5 ± 10.6	120 (92.3%)	NS	76 (86.4%)	106 (86.9%)	98 (66.2%)	64 (84.2%)	9
			Decreased	22	68.09 ± 18.7	10 (45.5%)	NS	12 (54.5%)	16 (72.7%)	16 (72.7%)	12 (54.5%)	
Gunes et al., 2019	Turkey	PS	NSTEMI Control	120 410	NS NS	NS NS	NS NS	NS NS	NS NS	NS NS	NS NS	7
Guo et al., 2018	China	RS	UA	216	69.92±7.30	161 (74.5%)	NS	164 (75.9%)	NS	65 (30.1%)	112 (51.9%)	9
			NSTEMI	261	63.7 ± 12.4	189 (72.4%)	NS	184 (70.5%)	NS	90 (34.5%)	142 (54.4%)	
			STEMI	397	58.7 ± 12.2	323 (81.4%)	NS	221 (55.7%)	NS	121 (30.5%)	241 (60.7%)	
			SA	126	68.47±6.84	90 (71.4%)	NS	86 (68.3%)	NS	44 (34.9%)	63 (50.0%)	
Haque et al., 2022	Bangladesh	PS	ACS	138	50.91 ± 9.7	130 (94.2%)	NS	64 (46.3%)	NS	NS	71 (70.6%)	8
			Control	134	48.1 ± 9.54	126 (94.0%)	NS	20 (14.6%)	NS	NS	27 (20.0%)	
Hartopo et al., 2015	Indonesia	RS	MACE (+) MACE (-)	49 116	58.9 ± 8.8 57.7 ± 9.2	34 (69.4%) 97	NS NS	33 (67.3%) 74 (63.8%)	NS NS	19 (38.8%) 26 (22.4%)	17 (34.7%) 65 (56.0%)	8
Her et al., 2017	South Korea	PS	MACE (+) MACE (-)	27 145	62.9 ± 12.2 56.1 ± 12.1	19 (70.4%) 121 (83.4%)	48.4 ± 11.5 54.1 ± 9.2	13 (48.1%) 59 (40.7%)	10 (37.0%) 44 (30.6%)	4 (14.8%) 26 (17.9%)	6 (22.2%) 34 (23.4%)	9
Hoang Ngo et al., 2023	Viet Nam	CSS	MACE (+) MACE (-)	44 98	68.27 ± 12.49 66.9 ± 13	24 (54.5%) 60 (61.2%)	NS NS	33 (75.0%) 84 (85.7%)	31 (70.5%) 35 (35.7%)	22 (50.0%) 18 (18.4%)	14 (31.8%) 29 (29.6%)	7
Huang et al., 2009	China	RS	MACE (+)	167	73 (48-85)	109 (65.3%)	NS	103 (61.7%)	NS	36 (21.6%)	49 (29.3%)	8

			MACE (-)	456	65 (47-87)	291 (63.8%)	NS	244 (53.5%)	NS	244 (53.5%)	NS	94 (20.6%)	117 (25.7%)	
Immanuel et al., 2021	Indonesia	CSS	MACE (+)	31	60.68 ± 12.27	25 (80.6%)	NS	23 (74.2%)	NS	23 (74.2%)	NS	9 (29.0%)	18 (58.1%)	8
			MACE (-)	28	58.11 ± 8.07	21 (75.0%)	NS	17 (60.7%)	NS	17 (60.7%)	NS	14 (50.0%)	16 (57.1%)	
Jadhav et al., 2022	India	RS	Survived	332	55.78 ± 12.18	245 (73.8%)	NS	63 (18.97%)	NS	63 (18.97%)	NS	56 (16.9%)	115 (34.6%)	8
			Decreased	68	61.83 ± 14.45	30 (44.1%)	NS	12 (17.7%)	NS	12 (17.7%)	NS	13 (19.1%)	15 (22.1%)	
Kahraman et al., 2022	Turkey	RS	Survived	475	64.7 ± 12.2	352 (74.1%)	55 (46-60)	228 (48.0%)	55 (46-60)	228 (48.0%)	NS	173 (36.4%)	NS	8
			Decreased	50	71.6 ± 10.5	29 (58.0%)	35 (27-47)	24 (48.0%)	35 (27-47)	24 (48.0%)	NS	20 (40.0%)	NS	
Karadeniz et al., 2023	Turkey	RS	MACE (+)	195	77.3 ± 10.6	123 (63.1%)	NS	97 (49.7%)	NS	97 (49.7%)	NS	57 (29.2%)	23 (11.8%)	9
			MACE (-)	908	66.3 ± 11.8	636 (70.0%)	NS	495 (54.5%)	NS	495 (54.5%)	NS	250 (27.5%)	189 (20.8%)	
			STEMI	403	67.7 ± 12.6	304 (75.4%)	NS	192 (47.6%)	NS	192 (47.6%)	NS	97 (24.1%)	109 (27.0%)	
			NSTEMI	700	68.5 ± 12.2	455 (65.0%)	NS	400 (57.1%)	NS	400 (57.1%)	NS	210 (30.0%)	103 (14.7%)	
Karaoğlu et al., 2021	Turkey	RS	MACE (+)	60	61.7 ± 12.4	43 (71.7%)	NS	50 (83.3%)	NS	50 (83.3%)	NS	27 (45.0%)	14 (23.3%)	8
			MACE (-)	199	60.0 ± 11.8	145 (72.9%)	NS	157 (78.9%)	NS	157 (78.9%)	NS	75 (37.7%)	61 (30.7%)	
Konishi et al., 2017	Japan	RS	MACE (+)	68	73.1 ± 12.6	43 (63.2%)	50.2 ± 13.6	43 (63.2%)	50.2 ± 13.6	43 (63.2%)	51 (75.0%)	25 (36.8%)	35 (51.5%)	8
			MACE (-)	263	65.7 ± 12.4	209 (79.5%)	54.4 ± 10.5	186 (70.7%)	54.4 ± 10.5	186 (70.7%)	219 (83.3%)	95 (36.1%)	158 (60.1%)	
Leylek et al., 2020	Turkey	PS	STEMI	49	57 (39-76)	44 (89.8%)	NS	20 (40.8%)	NS	20 (40.8%)	2 (4.1%)	9 (18.4%)	24 (49.0%)	8

			NSTEMI	51	58 (40-85)	38 (74.5%)	NS	32 (62.7%)	5 (9.8%)	15 (29.4%)	19 (37.3%)	
Li et al., 2019	China	RS	UA	10	60.8 ± 12.1	9 (9.0%)	60.9 ± 7.3	9 (90.0%)	4 (40.0%)	4 (40.0%)	6 (60.0%)	8
			NSTEMI	20	65.0 ± 13.0	15 (75.0%)	58.5 ± 8.2	12 (60.0%)	12 (60.0%)	12 (60.0%)	13 (65.0%)	
			STEMI	62	62.7 ± 10.7	54 (87.1%)	55.3 ± 8.1	45 (72.6%)	17 (27.4%)	24 (38.7%)	29 (46.8%)	
Li et al., 2020	China	RS	MACE (+)	81	64 (52-72.3)	57 (70.4%)	53 (41- 58)	41 (50.6%)	NS	26 (32.1%)	37 (45.7%)	8
			MACE (-)	421	61.5 (52-69)	315 (74.8%)	60 (57- 62)	236 (56.1%)	NS	110 (26.1%)	213 (50.6%)	
Li et al., 2022	China	PS	MACE (+)	107	25.3 ± 11.4	78 (72.9%)	60 (53- 66)	75 (70.1%)	91 (85.0%)	52 (48.6%)	45 (42.1%)	9
			MACE (-)	1594	25.7 ± 9.4	1227 (77%)	65 (60- 68)	1107 (63.2%)	1268 (79.5%)	731 (45.9%)	709 (44.5%)	
Lin et al., 2021	China	RS	Survived	157	63.57 ± 11.63	131 (83.4%)	NS	53 (33.76%)	NS	34 (21.66%)	NS	8
			Decreased	24	68.19 ± 10.72	21 (87.5%)	NS	7 (29.17%)	NS	5 (20.83%)	NS	
Ling et al., 2021	China	RS	ACS	201	65 (57-71)	136 (67.7%)	62 (58- 65)	127 (63.2%)	NS	49 (24.4%)	30 (14.9%)	8
			SA	145	65 (57-72)	83 (57.2%)	64 (60- 66)	95 (65.5%)	NS	27 (18.6%)	14 (9.7%)	
Mansiroglu et al., 2020	Turkey	RS	UA	102	64 ± 12	79 (77.4%)	NS	67 (65.7%)	NS	39 (38.2%)	42 (41.2%)	8
			NSTEMI	221	67 ± 12	146 (66.1%)	NS	139 (62.9%)	NS	83 (37.6%)	81 (36.7%)	
			STEMI	103	67 ± 13	76 (73.8%)	NS	53 (51.5%)	NS	27 (26.2%)	35 (34.0%)	
Maréchal et al., 2020	Belgium	PS	UA	19	67 ± 11	17 (89.5%)	NS	16 (84.2%)	13 (68.4%)	8 (42.1%)	12 (63.2%)	

			STEMI	225	64.0 ± 11.3	167 (74.2%)	49.6 ± 11.9	NS	NS	NS	NS	NS
			AMI	148	65.8 ± 11.9	100 (67.6%)	44.5 ± 8.0	NS	NS	NS	NS	NS
Öztürk et al., 2013	Turkey	RS	UA	44	38.4 ± 4.9	30 (68.2%)	NS	15 (34.1%)	NS	NS	5 (11.3%)	27 (61.3%)
			NSTEMI	40	38.9 ± 4.4	29 (72.5%)	NS	17 (42.5%)	NS	NS	5 (12.5%)	30 (75.0%)
			Control	40	39.8 ± 3.9	28 (70.0%)	NS	8 (20.0%)	NS	NS	1 (2.5%)	16 (40.0%)
Paul et al., 2021	India	PS	Survived	92	64.76 ± 15.12	69 (42.4%)	NS	61 (66.3%)	35 (38.04%)	63 (68.48%)	63 (68.48%)	NS
			Decreased	10	58.2 ± 10.56	8 (80.0%)	NS	8 (80.0%)	5 (50.0%)	9 (90.0%)	9 (90.0%)	NS
Pieszko et al., 2019	Poland	RS	Survived	4287	65.5 (59.4-73)	2908 (67.8%)	NS	NS	NS	NS	1181 (27.5%)	NS
			Decreased	766	72.1 (64.4-79.8)	493 (64.4%)	NS	NS	NS	263 (34.3%)	263 (34.3%)	NS
Quisi et al., 2021	Turkey	PS	NSTEMI	200	56.3 ± 8.6	161 (80.5%)	57.3 ± 6.6	87 (43.5%)	73 (36.5%)	83 (41.5%)	83 (41.5%)	92 (46.0%)
			STEMI	218	54.5 ± 7.7	203 (93.1%)	51.5 ± 6.8	70 (32.1%)	83 (38.1%)	56 (25.7%)	56 (25.7%)	121 (55.5%)
Rao et al., 2019	India	PS	AMI	48	60.25 ± 7.56	35 (72.9%)	NS	36 (75%)	11 (22.92%)	18 (37.5%)	18 (37.5%)	32 (66.7%)
			Control	48	53.41 ± 9.03	32 (66.7%)	NS	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Selanno et al., 2022	Indonesia	RS	NSTEMI	93	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Setianingrum et al., 2019	Indonesia	CSS	STEMI	152	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
			NSTEMI	24	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
			STEMI	35	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Sharma et al., 2015	India	PS	Control	38	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
			Survived	863	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
			Decreased	96	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

Sharma et al., 2023	India	PS	Survived	863	58.78 ± 15.3	582 (67.4%)	NS	610 (70.7%)	NS	488 (56.5%)	441 (51.1%)	8
			Decreased	96	54.89 ± 18.33	64 (66.7%)	NS	69 (71.9%)	NS	69 (71.9%)	59 (61.5%)	
Sheng et al., 2021	China	PS	UA	156	63.6 ± 10.6	108 (69.2%)	NS	113 (72.4%)	NS	51 (32.7%)	31 (19.9%)	9
			NSTEMI	25	66.5 ± 10.8	18 (72.0%)	NS	16 (64.0%)	NS	9 (36.0%)	3 (12.0%)	
			STEMI	24	71.1 ± 9.8	12 (50.0%)	NS	13 (54.2%)	NS	3 (12.5%)	3 (12.5%)	
Shumilah et al., 2021	Yemen	CCS	ACS	100	55.5 ± 15	60 (60.0%)	NS	NS	NS	NS	62 (62.0%)	8
			Control	100	54.1 ± 15	60 (60.0%)	NS	NS	NS	NS	45 (45.0%)	
Siddig et al., 2020	Sudan	CSS	UA	15	63.6 ± 10.6	NS	NS	NS	NS	NS	NS	7
			NSTEMI	15	66.5 ± 10.8	NS	NS	NS	NS	NS	NS	
			STEMI	70	71.1 ± 9.8	NS	NS	NS	NS	NS	NS	
Sigirci et al., 2020	Turkey	RS	Survived	1086	63.5 (55-78.2)	898 (82.7%)	48 (40-55)	483 (44.5%)	422 (38.9%)	342 (31.5%)	281 (29.4%)	8
			Decreased	102	55 (48-74)	76 (74.5%)	38 (32.5-50)	50 (49.0%)	10 (9.8%)	33 (32.4%)	30 (29.4%)	
Siraj et al., 2020	Pakistan	CSS	Survived	106	58.32	NS	NS	NS	NS	NS	NS	7
			Decreased	23	68.91	NS	NS	NS	NS	NS	NS	
Sivri et al., 2018	Turkey	PS	NSTEMI	210	61.94 ± 12.52	NS	NS	141 (67.1%)	NS	74 (35.2%)	NS	8
			Control	185	59.84 ± 12.74	NS	NS	115 (62.1%)	NS	63 (34.0%)	NS	
Sonmez et al., 2015	Turkey	PS	STEMI	45	58 ± 15	24 (53.3%)	NS	NS	NS	NS	NS	8
			NSTEMI	65	59 ± 13	36 (55.4%)	NS	NS	NS	NS	NS	
			Control	45	60 ± 14	26 (57.8%)	NS	NS	NS	NS	NS	
	India	CSS	STEMI	55	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	7

Wang et al., 2022			Decreased	91	70.2 ± 11.3	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	
Yan et al., 2020	China	PS	Survived	370	82.55 ± 2.55	220 (59.5%)	54.29 ± 9.79	275 (74.3%)	NS	NS	136 (36.8%)	141 (38.1%)	9	
			Decreased	153	83.32 ± 3.11	109 (71.2%)	49.47 ±11.86	134 (87.6%)	NS	NS	85 (55.6%)	71 (46.4%)		
Yu et al., 2016	China	RS	ACS	349	66.78 ± 12.35	261 (74.8%)	NS	233 (66.8%)	45 (12.9%)	NS	103 (29.5%)	185 (53.0%)	8	
			SA	342	66.44 ± 9.79	182 (53.2%)	NS	257 (75.2%)	44 (12.9%)	NS	183 (53.5%)	102 (29.8%)		
			Control	251	60.89 ± 9.68	110 (53.8%)	NS	153 (57.8%)	35 (13.9%)	NS	55 (21.9%)	67 (26.7%)		
Zazula et al., 2007	Brazil	PS	UA	65	59 ± 11	56 (86%)	NS	56 (86%)	37 (57%)	NS	21 (32%)	NS	8	
			NSTEMI	33	69 ± 13	26 (79%)	NS	26 (79%)	12 (36%)	NS	9 (27%)	NS		
			STEMI	35	61 ± 10	22 (63%)	NS	22 (63%)	13 (37%)	NS	9 (26%)	NS		
			Control	45	56 ± 14	30 (67%)	NS	30 (67%)	15 (33%)	NS	10 (22%)	NS		
Zhan et al., 2016	China	RS	ACS	376	63.6 ± 11.74	206 (54.8%)	NS	168 (44.7%)	NS	84 (22.3%)	NS	8		
			Control	378	59.81 ± 9.47	199 (52.7%)	NS	184 (48.7%)	NS	NS	46 (12.2%)		NS	
Zhang et al., 2014	China	PS	ACS	76	64.2 ± 12.2	59 (77.6%)	NS	49 (64.5%)	NS	NS	15 (17.1%)	42 (55.3%)	7	
			SA	92	61.42 ± 9.38	54 (58.7%)	NS	61 (66.3%)	NS	NS	21 (22.8%)	30 (32.6%)		
Zhang et al., 2015	China	PS	MACE (+)	36	64.2 ± 11.2	24 (66.7%)	43.4 ± 8.7	20 (55.6%)	NS	NS	7 (19.4%)	NS	8	
			MACE (-)	212	61.0 ± 10.7	162 (76.4%)	48.7 ± 7.1	110 (51.9%)	NS	NS	60 (28.3%)	NS		
Zhang et al., 2019	China	RS	UA	150	63.92 ± 9.95	82 (54.7%)	NS	85 (56.5%)	NS	NS	35 (23.3%)	33 (22.0%)	8	
			NSTEMI	100	62.26 ± 10.90	70 (70.0%)	NS	61 (61.0%)	NS	NS	27 (27.0%)	29 (29.0%)		

				STEMI	59	61.34 ± 11.74	50 (84.7%)	NS	22 (37.3%)	NS	12 (20.3%)	17 (28.8%)	
Zhang et al., 2021	China	RS		UA	98	57.65 ± 12.64	71 (72.5%)	61.26 ± 3.91	55 (58.1%)	NS	18 (18.4%)	40 (40.8%)	8
				NSTEMI	96	62.39 ± 11.87	72 (75.0%)	60.83 ± 4.01	53 (55.2%)	NS	29 (30.2%)	35 (36.5%)	
				STEMI	102	58.54 ± 12.40	77 (75.5%)	58.11 ± 5.64	33 (32.4%)	NS	21 (20.6%)	43 (42.2%)	
Zhang et al., 2023	China	RS		STEMI	604	60.7 ± 14.1	490 (81.1%)	50.9 ± 8.9	370 (61.3%)	NS	147 (24.3%)	297 (49.2%)	8
				NSTEMI	386	63.6 ± 13.3	274 (71.0%)	54.3 ± 9.8	255 (66.1%)	NS	109 (28.2%)	165 (42.7%)	
Zuin et al., 2017	Italy	RS		STEMI	2341	64.42 ± 11.79	1724 (73.6%)	NS	NS	663 (28.3%)	404 (17.3%)	NS	8
				NSTEMI	4219	64.33 ± 11.76	3177 (73.9%)	NS	NS	1200 (28.4%)	597 (14.2%)	NS	

Systematic Review

The Prognostic Role of Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Acute Coronary Syndromes: A Systematic Review and Meta-Analysis

Michał Pruc ¹, Frank William Peacock ², Zubaid Rafique ², Damian Swieczkowski ³, Krzysztof Kurek ⁴, Monika Tomaszewska ⁴, Burak Katipoglu ⁵, Maciej Koselak ⁶, Basar Cander ⁷ and Lukasz Szarpak ^{2,4,*}

¹ Department of Public Health, International European University, 03187 Kyiv, Ukraine

² Henry JN Taub Department of Emergency Medicine, Baylor College of Medicine, Houston, TX 77030, USA

³ Department of Toxicology, Faculty of Pharmacy, Medical University of Gdansk, 80-416 Gdansk, Poland

⁴ Department of Clinical Research and Development, LUXMED Group, 02-676 Warsaw, Poland

⁵ Department of Emergency Medicine, Ufuk University Medical Faculty, 06510 Ankara, Turkey

⁶ Institute of Outcomes Research, Maria Skłodowska-Curie Medical Academy, 00-136 Warsaw, Poland

⁷ Department of Emergency Medicine, Bezmialem Vakif University, Fatih, 34093 Istanbul, Turkey

* Correspondence: lukasz.szarpak@gmail.com; Tel.: +48-500186225

Abstract: This study aimed to investigate the potential prognostic role of the platelet-to-lymphocyte (PLR) ratio in patients presenting with suspected acute coronary syndromes (ACS). A systematic search of PubMed Central, Scopus, EMBASE, and the Cochrane Library from conception through 20 August 2023 was conducted. We used odds ratios (OR) as the effect measure with 95% confidence intervals (CIs) for dichotomous data and mean differences (MD) with a 95% CI for continuous data. If I² was less than 50% or the *p* value of the Q tests was less than 0.05, a random synthesis analysis was conducted. Otherwise, a fixed pooled meta-analysis was performed. Nineteen studies fulfilled the eligibility criteria and were included in the meta-analysis. PLR was higher in MACE-positive (164.0 ± 68.6) than MACE-negative patients (115.3 ± 36.9; MD = 40.14; 95% CI: 22.76 to 57.52; *p* < 0.001). Pooled analysis showed that PLR was higher in AMI patients who died (183.3 ± 30.3), compared to survivors (126.2 ± 16.8; MD = 39.07; 95% CI: 13.30 to 64.84; *p* = 0.003). It was also higher in the ACS vs. control group (168.2 ± 81.1 vs. 131.9 ± 37.7; MD = 39.01; 95% CI: 2.81 to 75.21; *p* = 0.03), STEMI vs. NSTEMI cohort (165.5 ± 92.7 vs. 159.5 ± 87.8; MD = 5.98; 95% CI: −15.09 to 27.04; *p* = 0.58), and MI vs. UAP populations (162.4 ± 90.0 vs. 128.2 ± 64.9; MD = 18.28; 95% CI: −8.16 to 44.71; *p* = 0.18). Overall, our findings confirmed the potential prognostic role of the platelet-to-lymphocyte (PLR) ratio in patients presenting with suspected acute coronary syndromes (ACS). Its use as a risk stratification tool should be examined prospectively to define its capability for evaluation in cardiovascular patients.

Keywords: platelet-to-lymphocyte ratio; PLR; acute coronary syndrome; diagnostic; biomarker; meta-analysis



Citation: Pruc, M.; Peacock, F.W.; Rafique, Z.; Swieczkowski, D.; Kurek, K.; Tomaszewska, M.; Katipoglu, B.; Koselak, M.; Cander, B.; Szarpak, L. The Prognostic Role of Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Acute Coronary Syndromes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Clin. Med.* **2023**, *12*, 6903. <https://doi.org/10.3390/jcm12216903>

Academic Editors: Roy Beigel, Fernando Chernomordik and Alexander Fardman

Received: 9 October 2023

Revised: 31 October 2023

Accepted: 31 October 2023

Published: 2 November 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

The search for new biomarkers that allow the prediction of disease progression is one of the main areas of development in basic and translational science. One widely discussed biomarker is the platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), a simple blood test that measures the relationship between platelets and lymphocytes in the bloodstream. As a marker of inflammation and thus increased predominantly in diseases of pro-inflammatory etiology, the predictive value of PLR shows promise in onco-hematology, immunology, and cardiovascular diseases.

For instance, the utility of PLR as a prognostic biomarker has been evaluated in the area of pulmonary pathology, where Kumar et al. found that an increased PLR was associated with significantly higher 90-day mortality among patients diagnosed with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [1]. However, its prognostic value

in pulmonary pathology was confounded by Pertiwi, who reported that in COVID-19 infection, other inflammatory markers, particularly a high CRP, may be more useful in predicting the clinical course [2]. This seeming contradiction of deteriorating prognostic ability of PLR in COVID-19 was addressed by Levy et al., who suggested that the PLR may be more affected by older age and its associated frailty than by the severity of COVID-19 [3].

Consistent with the results of Kumar, a recently published meta-analysis of 32 studies indicated that the PLR obtained at hospital admission correlated with increased mortality. These authors did acknowledge that the studies they included exhibited a high risk of bias and that the overall quality of the evidence was low, such that further investigation was warranted. Finally, a challenging characteristic of newly evaluated biomarkers is the fact that there is also no clear cut-off point for what determines a pathologic PLR, which may explain some variation in reports of patients with a good prognosis and those at a high risk of disease progression [4].

PLR is also being studied as a predictor in oncology. Zhang et al. revealed that a high pre-treatment PLR was negatively related to the overall survival and progression-free survival in patients diagnosed with limited-stage small-cell lung cancer [5]. Further, the predictive value of PLR has been investigated in glioblastoma, where a relationship between PLR and overall survival in treatment-naïve patients was reported [6]. Finally, other cancers in which the role and potential utility of PLR are being currently investigated include head and neck squamous cell carcinoma [7], uroepithelial carcinoma [8], gastric cancer [9], and ovarian cancer [10].

Since pro-inflammatory factors have a significant impact on the development of atherosclerotic processes in coronary arteries, PLR is also an object of interest in cardiology. However, despite its pathologic relationship and the fact that it has been widely evaluated, a consensus on its appropriate clinical use is yet to be established. Supporting its application, Pinho et al. found, based on a retrospective analysis, that a high PLR is associated with a higher risk of cardiovascular events in patients with primary hypertension. Further, in heart failure, a high PLR was correlated with the risk of re-hospitalization due to worsening of heart failure, although it was not useful as a diagnostic test [11,12].

Taking into consideration the above, we performed a meta-analysis with the aim of investigating the potential prognostic role of the PLR ratio in patients presenting with suspected acute coronary syndromes (ACS). Compared to previously published papers, new outcomes, e.g., coronary flow vs. no reflow risk, were added to the current meta-analysis.

2. Materials and Methods

2.1. Search Strategy

We performed this systematic review and meta-analysis based on the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA; Table S1) [13]. The protocol was registered with the PROSPERO database (registration number: CRD42023447572).

2.2. Literature Enrollment

A literature search was conducted for English-language articles up to 20 August 2023, in the international databases of PubMed Central, Scopus, EMBASE, and the Cochrane Library. The search strategy consisted of variations of the terms “platelet-to-lymphocyte ratio” OR “platelet/lymphocyte ratio” OR “platelet to lymphocyte ratio” OR “platelet lymphocyte ratio” OR “PLR”, AND “acute coronary syndrome” OR “ACS” OR “STEMI” OR “NSTEMI” OR “unstable angina” OR “UA” OR “myocardial infarction” OR “MI”, as both medical subject headings and subject headings specific to each database and keywords or free-text words that included a wide range of derivations to ensure an extensive search was performed. A manual review of the Google Scholar search engine and references to relevant articles was also performed to access any possibly missed studies. It is worth mentioning that the protocol registered in the PROSPERO was not changed during the investigation.

Year of publication limits were not applied to capture any potential studies that may have been missed in the original review. Searches were limited to English language and adult human subjects. The following inclusion PICOS criteria were applied for the eligible studies: (1) patient, i.e., patients diagnosed with Acute Coronary Syndrome (STEMI, NSTEMI, and unstable angina), (2) intervention, i.e., PLR determination, (3) control, i.e., not applicable, (4) outcomes, i.e., no-flow vs. normal flow after PCI, MACE positive vs. MACE negative, and (5) study, i.e., observational studies (including cross-sectional studies) and non-randomized and randomized clinical trials (if applicable). Meanwhile, the exclusion criteria were as follows: (1) studies in pediatric population/children (age < 18 years); (2) case series, case reports, correspondence, letters to editors, editorials, or review articles; (3) studies that are not available in full-text form or that have not been published; and (4) studies with insufficient data to assess PLR levels.

First, the screening process began by comparing the suitability of the titles and/or abstracts against our eligibility criteria. Any original publications that were cited in the systematic reviews or meta-analyses but missed by the initial search would also be included if they met our inclusion/exclusion criteria. All duplicate articles were removed. The process was then followed by a comprehensive assessment of full-text articles. All of these processes were carried out independently by two reviewers (M.P. and M.T.). If disagreement was found during the screening process, it was resolved by seeking the opinion of a third reviewer (L.S. or D.S.).

2.3. Data Extraction and Quality Assessment

Two authors (M.P. and M.T.) separately extracted data from individual reports and recorded the data in an Excel sheet. Any disagreement between the two reviewers in the process of data extraction was resolved by a third reviewer (L.S.). The extracted data included the first author, year of publication, study design, country, sample size, age, gender, comorbidities, ACS types, and PLR values. For publications lacking sufficient information on predictive accuracy to calculate the 2×2 contingency tables, we asked the corresponding author for help via email. Studies were excluded if a second email received no response.

Once eligible studies were identified, two researchers (M.P. and D.S.) independently assessed each article for methodological quality and risk of bias using the Newcastle-Ottawa Scale (NOS) [14]. Quality rating disagreements were resolved by discussion with the third researcher (L.S.). The NOS is categorized into three sections: (1) selection of study groups; (2) comparability of groups; and (3) ascertainment of the outcome of interest. The total scores that can be obtained using this tool were in the range of 0–9. A study investigation that obtained a cumulative score of 7 or above was deemed to possess a low likelihood of bias [15]. In cases where a study obtained a cumulative score of 6 or less, it was deemed to possess bias and was excluded from the analysis.

2.4. Statistical Analysis

Statistical analysis was conducted with STATA (Software for Statistics and Data Science) software version 17.0 (StataCorp LLC, Lakeway Dr, College Station, TX, USA) and Review Manager software version 5.4 (Nordic Cochrane Centre, Cochrane Collaboration, Copenhagen, Denmark). All statistical tests were two-sided, and the significance level was defined as $p < 0.05$. We used odds ratios (OR) as the effect measure with 95% confidence intervals (CIs) for dichotomous data and mean differences (MD) with a 95% CI for continuous data. If continuous outcomes were reported as median, range, and interquartile range, we estimated means and standard deviations using the formula described by Hozo et al. [16]. The Q test and I^2 statistics were used to check for heterogeneity. If I^2 was less than 50% or the p value of the Q tests was less than 0.05, a random synthesis analysis was conducted. Otherwise, a fixed pooled meta-analysis was performed [17]. We utilized Egger's test and funnel plots to check for possible bias and funnel plot tests for asymmetry to assess potential publication bias if more than ten trials were included in a single meta-analysis.

A sensitivity analysis using leave-one-out was performed to test for the robustness of the findings.

3. Results

3.1. Study Selection and Baseline Characteristics

The literature search is illustrated in Figure 1. A total of 2236 records were initially retrieved. Of these, 982 duplicate publications were excluded. After an initial screening of titles and abstracts, 43 articles were selected for assessment of full texts, resulting in a further exclusion of 24 studies. Finally, a total of 19 studies were eventually included in the review (Table 1) [18–36]. Five prospective and fourteen retrospective studies were published from 2015 to 2023, with sample sizes between 170 and 2230. The participants were from Turkey, Pakistan, China, Poland, Indonesia, Iran, and Yemen. Results of the risk of bias assessment of individual studies can be found in Table 1. All studies were of sufficient quality to be included in the review. Additional information about the studies included in the systematic review is provided in the supplementary file (Table S2). Table S2 includes additional information on the studies: number of patients diagnosed with STEMI, NSTEMI, and UA, detailed comparative characteristics of the study group vs. control group, PLR determination (time), and information on MACE (how MACE was defined in the study).

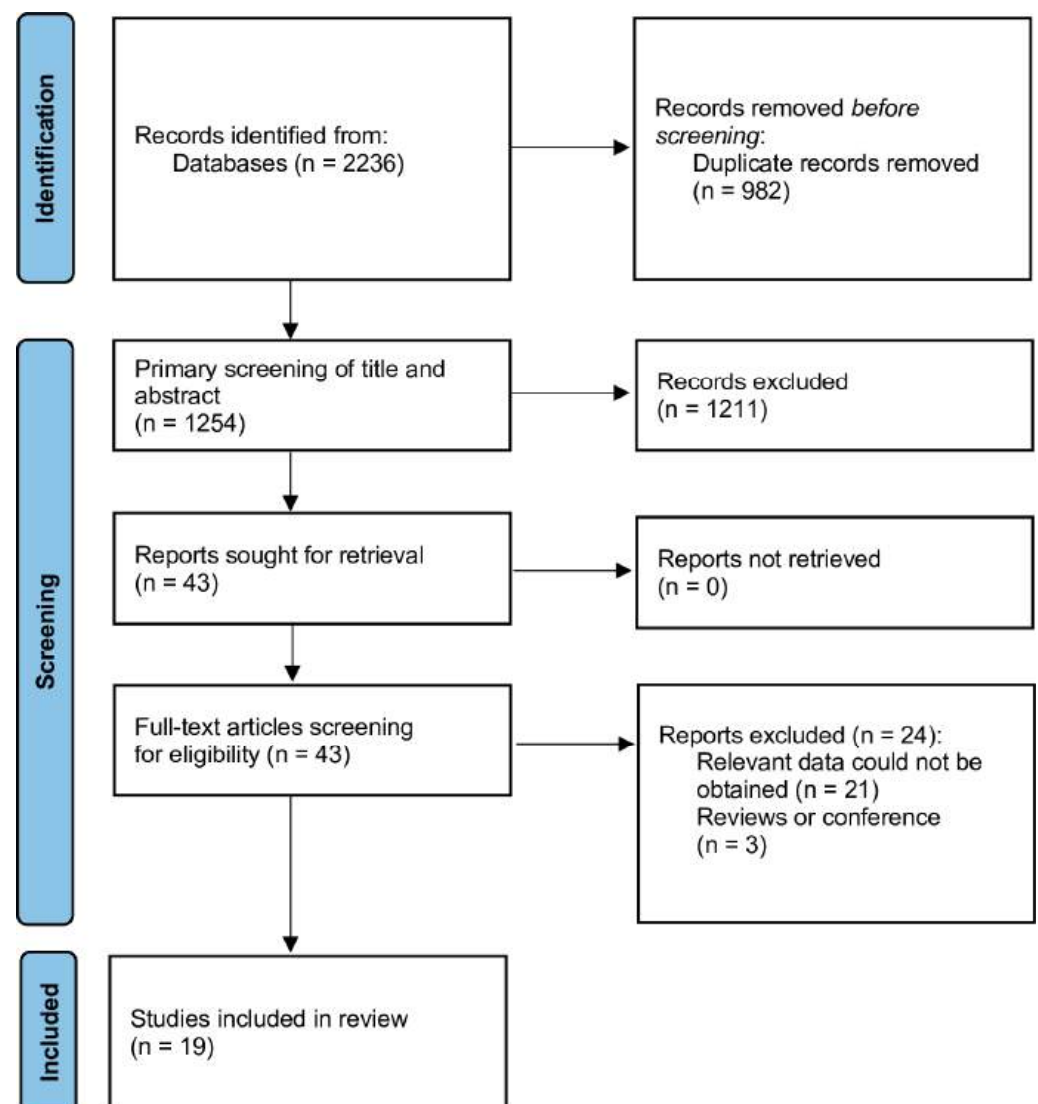


Figure 1. Flow diagram of the search strategy and study selection.

Table 1. Baseline characteristics of included trials.

Study	Country	Study Design	Study Group	No of Patient's	Age, Years	Sex, Male, n, %	NOS Score
Acet et al., 2015 [18]	Turkey	Retrospective study	Normal flow	88	60.2 ± 14.3	72 (81.8%)	9
			No-flow	236	62.1 ± 13.9	165 (69.9%)	
Adam et al., 2018 [19]	Pakistan	Prospective cohort study	MACE-positive	102	54.49 ± 11.41	68 (66.7%)	8
			MACE-negative	195	55.82 ± 10.50	120 (61.5%)	
Cao et al., 2023 [20]	China	Retrospective study	AMI	284	61.27 ± 12.01	237 (83.45%)	9
			No-AMI	91	59.10 ± 11.96	51 (56.04%)	
Cehik et al., 2016 [21]	Turkey	Retrospective study	Normal flow	198	62 ± 11	144 (72.7%)	8
			No-flow	382	58 ± 12	307 (80.4%)	
Chen et al., 2023 [22]	China	Single-center, observational, retro- spective study	AMI With Death	94	76.61 ± 11.98	53 (56.38%)	8
			AMI Without Death	94	76.88 ± 9.04	48 (51.06%)	
Dziedzic et al., 2023 [23]	Poland	Retrospective study	AMI	103	73.1 ± 9.9	NS	8
			No-AMI	135	71.1 ± 8.3	NS	
Guclu et al., 2020 [24]	Turkey	Prospective cohort study	AMI With Death	22	68.09 ± 18.7	10 (45.5%)	9
			AMI Without Death	148	61.5 ± 10.6	120 (81.1%)	
Harun et al., 2016 [25]	Indonesia	Retrospective study	AMI	223	NS	151 (67.71%)	7
			No-AMI	198	NS	84 (42.42%)	
Karadeniz et al., 2023 [26]	Turkey	Retrospective, cross-sectional study	MACE-positive	195	65.3 ± 10.8	123 (63.1%)	8
			MACE-negative	908	76.6 ± 11.3	636 (70.0%)	
Kurtul et al., 2014 [27]	Turkey	Retrospective, cross-sectional study	Normal flow	403	58 ± 12	311 (77.2%)	8
			No-flow	117	68 ± 13	74 (63.2%)	
Li et al., 2020 [28]	China	Retrospective study	MACE-positive	81	NS	NS	7
			MACE-negative	421	NS	NS	
Li et al., 2022 [29]	China	Single-center prospective observational study	MACE-positive	107	NS	78 (72.9%)	8
			MACE-negative	1594	NS	1227 (77.0%)	
Pashapour et al., 2019 [30]	Iran	Retrospective, cross-sectional study	MACE-positive	47	63.13 ± 13.14	38 (80.9%)	8
			MACE-negative	270	59.54 ± 11.70	225 (83.3%)	
Senoz et al., 2021 [31]	Turkey	Retrospective study	Normal flow	204	57.29 ± 13.14	152 (74.5%)	9
			No-flow	43	61.74 ± 12.47	27 (62.8%)	
Sheng et al., 2021 [32]	China	Prospective cohort study	STEMI	24	71.1 ± 9.8	12 (50.0%)	8
			NSTEMI	25	66.5 ± 10.8	18 (72.0%)	
			UA	156	63.6 ± 10.6	108 (69.5%)	
Shumilah et al., 2021 [33]	Yemen	Case-control study	AMI	100	55.5 ± 15	60 (60.0%)	7
			No-AMI	100	54.1 ± 15	60 (60.0%)	
Wang et al., 2018 [34]	China	Retrospective study	Normal flow	515	62 ± 13	368 (71.5%)	8
			No-flow	97	63 ± 16	29 (69.1%)	
Wang et al., 2021 [35]	China	Prospective observational study	MACE-positive	96	71 (63~78)	NS	7
			MACE-negative	291	67 (59~75)	NS	
Zhou et al., 2016 [36]	China	Retrospective study	MACE-positive	572	62.93 ± 11.18	361 (63.11%)	8
			MACE-negative	1658	58.12 ± 11.31	934 (56.33%)	

Legend: AMI: acute myocardial infarction; DM: diabetes mellitus; MACE: major advance cardiac event; NOS: Newcastle Ottawa Scale; NS: not specified; and UA: unstable angina.

3.2. Meta-Analysis

Five trials reported PLR values as related to coronary blood flow and presented the data stratified as no-flow vs. normal flow. Pooled analysis showed that PLR values were higher in those with no vs. normal flow (166.3 ± 77.3 vs. 116.5 ± 43.4 , respectively, MD = 48.29; 95% CI: 24.52 to 72.06; $p < 0.001$; Figure 2).

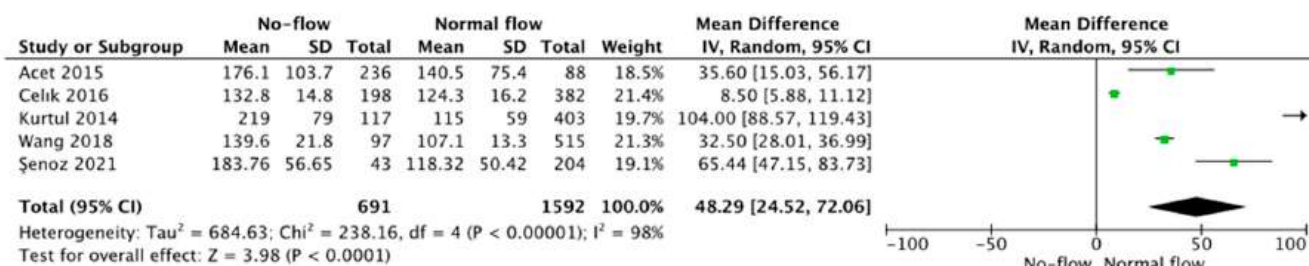


Figure 2. Forest plot of PLR levels among no-flow vs. normal flow acute coronary syndrome patients. The center of each square represents the mean differences for individual trials, and the corresponding horizontal line stands for a 95% confidence interval. The diamonds represent pooled results. Acet et al., 2015 [18]; Celik et al., 2016 [21]; Kurtul et al., 2014 [27]; Wang et al., 2018 [34]; Senoz et al., 2021 [31].

Seven studies reported PLR values in MACE-positive vs. -negative patient groups. Pooled analysis showed PLR was higher in MACE-positive (164.0 ± 68.6) than MACE-negative patients (115.3 ± 36.9 ; MD = 40.14; 95% CI: 22.76 to 57.52; $p < 0.001$; Figure 3).

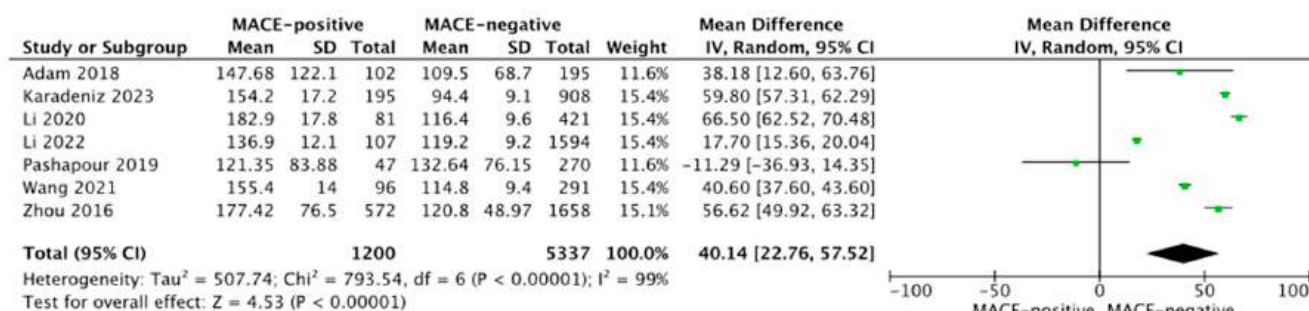


Figure 3. Forest plot of PLR levels among MACE-positive vs. -negative acute coronary syndrome patients. The center of each square represents the mean differences for individual trials, and the corresponding horizontal line stands for a 95% confidence interval. The diamonds represent pooled results. Adam et al., 2018 [19]; Karadeniz et al., 2023 [26]; Li et al., 2020 [28]; Li et al., 2022 [29]; Pashapour et al., 2019 [30]; Wang et al., 2021 [35]; Zhou et al., 2016 [36].

Pooled analysis showed that PLR was higher in AMI patients who died (183.3 ± 30.3), compared to survivors (126.2 ± 16.8 ; MD = 39.07; 95% CI: 13.30 to 64.84; $p = 0.003$). It was also higher in the ACS vs. control group (168.2 ± 81.1 vs. 131.9 ± 37.7 ; MD = 39.01; 95% CI: 2.81 to 75.21; $p = 0.03$), STEMI vs. NSTEMI cohort (165.5 ± 92.7 vs. 159.5 ± 87.8 ; MD = 5.98; 95% CI: -15.09 to 27.04; $p = 0.58$), and MI vs. UAP populations (162.4 ± 90.0 vs. 128.2 ± 64.9 ; MD = 18.28; 95% CI: -8.16 to 44.71; $p = 0.18$). Sensitivity analysis based on the leave-one-out analysis showed that the pooled results were not influenced by a single trial.

4. Discussion

Our meta-analysis revealed that the PLR is higher in MACE patients compared to those without MACE. Moreover, the PLR in AMI patients who died was higher than in survivors. In terms of coronary blood flow, the PLR was lower in the normal-flow cohort compared to those with complete blockage. It is worth mentioning that no reflow was found to have a post-PCI TIMI flow grade of 0, 1, or 2, and a TIMI flow grade of 3.

Some previously conducted studies aimed at detecting the difference between PLR and clinical prognosis in patients with acute coronary syndrome. Li et al. published a meta-analysis demonstrating that individuals with higher PLR had a higher risk of in-hospital adverse outcomes and long-term adverse events [37], including all-cause mortality and CV events among patients with ACS [38]. In a meta-analysis, Dong et al. reported results that were similar. Based on data from 12,619 patients, they found that pre-procedural PLR values were linked to major adverse cardiovascular events in the hospital, death from any cause, and no reflow after percutaneous coronary intervention. Long-term follow-up (up to 82 months after discharge) had similar associations between increased MACE and all-cause mortality [39]. Other meta-analyses [40] have reported findings that are similar.

PLR is not without confounders. Kazem et al. showed that the PLR is an age-independent predictor of cardiovascular mortality, but only in the longer term (adj. HR per 1 SD of 1.04 (95% CI: 1.00–1.08); $p = 0.039$) [41]. PLR may also be important in the prediction of patients with ACS who are more at risk of contrast-induced acute kidney injury (CI-AKI), although, in this case, the prognostic value of the indicator is similar to other biomarkers of inflammation [42,43].

The pathophysiology associated with PLR during atherosclerotic processes in coronary artery disease and acute coronary syndrome is complicated. Reactive platelet activation at the time of ACS may lead to a temporary increase in the absolute platelet count. In turn, the damage resulting from acute myocardial infarction may activate lymphocytes that migrate to the site of injury, consequently reducing their absolute number in the bloodstream. Finally, the stress reaction and systematic inflammation may also disturb the number of morphotic elements. And ultimately, an interaction between lymphocytes and platelets cannot be excluded [44]. Different types of leukocytes contribute to pro-atherosclerotic mechanisms in different ways and to varying degrees. Monocytes, especially in the pro-inflammatory cascade pathway, are the source of Tissue Factor (TF), factor III, which initiates the process of transformation of prothrombin into thrombin. Neutrophils, and to a lesser extent monocytes, release metalloproteinases [45–49]. As a result of apoptosis, e.g., due to sudden hypoxia, neutrophils release neutrophil extracellular traps (NET), an important component of coagulation activation. Endothelial inflammation is indirectly related to the activity of T- and B-lymphocytes. T-lymphocytes activate macrophages, leading to the production of pro-inflammatory cytokines (including IL-1 α , IL-6, IL-12, etc.) and tumor necrosis factor (TNF- α), which not only increases inflammation by activating other pro-inflammatory pathways but also hinders healing within the endothelium and contributes to the instability of an atherosclerotic plaque. The role of eosinophils in the development of atherosclerosis is less known. They are suspected of reducing thrombus stability.

In general, the value of the PLR index is related to the immune response, showing the degree of the inflammatory response. An increased PLR index may indicate ongoing pro-inflammatory processes. This, in turn, may contribute to the instability of an atherosclerotic plaque, which may lead to major cardiovascular events. Furthermore, an increased PLR value may result from an increased number of thrombocytes, thereby increasing the risk of thromboembolism. Moreover, an increased number of platelets promotes endothelial damage. A high value of the PLR index may, therefore, be the result of multidirectional changes occurring in the body related to the markers of inflammation [50].

However, before the PLR can be routinely included in the decision-making process, the first challenge is to define a cut-off point for the PLR value that allows the stratification of patients. In addition, further studies need to describe how PLR differs from other similar indicators in practice, e.g., monocyte-to-lymphocyte ratio (MLR), derived neutrophil-to-lymphocyte ratio (dNLR), neutrophil-to-lymphocyte platelet ratio (NLPR), or systemic inflammatory index (SII). Another area of interest may be to define if the systematic immune response can be modified with treatment, if the effect is beneficial, and whether the reduction in inflammation can be measured with the PLR. If so, the PLR biomarker could be used to measure the degree of adherence to therapeutic recommendations or the individual variability of response to the intervention. Single scientific reports show, for

example, that ticagrelor may improve the parameters of inflammation compared to another antiplatelet drug, i.e., clopidogrel [51]. Finally, the cost-effectiveness of the PLR has not been defined. If the diagnostic or predictive properties of PLR are confirmed, it may be a cost-effective solution, at least partially limiting the use of expensive technologies, which may be particularly important in rural areas or less developed countries [52].

Other new potential markers include neutrophil-to-lymphocyte ratio, eosinophil-to-leukocyte ratio, eosinophil-to-lymphocyte ratio, eosinophil-to-neutrophil ratio, lymphocyte-to-monocyte ratio, and neutrophil-to-lymphocyte ratio. Patients with acute decompensated heart failure and reduced ejection fraction who experienced a major cardiovascular event (MACE) within 6 months of the index hospitalization had lower eosinophil-to-monocyte ratio and eosinophil-to-lymphocyte ratio values. However, their neutrophil-to-eosinophil ratio and leukocyte-to-eosinophil ratio were higher compared to patients without MACE. Further research is necessary to determine which biomarkers demonstrate the best predictive properties, preferably in a head-to-head comparison [53].

Gender-specific characteristics in the development of the immune system response during the development of cardiovascular diseases remains an area of research. Epidemiological studies have shown that among patients diagnosed with type 2 diabetes, women have a much worse prognosis than men. One hypothesis is that the difference in the immune response between women and men may contribute to a worse prognosis. The increase in the number of platelet–neutrophil conjugates may be one of the factors of the immune response. Also, hormones such as estradiol may determine the specificity of the hormonal response in women. In the context of new biomarkers, careful analyses should be carried out to determine whether there are different cut-offs for women and men [54].

Our meta-analysis has several limitations. These include the lack of a standardized performance platform. This is likely to create variability in comparative numeric values obtained from different data sources. Despite this, we were able to demonstrate clear prognostic associations between abnormal PLR results and both short- and long-term outcomes. Second, we were not able to evaluate the impact of age on outcome events. However, whether age must be included in the interpretation of PLR testing is unclear. Additionally, the effects of hematologic disorders and medications altering hematopoiesis on the PLR accuracy need further evaluation. Furthermore, no study presented here evaluated the consequence of care alterations determined with PLR testing.

The meta-analysis does not take into account some variables that may affect the usefulness of the PLR biomarker as a predictor. These include diagnosis (STEMI, NSTEMI, UA), how the comparison group was constructed in the studies included in the meta-analysis, the baseline characteristics of the patients, among others. Different ways of describing baseline characteristics, in particular capturing very different information, make it significantly difficult to present the characteristics of participants included in the studies. Moreover, a comparison of morphological and other laboratory parameters between publications would be burdened with a significant systematic error due to the possible different methods of determining parameters and the lack of reference standards in the publications. The meta-analysis did not take into account information about what proportion of patients underwent PCI. Further limitations are associated with the time of PLR determination and MACE definition. To address all the above aspects, Table S2 was added.

Finally, interventional studies, with clinical care changes based on PLR values, are needed before this biomarker can be used in clinical practice.

5. Conclusions

This is the largest evaluation of PLR to date. Overall, our findings confirmed the potential prognostic role of the platelet-to-lymphocyte (PLR) ratio in patients presenting with suspected acute coronary syndromes (ACS). Its use as a risk stratification tool should be examined prospectively to define its capability for evaluation in cardiovascular patients. PLR might serve as a surrogate marker of microvascular obstruction and no-reflow risk, with a potential impact on the management of high-risk patients (including gp IIb/IIIa

inhibitors). In addition, there is a clinical struggle to identify high-risk patients with no-reflow, which subsequently may contribute to potential efficient strategies to prevent or treat no-reflow, finally leading to short and long-term mortality.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/jcm12216903/s1>, Table S1: PRISMA checklist; Table S2. Detailed characteristics of the studies included in the meta-analysis.

Author Contributions: Conceptualization, M.P. and K.K.; methodology, M.P. and L.S.; software, M.P., M.T. and L.S.; validation, M.P., K.K. and M.K.; formal analysis, L.S., M.P. and B.K.; investigation, M.P., M.T., L.S. and D.S.; resources, M.P., K.K. and M.T.; data curation, M.P., L.S. and B.C.; writing—original draft preparation, M.P., L.S. and D.S.; writing—review and editing, M.P., F.W.P., Z.R., D.S., K.K., M.T., B.K., M.K., B.C. and L.S.; visualization, M.P.; supervision, L.S., B.C. and F.W.P.; project administration, M.P. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: Not applicable.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: The data that support the findings of this study are available on request from the corresponding author (L.S.).

Acknowledgments: The study was supported by the ERC Research Net, the WACEM Research Net and by the Polish Society of Disaster Medicine.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Kumar, P.; Law, S.; Sriram, K.B. Evaluation of platelet lymphocyte ratio and 90-day mortality in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *J. Thorac. Dis.* **2017**, *9*, 1509–1516. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
2. Pertiwi, D.; Nisa, M.; Aulia, A.P.; Rahayu. Hematological and Biochemical Parameters at Admission as Predictors for Mortality in Patients with Moderate to Severe COVID-19. *Ethiop. J. Health Sci.* **2023**, *33*, 193–202. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
3. Levy, Y.; Derazne, E.; Shilovsky, A.; Kagansky, D.; Derkath, A.; Chepelev, V.; Mazurek, E.; Stambler, I.; Kagansky, N. Neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio, are they markers of COVID-19 severity or old age and frailty? A comparison of two distinct cohorts. *Front. Med.* **2023**, *10*, 1222692. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
4. Sarkar, S.; Kannan, S.; Khanna, P.; Singh, A.K. Role of platelet-to-lymphocyte count ratio (PLR), as a prognostic indicator in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J. Med. Virol.* **2022**, *94*, 211–221. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
5. Zhang, S.; Wang, Y.; Cheng, Y. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios as prognostic biomarkers in limited-stage small-cell lung cancer: A meta-analysis. *Future Oncol.* **2023**, *19*, 1303–1314. [\[CrossRef\]](#)
6. Bispo, R.G.; Siqueira, I.F.B.; de Oliveira, B.F.S.; Fernandes, C.E.M.; Figueiredo, L.A.; Cintra, L.P.; de Oliveira, A.J.M. Prognostic Value of the Platelet-lymphocyte Ratio for Glioblastoma: A Systematic Review. *World Neurosurg.* **2023**, *175*, 137–141.e1. [\[CrossRef\]](#)
7. Sakai, A.; Ebisumoto, K.; Iijima, H.; Yamauchi, M.; Teramura, T.; Yamazaki, A.; Watanabe, T.; Inagi, T.; Maki, D.; Okami, K. Chemotherapy following immune checkpoint inhibitors in recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: Clinical effectiveness and influence of inflammatory and nutritional factors. *Discov. Oncol.* **2023**, *14*, 158–213. [\[CrossRef\]](#)
8. Luo, Z.; Jiao, B.; Yan, Y.; Su, C.; Pan, Y.; Zhao, H.; Bo, Y.; Zhang, G.; Ding, Z. Risk factors for extraurothelial recurrence in upper tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy: A retrospective study based on a Chinese population. *Front. Oncol.* **2023**, *13*, 1164464. [\[CrossRef\]](#)
9. Nguyen, M.L.T.; Pham, C.B.; Le, Q.V.; Nham, P.L.T.B.; Tran, D.H.; Le, T.S.; Hoang, V.T.; Can, V.M.; Nguyen, L.T.; Bui, K.C. The diagnostic and prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio on gastric cancer patients. *Medicine* **2023**, *102*, e34357. [\[CrossRef\]](#)
10. Plaja, A.; Teruel, I.; Ochoa-De-Olza, M.; Cucurull, M.; Arroyo, J.; Pardo, B.; Ortiz, I.; Gil-Martin, M.; Piulats, J.M.; Pla, H.; et al. Prognostic Role of Neutrophil, Monocyte and Platelet to Lymphocyte Ratios in Advanced Ovarian Cancer According to the Time of Debulking Surgery. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24*, 11420. [\[CrossRef\]](#)
11. Durmus, E.; Kivrak, T.; Gerin, F.; Sunbul, M.; Sari, I.; Erdogan, O. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio are Predictors of Heart Failure. *Arq. Bras. Cardiol.* **2015**, *105*, 606–613. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
12. Ye, G.L.; Chen, Q.; Chen, X.; Liu, Y.Y.; Yin, T.T.; Meng, Q.H.; Liu, Y.C.; Wei, H.Q.; Zhou, Q.H. The prognostic role of plate-let-to-lymphocyte ratio in patients with acute heart failure: A cohort study. *Sci. Rep.* **2019**, *9*, 10639. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
13. Page, M.J.; McKenzie, J.E.; Bossuyt, P.M.; Boutron, I.; Hoffmann, T.C.; Mulrow, C.D.; Shamseer, L.; Tetzlaff, J.M.; Akl, E.A.; Brennan, S.E.; et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* **2021**, *372*, n71. [\[CrossRef\]](#)

14. Stang, A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur. J. Epidemiol.* **2010**, *25*, 603–605. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
15. Norris, J.M.; Simpson, B.S.; Ball, R.; Freeman, A.; Kirkham, A.; Parry, M.A.; Moore, C.M.; Whitaker, H.C.; Emberton, M. A Modified newcastle-ottawa Scale for assessment of study quality in genetic urological research. *Eur. Urol.* **2021**, *79*, 325–326. [\[CrossRef\]](#)
16. Hozo, S.P.; Djulbegovic, B.; Hozo, I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. *BMC Med. Res. Methodol.* **2005**, *5*, 13. [\[CrossRef\]](#)
17. Higgins, J.P.T.; Altman, D.G.; Gøtzsche, P.C.; Jüni, P.; Moher, D.; Oxman, A.D.; Savović, J.; Schulz, K.F.; Weeks, L.; Sterne, J.A.C.; et al. The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* **2011**, *343*, d5928. [\[CrossRef\]](#)
18. Acet, H.; Ertaş, F.; Akıl, M.A.; Özyurtlu, F.; Yıldız, A.; Polat, N.; Bilik, M.Z.; Aydın, M.; Oylumlu, M.; Kaya, H.; et al. Novel predictors of infarct-related artery patency for ST-segment elevation myo-cardial infarction: Platelet-to-lymphocyte ratio, uric acid, and neutrophil-to-lymphocyte ratio. *Anatol. J. Cardiol.* **2015**, *15*, 648–656. [\[CrossRef\]](#)
19. Adam, A.M.; Rizvi, A.H.; Haq, A.; Naseem, R.; Rehan, A.; Shaikh, A.T.; Abbas, A.H.; Godil, A.; Ali, A.; Mallick, M.S.A.; et al. Prognostic value of blood count parameters in patients with acute coronary syndrome. *Indian Heart J.* **2018**, *70*, 233–240. [\[CrossRef\]](#)
20. Cao, J.; Li, R.; He, T.; Zhang, L.; Liu, H.; Wu, X. Role of combined use of mean platelet volume-to-lymphocyte ratio and monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio in predicting patients with acute myocardial infarction. *J. Cardiothorac. Surg.* **2023**, *18*, 172–177. [\[CrossRef\]](#)
21. Celik, T.; Balta, S.; Demir, M.; Yıldırım, A.O.; Kaya, M.G.; Ozturk, C.; Demirkol, S.; Unlu, M.; Kılıç, S.; Aydın, İ.; et al. Predictive value of admission red cell distribution width-platelet ratio for no-reflow phenomenon in acute ST segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Cardiol. J.* **2016**, *23*, 84–92. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
22. Chen, Y.; Chen, S.; Han, Y.; Xu, Q.; Zheng, M.; Zhao, X. A combined index constructed based on NLR and PLR is associated with in-hospital mortality risk in patients with acute myocardial infarction. *Am. J. Transl. Res.* **2023**, *15*, 4118–4128. [\[PubMed\]](#)
23. Dziedzic, E.A.; Gaşior, J.S.; Tuzimek, A.; Kochman, W. Blood Count-Derived Inflammatory Markers and Acute Complications of Ischemic Heart Disease in Elderly Women. *J. Clin. Med.* **2023**, *12*, 1369. [\[CrossRef\]](#)
24. Guclu, K.; Celik, M. Prognostic Value of Inflammation Parameters in Patients with Non-ST Elevation Acute Coronary Syn-dromes. *Angiology* **2020**, *71*, 825–830. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
25. Harun, H.; Bahrin, U.; Darmawaty, E.R. Platelet-lymphocyte ratio (PLR) markers in acute coronary syndrome. *Indones. J. Clin. Pathol. Med. Lab.* **2016**, *23*, 7–11. [\[CrossRef\]](#)
26. Karadeniz, F.Ö.; Karadeniz, Y.; Altuntaş, E. Systemic immune-inflammation index, and neutrophil- to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios can predict clinical outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Cardiovasc. J. Afr.* **2023**, *34*, 1–7.
27. Kurtul, A.; Yarlioglu, M.; Murat, S.N.; Ergun, G.; Duran, M.; Kasapkara, H.A.; Demircelik, M.B.; Cetin, M.; Ocek, A.H. Usefulness of the Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Predicting Angiographic Reflow after Primary Percutaneous Coronary In-tervention in Patients with Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Am. J. Cardiol.* **2014**, *114*, 342–347. [\[CrossRef\]](#)
28. Li, C.K.; Xu, Z.; Ho, J.; Lakhani, I.; Liu, Y.Z.; Bazoukis, G.; Liu, T.; Wong, W.T.; Cheng, S.H.; Chan, M.T.; et al. Association of NPAC score with survival after acute myocardial infarction. *Atherosclerosis* **2020**, *301*, 30–36. [\[CrossRef\]](#)
29. Li, Q.; Ma, X.; Shao, Q.; Yang, Z.; Wang, Y.; Gao, F.; Zhou, Y.; Yang, L.; Wang, Z. Prognostic Impact of Multiple Lympho-cyte-Based Inflammatory Indices in Acute Coronary Syndrome Patients. *Front Cardiovasc. Med.* **2022**, *9*, 811790. [\[CrossRef\]](#)
30. Pashapour, P.; Ghaffarii, S.; Separham, A. The relationship of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio in peripheral blood with ST-segment resolution and the clinical outcomes of STEMI patients receiving thrombolytic therapy. *Rom. J. Intern. Med.* **2019**, *57*, 47–54. [\[CrossRef\]](#)
31. Şenöz, O.; Emren, S.V.; Erseçgin, A.; Yapan Emren, Z.; Gül, İ. Platelet-Lymphocyte ratio is a predictor for the development of no-reflow phenomenon in patients with ST-segment elevation myocardial infarction after thrombus aspiration. *J. Clin. Lab. Anal.* **2021**, *35*, e23795. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
32. Sheng, J.; Liu, N.; He, F.; Cheng, C.; Shen, S.; Sun, Y. Changes in the neutrophil-to-lymphocyte and plate- let-to-lymphocyte ratios before and after percutaneous coronary intervention and their impact on the prognosis of patients with acute coronary syndrome. *Clinics* **2021**, *76*, e2580. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
33. Shumilah, A.M.; Othman, A.M.; Al-Madhagi, A.K. Accuracy of neutrophil to lymphocyte and monocyte to lymphocyte ratios as new inflammatory markers in acute coronary syndrome. *BMC Cardiovasc. Disord.* **2021**, *21*, 422. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
34. Wang, Z.; Ren, L.; Liu, N.; Peng, J. Utility of Hematological Parameters in Predicting No-Reflow Phenomenon after Primary Percutaneous Coronary Intervention in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* **2018**, *24*, 1177–1183. [\[CrossRef\]](#)
35. Wang, Y.; Peng, Z. Prognostic value of platelet/lymphocyte ratio and CAMI-STEMI score for major adverse cardiac events in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction after percutaneous coronary intervention: A prospective ob-servational study. *Medicine* **2021**, *100*, e26942. [\[CrossRef\]](#)
36. Zhou, D.; Fan, Y.; Wan, Z.; Wen, W.; Wang, X.; Zhou, J.; Chen, T.; Yuan, Z. Platelet-to-Lymphocyte Ratio Improves the Pre-dictive Power of GRACE Risk Score for Long-Term Cardiovascular Events in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Car-diology* **2016**, *134*, 39–46.

37. Li, W.; Liu, Q.; Tang, Y. Platelet to lymphocyte ratio in the prediction of adverse outcomes after acute coronary syndrome: A meta-analysis. *Sci. Rep.* **2017**, *7*, 40426. [\[CrossRef\]](#)
38. Li, H.; Zhou, Y.; Ma, Y.; Han, S.; Zhou, L. The prognostic value of the platelet-to-lymphocyte ratio in acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Kardiol. Pol.* **2017**, *75*, 666–673. [\[CrossRef\]](#)
39. Dong, G.; Huang, A.; Liu, L. Platelet-to-lymphocyte ratio and prognosis in STEMI: A meta-analysis. *Eur. J. Clin. Investig.* **2021**, *51*, e13386. [\[CrossRef\]](#)
40. Willim, H.A.; Harianto, J.C.; Cipta, H. Platelet-to-Lymphocyte Ratio at Admission as a Predictor of In-Hospital and Long-Term Outcomes in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiol. Res.* **2021**, *12*, 109–116. [\[CrossRef\]](#)
41. Kazem, N.; Hofer, F.; Koller, L.; Hammer, A.; Hofbauer, T.M.; Hengstenberg, C.; Niessner, A.; Sulzgruber, P. The age-specific prognostic impact of the platelet-to-lymphocyte ratio on long-term outcome after acute coronary syndrome. *Eur. Heart J. Open* **2021**, *2*, oeab031. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
42. Yang, Z.; Qiao, Y.; Wang, D.; Yan, G.; Tang, C. Association Between Inflammatory Biomarkers and Contrast-induced Acute Kidney Injury in ACS Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Cross-sectional Study. *Angiology* **2023**, *ahead of print*. [\[CrossRef\]](#)
43. Jiang, J.; Ji, H.Y.; Xie, W.M.; Ran, L.S.; Chen, Y.S.; Zhang, C.T.; Quan, X.Q. Could platelet-to-lymphocyte ratio be a predictor for contrast-induced nephropathy in patients with acute coronary syndrome? A systematic review and meta-analysis. *Medicine* **2019**, *98*, e16801. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
44. Kounis, N.G.; Konari, I.; Plotas, P.; Soufras, G.D.; Tsigkas, G.; Davlourous, P.; Hahalis, G. Inflammation, Thrombosis, and Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Acute Coronary Syndromes. *Angiology* **2021**, *72*, 6–8. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
45. Swystun, L.L.; Liaw, P.C. The role of leukocytes in thrombosis. *Blood* **2016**, *128*, 753–762. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
46. Stark, K.; Massberg, S. Interplay between inflammation and thrombosis in cardiovascular pathology. *Nat. Rev. Cardiol.* **2021**, *18*, 666–682. [\[CrossRef\]](#)
47. Henein, M.Y.; Vancheri, S.; Longo, G.; Vancheri, F. The Role of Inflammation in Cardiovascular Disease. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, *23*, 12906. [\[CrossRef\]](#)
48. Marx, C.; Novotny, J.; Salbeck, D.; Zellner, K.R.; Nicolai, L.; Pekayvaz, K.; Kilani, B.; Stockhausen, S.; Bürgener, N.; Kupka, D.; et al. Eosinophil-platelet interactions promote atherosclerosis and stabilize thrombosis with eosinophil extracellular traps. *Blood* **2019**, *134*, 1859–1872. [\[CrossRef\]](#)
49. Nagareddy, P.; Smyth, S.S. Inflammation and thrombosis in cardiovascular disease. *Curr. Opin. Hematol.* **2013**, *20*, 457–463. [\[CrossRef\]](#)
50. Tamaki, S.; Nagai, Y.; Shutta, R.; Masuda, D.; Yamashita, S.; Seo, M.; Yamada, T.; Nakagawa, A.; Yasumura, Y.; Nakagawa, Y.; et al. Combination of Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios as a Novel Predictor of Cardiac Death in Patients with Acute Decompensated Heart Failure with Preserved Left Ventricular Ejection Fraction: A Multicenter Study. *J. Am. Heart Assoc.* **2023**, *12*, e026326. [\[CrossRef\]](#)
51. Adali, M.K.; Buber, I.; Kilic, O.; Turkoz, A.; Yilmaz, S. Ticagrelor improves systemic immune-inflammation index in acute coronary syndrome patients. *Acta Cardiol.* **2022**, *77*, 632–638. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
52. Intan, R.E.; Alkaff, F.F.; Oktaviono, Y.H.; Nugraha, R.A.; Octora, T.N.; Jonatan, M.; Balti, D.R.; Hasibuan, F.S.; Radi, B.; Santoso, A. Retrospective Study of the Association Between Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Patients with Acute Coronary Syndrome on Admission to a Rural Referral Center in East Java, Indonesia, and the Incidence of New Symptomatic Heart Failure at 6 Months. *Experimed. Sci. Monit.* **2022**, *28*, e935002. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
53. Vural, A.; Aydın, E. The Predictive Value of Eosinophil Indices for Major Cardiovascular Events in Patients with Acute Decompensated HFrEF. *Medicina* **2022**, *58*, 1455. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
54. Tuttle, H.A.; Davis-Gorman, G.; Goldman, S.; Copeland, J.G.; McDonagh, P.F. Platelet-neutrophil conjugate formation is increased in diabetic women with cardiovascular disease. *Cardiovasc. Diabetol.* **2003**, *2*, 12. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

The prognostic role of platelet-to-lymphocyte ratio in acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis

Supplementary Digital File

Table S1. PRISMA checklist

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	1
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	1
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	1,2
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	2
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	2
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	2
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	2,3
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	3
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	3
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	3
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	3
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	3
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	3
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	3
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	3
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	3
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the	3

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
		model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	3
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	3
	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	3
Reporting bias assessment			
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	3
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	4
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	4
	17	Cite each included study and present its characteristics.	4-6
Study characteristics			
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	5,6
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	4,6,7
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	7
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	4,6,7
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	4,6,7
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	7
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	7
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	7
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	7
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	8
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	8
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	8
OTHER INFORMATION			

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	2
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	2
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	2
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	8
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	8
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	8

Table S2. Detailed characteristics of the studies included in the meta-analysis.

	Study	STEMI	NSTEMI	UA	Study vs control group	PLR determination	MACE determination	MACE examples
1.	Acet et al., 2015	324	0	0	SR - spontaneous reperfusion Vs. non-SR - non spontaneous reperfusion	Before receiving primary PCI	In hospital follow-up period	cardiogenic shock, new advanced heart failure, pulmonary edema, complete atrioventricular block (AVB) requiring a temporary pacemaker, severe ventricular arrhythmia, major bleeding requiring blood transfusion, and in-hospital mortality during the post-PCI follow-up period
2.	Adam et al., 2018	118	79	100	white blood cell (WMR) WMR ≤ 1000) Vs. WMR > 1000)	At baseline, within 30 minutes from hospital admission	30-days follow-up	non-fatal MI, re-hospitalization, cardiac arrhythmias and death
3.	Cao et al., 2023	No information	No information	No information	AMI vs. Non-AMI	After an overnight fasting	Not applicable	Not applicable
4.	Celik et al., 2016	580	0	0	No reflow (a post-PCI TIMI flow grade of 0, 1 or 2) vs. reflow (TIMI flow grade 3)	Immediately after obtaining ECG	In-hospital	in-stent thrombosis, nonfatal MI, and in-hospital mortality during the in-hospital follow-up period
5.	Chen et al., 2023	898	2348	0	With death vs. without death	After hospital admission (routine procedure)	In-hospital	Not applicable
6.	Dziedzic et al., 2023	No information	No information	No information	ACS vs. stable CAD	At hospital admission	Not applicable	Not applicable
7.	Guclu et al., 2020	0	170	0	Non-mortality vs. mortality	After hospital admission (routine procedure)	1 year follow-up	Death
8.	Harun et al., 2016	66	68	89	ACS vs. healthy controls	After hospital admission (routine procedure)	Not applicable	Not applicable

9.	Karadeniz et al., 2023	403	700	0	MACE vs. non-MACE (long-term)	Within the first hour of admission	In hospital and 50-months follow-up	Long-term MACE were defined as mortality, re-infarction and target vessel revascularization.
10.	Kurtul et al., 2014	520	0	0	Normal-reflow group (post-intervention TIMI 3) vs. none-reflow group (post-intervention TIMI flow grade of 0, 1 or 2)	Admission in the emergency room	Not applicable	Not applicable
11.	Li et al., 2020	No information	No information	No information	MACE vs. non-MACE	Morning of the second day after admission	In-hospital	Acute cardiac failure, severe arrhythmias (ventricular tachycardia/ventricular fibrillation and severe conduction block), non-fatal myocardial infarction, and death
12.	Li et al., 2022	218	216	1267	Not applicable	After 12 hours of fasting, after hospital admission	Medical follow-up of 30 months	All-cause death, non-fatal ischemic stroke, non-fatal MI
13.	Pashapour et al., 2019	317	0	0	ST segment resolution: i) STR of lower than 50% (STR < 50%), ii) STR in the range of 50%-70% (51% < STR < 70%), iii) STR of higher than 70% (STR > 70%)	After hospital admission, no specific information regarding time	In-hospital	MACE has generally been defined as all-cause heart failure, mortality as the result of cardiac diseases, and reinfarction
14.	Senoz et al., 2021	247	0	0	No-reflow (TIMI 0, 1, 2) vs. normal flow (TIMI 3)	After hospital admission in emergency room or coronary care unit before coronary angiography	Not applicable	Not applicable
15.	Sheng et al., 2021	24	25	156	STEMI vs. NSTEMI vs. UA	After hospital admission and before PCI, at 24	On average 15 months after PCI	cardiovascular death, new myocardial infarction, unplanned PCI, and

						hours and 30 days after PCI		progression to class IV heart failure according to NYHA
16.	Shumilah et al., 2021	No information	No information	No information	100 patients with ACS (STEMI, NSTEMI, UA) vs. 100 healthy controls	At hospital admission	Not applicable	Not applicable
17.	Wang et al., 2018	612	0	0	No-reflow (TIMI 0, 1, 2) vs. normal reflow (TIMI 3)	After admission in emergency room	Not applicable	Not applicable
18.	Wang et al., 2021	387	0	0	MACE vs. non-MACE	After hospital admission	6 months after discharge	Heart failure, non-fatal re-infarction, recurrent angina pain, re-hospitalization for cardiovascular-related illness, repeat percutaneous coronary intervention (PCI), coronary artery bypass grafting, and all-cause mortality
19.	Zhou et al., 2016	No information	No information	No information	MACE vs. non-MACE	At hospital admission	At 1, 3, 6, 12, 24, 36, 48, 60 and 72 months (median duration of 58 months) after discharge	CVD events, including nonfatal MI, cardiovascular death, unstable angina, nonfatal ischemic stroke and revascularization procedure, are a composite of clinical events and end points of ACS

Title: New platelet-derived ratios in acute coronary syndromes: a retrospective, single-center investigation

Running head: Platelet-Derived Ratios in ACS

Michał Pruc^{1,*}, Jacek Kublica², Łukasz Szarpak^{1,3,4}, Damian Świeczkowski^{1,5}, Piotr Niezgoda²

1. Department of Clinical Research and Development, LUXMED Group, Warsaw, Poland;
2. Department of Cardiology and Internal Medicine, Nicolaus Copernicus University, Bydgoszcz, Poland;
3. Institute of Medical Science, Collegium Medicum, The John Paul II Catholic University of Lublin, Lublin, Poland;
4. Henry JN Taub Department of Emergency Medicine, Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA;
5. Department of Toxicology, Faculty of Pharmacy, Medical University of Gdansk, Poland.

*** Corresponding author:**

Michał Pruc, MD

Department of Clinical Research and Development

LUXMED Group

Szturmowa 2 str., 02-678 Warsaw, Poland

e-mail: m.pruc@ptmk.org

telephon: +48 695483564

ORCID Numbers:

Michał Pruc: 0000-0002-2140-9732

Jacek Kublica: 0000-0001-8250-754X

Łukasz Szarpak: 0000-0002-0973-5455

Damian Świeczkowski: 0000-0002-5648-4652

Piotr Niezgoda: 0000-0002-9912-9730

**ABSTRACT**

INTRODUCTION: Despite advancements in diagnostics and early risk assessments improving patient outcomes, the global death rate from acute coronary syndrome (ACS) continues to rise. Identifying new biomarkers holds promise for further care improvements. This study examined clinical and laboratory differences between STEMI and NSTEMI patients, focusing on the diagnostic value of platelet-derived ratios compared to other hematological parameters.

MATERIAL AND METHODS: This is an observational, single-center study. We retrospectively collected patients with ACS who underwent invasive coronary angiography and a percutaneous coronary intervention between September 1st 2023 and December 31st 2023. Statistical analyses were performed to compare clinical and laboratory parameters between the STEMI and NSTEMI patient groups.

RESULTS: The study included 65 patients (25 STEMI, 40 NSTEMI). WBC showed the highest discriminative power (AUC: 0.78, threshold: 10.56, sensitivity: 84%, specificity: 80%). LDL-C strongly correlated with total cholesterol ($r = 0.96$), and hemoglobin with hematocrit ($r = 0.95$). Moderate correlations were seen between WBC and PLT ($r = 0.52$) and PLT with the PLT-to-WBC ratio ($r = 0.38$). PLT-to-total cholesterol correlated negatively with cholesterol ($r = -0.63$), while hemoglobin correlated negatively with PLT-to-hemoglobin ($r = -0.34$). The platelet-to-hematocrit ratio, with an AUC of 0.60, showed balanced discriminative capacity (sensitivity: 48%, specificity: 80%).

CONCLUSIONS: Our findings demonstrate platelet-derived ratios' ability to distinguish STEMI from NSTEMI. The platelet-to-hematocrit ratio was the most discriminative composite metric. To improve acute coronary syndrome diagnosis and prognosis, platelet levels should be correlated with other hematological parameters.

Keywords: myocardial infarction; platelets; acute coronary syndrome; myocardial infarction; diagnostics



1. INTRODUCTION

Global mortality from acute coronary syndrome (ACS) continues to rise overall, with substantial regional disparities, including pronounced increases in lower-income regions and slower progress in reducing rates in middle-income countries. [1] Data from the Finnish Myocardial Infarction Register show that although the prognosis for ACS has improved in recent years, survivors continue to face significantly lower three-year cardiovascular disease-free survival rates compared to individuals without apparent health issues. [2] While treatments, better diagnostic methods, and early risk assessments have greatly improved patient outcomes, discovering new biomarkers holds promise for further enhancing care. Katsioupa et al. highlight the pivotal role of biomarkers in diagnosing and prognosticating ACS, with high-sensitivity cardiac troponin (hs-cTn) transforming diagnosis through its exceptional sensitivity and negative predictive value. Beyond troponins, B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (NT-proBNP) are recognized as key prognostic markers, strongly associated with mortality risk. Emerging biomarkers, such as growth differentiation factor-15 (GDF-15) and soluble oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (sLOX-1), offer potential for improved risk stratification and insights into inflammatory and oxidative stress pathways. [3,4,5] Upon clinical validation, these biomarkers may significantly enhance the diagnosis and prognosis of ACS. Nonetheless, their elevated measuring expenses and restricted practicality in standard clinical practice pose considerable obstacles. This issue is particularly significant in underdeveloped nations, where the adoption of such biomarkers is more challenging and results for ACS are often poorer.

From a feasibility standpoint, platelet-based biomarkers are emerging as valuable tools in diagnosing and predicting outcomes in ACS. Given the central role of platelets in its pathogenesis - becoming activated at sites of atherosclerotic plaque rupture and triggering thrombus formation - they offer a promising avenue for both practical and mechanistic insights into ACS management. [6] A study by Assiri et al. underscores the significance of platelet volume parameters, particularly mean platelet volume (MPV) and platelet distribution width (PDW), which were found to be significantly elevated in ACS patients compared to controls. Particularly, platelet count showed no significant difference, highlighting that platelet volume indices may offer greater clinical relevance than platelet count in evaluating

the risk and progression of ACS. [7] In contrast, Gresele et al. highlighted that a low platelet count at admission serves as a significant predictor of major adverse cardiovascular events (MACE) in patients with ACS. Supporting this, data from the START-ANTIPLATELET registry indicated that thrombocytopenia is linked to reduced MACE-free survival and worse clinical outcomes. [8] These associations persisted even after adjusting for confounding variables such as age, reduced left ventricular ejection fraction, history of stroke, and renal impairment. [9]

A more advanced group of biomarkers includes those that combine platelet counts with other morphological indicators, such as hemoglobin or lymphocytes. This group of biomarkers includes, for example, the Platelet-to-Hemoglobin Ratio (PHR), or the Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR). Işık and Soner highlight the PHR as an independent predictor of in-hospital mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). A PHR value of ≥ 1.99 is associated with more than a 2.5-fold increase in mortality risk, underscoring its clinical relevance. An elevated PHR likely reflects a prothrombotic state and significant platelet activity driven by inflammatory and ischemic processes, as well as the interplay between high platelet counts and low hemoglobin levels. [10] Furthermore, Bao et al. show that a higher PHR is independently linked to an elevated risk of long-term all-cause mortality among patients with coronary artery disease (CAD) and congestive heart failure (CHF). Over a median follow-up of 5.2 years, patients with a high PHR (≥ 1.69) exhibited a 31% higher adjusted risk of mortality compared to those with a lower PHR (< 1.69), as confirmed by Cox regression models. [11] Pruc et al. highlighted the potential clinical utility of the PLR as a prognostic biomarker in ACS. Their meta-analysis confirmed that elevated PLR is associated with worse outcomes in patients presenting with suspected ACS, including MACEs and in-hospital mortality. Notably, PLR was significantly higher in MACE-positive versus MACE-negative groups and in ACS patients who succumbed to their condition compared to survivors. [12] Another noteworthy biomarker is the Red Blood Cell Distribution Width-to-Platelet Ratio (RPR), which combines two independent parameters: red blood cell distribution width (RDW) and platelet count. RPR serves as a simple and cost-effective marker of inflammatory processes, with studies demonstrating its independent predictive value for 180-day in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction (AMI). [13]

Emerging biomarkers integrate multiple parameters, allowing for a more comprehensive assessment of the complex pathophysiology of ACS. [14] In this vein, Cao et al. investigated the prognostic utility of combining the mean platelet volume-to-lymphocyte ratio (MPVLR) and the monocyte-to-high-density lipoprotein cholesterol ratio (MHR) in AMI. MPVLR, which reflects platelet activation and inflammatory burden, and MHR, an indicator of inflammation and oxidative stress, were significantly higher in AMI patients compared to controls. Both markers independently correlated with the severity of AMI and established predictive scores, such as Gensini and GRACE. Notably, the combined application of MPVLR and MHR outperformed either biomarker alone in predicting AMI risk and severity, highlighting their potential for clinical utility. [15] Recently, the Mean Platelet Volume-Age-Total Protein-Hematocrit (MAPH) score has emerged as a novel biomarker with promise for predicting the coronary slow-flow (CSF) phenomenon [16,17,18]. This score offers insights into blood viscosity and microvascular health, emphasizing its potential clinical relevance. However, its utility is tempered by limited sensitivity, suggesting that it should be used in conjunction with other diagnostic tools for optimal predictive accuracy. [19]

Further exploration of platelet-related biomarkers offers substantial potential for enhancing diagnostic and prognostic accuracy in ACS. Such advancements could play a pivotal role in mitigating disparities in care, particularly in resource-constrained settings, where the adoption of cost-effective biomarkers can significantly influence clinical outcomes. Building on these considerations, this study aimed to comprehensively analyze the clinical and laboratory differences between STEMI and NSTEMI patients, with a particular emphasis on evaluating the diagnostic potential of platelet-derived ratios in relation to other hematological parameters.

2. METHODS

Data of patients hospitalized between September 1st 2023 and December 31st 2023 in the Department of Cardiology and Internal Medicine, A. Jurasz University Hospital No. 1 in Bydgoszcz for an acute coronary syndrome, who underwent invasive coronary angiography and a percutaneous coronary intervention were retrospectively analyzed. All the analyzed parameters were obtained from the hospital electronic records. Angiography was analyzed

based on the recordings stored in the electronic documentation of each patient. GRACE and TIMI scores were calculated online using MDcalc.com website. SYNTAX score was calculated using the official website syntaxscore.org. To minimize the discrepancies between the analyzed parameters, all the recordings were analyzed by two investigators. This study was designed as a retrospective study, and was approved by the Institutional Review Board of the Polish Society for Disaster Medicine (approval no.: 03/06/2024/IRB).

Statistical analyses were performed to compare clinical and laboratory parameters between the STEMI and NSTEMI patient groups. Continuous variables were presented as mean $\pm$ standard deviation (SD) and compared using an independent samples t-test, assuming normal distribution. The normality of the data was assessed using the Shapiro-Wilk test. For categorical variables, proportions were calculated, and comparisons between groups were made using the chi-square test or Fisher's exact test when the expected frequency was less than five. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was conducted to evaluate the diagnostic performance of selected variables in distinguishing STEMI from NSTEMI. The area under the curve (AUC) was calculated for each parameter, along with sensitivity and specificity at the optimal cut-off points determined using the Youden Index. Correlation analyses were performed using Pearson's correlation coefficient to explore relationships between clinical and laboratory parameters, with particular attention to composite ratios derived from platelet-related metrics. All statistical tests were two-tailed, and a p-value <0.05 was considered statistically significant. Data analysis was performed using RStudio, Version 2024.12.0+467 (*RStudio, PBC, Boston, MA, USA*), utilizing appropriate statistical packages such as *tidyverse*, *pROC*, and *corrplot*.

3. RESULTS

3.1. Baseline characteristics

A total of 65 patients were included in the study, divided into two groups: STEMI (n=25) and NSTEMI (n=40). The baseline characteristics are summarized in **Table 1**. There were no significant differences in age, sex distribution, height, weight, or body mass index (BMI) between the two groups. However, left ventricular ejection fraction (LVEF%) was significantly lower in the STEMI group compared to the NSTEMI group ($37.44 \pm 6.96\%$ vs. $42.05 \pm 8.88\%$,

$p=0.031$). Other clinical parameters, such as systolic and diastolic blood pressure, heart rate, and Killip class, were comparable between the groups.

The prevalence of comorbidities, including smoking, hypertension, diabetes, dyslipidemia, thyroid disease, and history of previous cardiac conditions (coronary artery disease, PCI, CABG, myocardial infarction), did not differ significantly between the groups. Notably, ventricular fibrillation/tachycardia (VF/VT) was more frequently observed in NSTEMI patients (8 vs. 0, $p=0.046$). Laboratory findings revealed higher white blood cell (WBC) counts in the STEMI group (12.12 ± 2.41 vs. 9.61 ± 4.14 , $p=0.008$) and lower red blood cell (RBC) counts (3.96 ± 0.92 vs. 4.35 ± 0.68 , $p=0.048$). Other laboratory markers, such as creatinine, glucose, and C-reactive protein, showed no significant differences.

3.2. Diagnostic Performance of Laboratory Variables

Receiver operating characteristic (ROC) analysis was performed to evaluate the diagnostic potential of selected variables in distinguishing STEMI from NSTEMI (**Table 2**). Among individual parameters, WBC demonstrated the highest discriminative ability, with an area under the curve (AUC) of 0.78, an optimal threshold of 10.56, sensitivity of 84%, and specificity of 80%. Conversely, variables such as RBC (AUC=0.40), mean corpuscular volume (MCV) (AUC=0.39), and hemoglobin (AUC=0.40) showed limited diagnostic utility.

The analysis of platelet-derived ratios revealed that the platelet-to-hematocrit ratio (PLT/Hematocrit) provided the most balanced discriminative capacity among composite parameters, with an AUC of 0.60, sensitivity of 48%, and specificity of 80%. Although the overall AUC values for these ratios were modest, they suggest potential utility for further exploration in larger cohorts (**Table 3**).

Clinical outcomes, including intensive care unit (ICU) admissions and length of hospital stay, were similar between the groups. The presence of significant hemodynamic disturbances (SHD) was comparable (88% in STEMI vs. 85% in NSTEMI, $p=0.733$), indicating similar levels of clinical severity.

3.3. Correlation analysis

The correlation analysis highlights the relationships between various clinical and laboratory parameters in the studied population of STEMI and NSTEMI patients (Table S1). A strong positive correlation was observed between LDL-C and total cholesterol ($r = 0.96$), reflecting the contribution of LDL-C to overall cholesterol levels. Similarly, hemoglobin strongly correlated with hematocrit ($r = 0.95$), indicative of their physiological interdependence in oxygen transport and erythropoiesis. Platelet count showed a moderate positive correlation with white blood cell count (WBC) ($r = 0.52$), suggesting potential interactions linked to inflammatory or thrombotic processes.

In contrast, several inverse relationships were identified. The platelet-to-total cholesterol ratio (PLT to Total Cholesterol) demonstrated a significant negative correlation with total cholesterol ($r = -0.63$), indicating that higher cholesterol levels are associated with lower relative platelet counts. Additionally, hemoglobin was negatively correlated with the platelet-to-hemoglobin ratio (PLT to Hb) ($r = -0.34$), suggesting that higher hemoglobin levels corresponded to relatively lower platelet ratios.

Several parameters displayed weak or negligible correlations, including glucose and hemoglobin ($r = -0.11$) and eGFR and LDL-C ($r = 0.22$), indicating limited direct interactions in this clinical setting. Composite platelet ratios provided additional insights. The platelet-to-WBC ratio (PLT to WBC) exhibited a moderate positive correlation with platelet count ($r = 0.38$) and a weaker negative correlation with glucose levels ($r = -0.27$), suggesting its potential utility in identifying inflammatory states. Similarly, the platelet-to-mean platelet volume ratio (PLT to MPV) was strongly correlated with platelet count ($r = 0.66$), highlighting the role of platelet volume in thrombogenic processes. The platelet-to-hematocrit ratio (PLT/HCT) demonstrated a moderate negative correlation with hematocrit ($r = -0.59$), emphasizing its potential relevance in conditions involving anemia or hemodilution.

Considering both AUC, sensitivity, and specificity, PLT to Hematocrit appears to be the most effective parameter for differentiating STEMI from NSTEMI, offering a balanced discriminative ability with an AUC of 0.60, sensitivity of 0.48, and specificity of 0.80 (Figures S1-S23).

4. DISCUSSION



This study aimed to comprehensively analyze the clinical and laboratory differences between STEMI and NSTEMI patients, with a particular emphasis on evaluating the diagnostic potential of platelet-derived ratios in relation to other hematological parameters. The findings provide valuable insights into the utility of these composite metrics in differentiating between the two subtypes of ACS.

The observed significant reduction in LVEF in STEMI patients compared to NSTEMI patients ($37.44 \pm 6.96\%$ vs. $42.05 \pm 8.88\%$, $p=0.031$) underscores the heightened degree of myocardial injury typically associated with STEMI. This observation reflects the extensive ischemic damage resulting from complete coronary occlusion in STEMI, in contrast to the more heterogeneous ischemic burden in NSTEMI. [20] Furthermore, the higher prevalence of ventricular fibrillation/tachycardia (VF/VT) in NSTEMI patients (8 vs. 0, $p=0.046$) may point to distinct arrhythmic susceptibilities linked to the ischemic substrate, meriting further electrophysiological investigations.

Laboratory analyses revealed significant intergroup differences, with higher WBC counts (12.12 ± 2.41 vs. 9.61 ± 4.14 , $p=0.008$) and lower RBC counts (3.96 ± 0.92 vs. 4.35 ± 0.68 , $p=0.048$) in STEMI patients. Elevated WBC counts reflect a heightened inflammatory response, which plays a critical role in the pathogenesis of STEMI. This inflammation is typically driven by the rupture of atherosclerotic plaques, leading to the release of inflammatory mediators that contribute to thrombus formation and myocardial injury. [21] Additionally, WBC elevation has been associated with worse clinical outcomes, including larger infarct size and increased mortality, highlighting its importance as a prognostic marker in STEMI. Conversely, the lower RBC counts in STEMI patients may result from chronic anemia, acute blood loss, or hemodilution due to fluid resuscitation during acute management. Anemia reduces oxygen-carrying capacity and exacerbates myocardial ischemia, creating a vicious cycle of hypoxia and further cardiac damage. [22] This reduction in RBC levels may also be indicative of underlying comorbid conditions, such as renal insufficiency or chronic inflammation, which are frequently observed in STEMI populations. [23] These findings underscore the complex interplay between systemic inflammation, anemia, and cardiovascular pathology in the context of ACS. The combination of elevated WBC and reduced RBC levels highlights the dual challenges of managing inflammation and ensuring

adequate oxygen delivery in STEMI patients. Furthermore, these parameters may serve as potential biomarkers for risk stratification, guiding both therapeutic interventions and long-term management strategies in this high-risk population.

The platelet-to-hematocrit ratio (PLT/HCT) emerged as the most informative among the composite metrics, demonstrating an area under the curve (AUC) of 0.60, with a sensitivity of 48% and specificity of 80%. While these values reflect moderate discriminative capacity, they underscore the relevance of platelet interactions with hematocrit levels in the context of myocardial ischemia. Additional metrics, including platelet-to-hemoglobin (PLT/Hb) and platelet-to-red blood cell (PLT/RBC) ratios, exhibited modest correlations with clinical outcomes and inflammatory markers, suggesting their potential as supplementary diagnostic tools. These findings highlight the multifaceted interplay between thrombogenic, erythropoietic, and inflammatory processes in ACS [24].

The platelet-to-total cholesterol ratio (PLT/Total Cholesterol) exhibited a notable inverse correlation with total cholesterol ($r = -0.63$), suggesting an interaction between lipid metabolism and thrombogenesis. Similarly, the platelet-to-hematocrit ratio (PLT/HCT) demonstrated a moderate negative correlation with hematocrit ($r = -0.59$), emphasizing its potential relevance in anemia and hemodilution. The platelet-to-mean platelet volume ratio (PLT/MPV) displayed a strong positive correlation with platelet count ($r = 0.66$), underscoring the influence of platelet volume on thrombogenic potential. Additionally, the platelet-to-WBC ratio (PLT/WBC) showed a weaker yet notable correlation with inflammatory markers, reinforcing its potential utility as an indicator of systemic inflammation.

The retrospective methodology and single-center characteristic of this study are significant limitations that may restrict the generalizability of the results. Moreover, the limited sample size constrains the statistical power to identify more nuanced differences. In our research, we sought correlations distinct from those previously identified; hence, data on parameters such as the neutrophil to lymphocyte ratio and the platelet to lymphocyte ratio were absent, despite their shown significance. Subsequent studies should seek to confirm these results in larger, multicenter populations and clarify the molecular foundations of platelet-derived ratios in the pathophysiology of ACS.

5. CONCLUSION

This study emphasizes the diagnostic efficacy of platelet-derived ratios in differentiating STEMI from NSTEMI. The examination of platelet-derived ratios indicated that the platelet-to-hematocrit ratio exhibited the most equitable discriminative ability among composite measures. The findings advocate for further exploration of the correlation between platelet measurements and other hematological parameters to enhance diagnostic precision and prognostic capability in acute coronary syndromes.

**REFERENCES:**

1. Timmis A, Kazakiewicz D, Townsend N, Huculeci R, Aboyans V, Vardas P. Global epidemiology of acute coronary syndromes. *Nature Reviews Cardiology* 2023 20:11. 2023;20(11):778-788. doi:10.1038/s41569-023-00884-0
2. Piironen M, Ukkola O, Huikuri H, et al. Trends in long-term prognosis after acute coronary syndrome. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24(3):274-280. doi:10.1177/2047487316679522
3. Katsiouna M, Kourampi I, Oikonomou E, et al. Novel Biomarkers and Their Role in the Diagnosis and Prognosis of Acute Coronary Syndrome. *Life.* 2023;13(10):1992. doi:10.3390/LIFE13101992
4. Kraler S, Wenzl FA, Georgiopoulos G, et al. Soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 predicts premature death in acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2022; 43(19):1849-1860. doi: 10.1093/eurheartj/ehac143.
5. Mutschlechner D, Tscharre M, Wadowski PP, et al. Growth Differentiation Factor 15 Is Associated with Platelet Reactivity in Patients with Acute Coronary Syndrome. *J Clin Med.* 2023; 12(4):1627. doi: 10.3390/jcm12041627.
6. Pasalic L, Wang SS, Chen VM. Platelets as Biomarkers of Coronary Artery Disease. *Semin Thromb Hemost.* 2016; 42(3):223-33. doi: 10.1055/s-0036-1572328.
7. Assiri AS, Jamil AM, Mahfouz AA, Mahmoud ZS, Ghallab M. Diagnostic importance of platelet parameters in patients with acute coronary syndrome admitted to a tertiary care hospital in southwest region, Saudi Arabia. *J Saudi Heart Assoc.* 2011;24(1):17. doi:10.1016/J.JSHA.2011.08.004
8. Cirillo P, Di Serafino L, Scalomogna M, et al. ACEF vs PARIS score in Predicting Cardiovascular Events in Patients With Acute Coronary Syndrome: Insights From the START ANTIPLATELET Registry. *Angiology.* 2024 Aug 27:33197241278923. doi: 10.1177/00033197241278923.
9. Gresele P, Guglielmini G, Del Pinto M, et al. Low platelet count at admission has an adverse impact on outcome in patients with acute coronary syndromes: from the START Antiplatelet registry. *Scientific Reports* 2024;14(1):1-10. doi:10.1038/s41598-024-64113-5
10. Işık F, Soner S. Platelet-to-Hemoglobin Ratio Is an Important Predictor of In-Hospital Mortality in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Cureus.* 2022;14(7):e26833. doi:10.7759/CUREUS.26833
11. Bao K, Huang H, Huang G, et al. Platelet-to-hemoglobin ratio as a valuable predictor of long-term all-cause mortality in coronary artery disease patients with congestive heart failure. *BMC Cardiovasc Disord.* 2021;21(1):618. doi:10.1186/S12872-021-02423-6

12. Pruc M, Peacock FW, Rafique Z, et al. The Prognostic Role of Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Acute Coronary Syndromes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2023;12(21):6903. doi:10.3390/JCM12216903/S1
13. Yao H, Lian L, Zheng R, Chen C. Red blood cell distribution width/platelet ratio on admission as a predictor for in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction: a retrospective analysis from MIMIC-IV Database. *BMC Anesthesiol.* 2023;23(1):113. doi:10.1186/S12871-023-02071-7
14. Kluger NJ, Legget ME. Emerging Biomarkers in Acute Coronary Syndromes - A Pathophysiologic Perspective. *Heart Lung Circ.* 2022; 31(6):779-786. doi: 10.1016/j.hlc.2022.01.015.
15. Cao J, Li R, He T, Zhang L, Liu H, Wu X. Role of combined use of mean platelet volume-to-lymphocyte ratio and monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio in predicting patients with acute myocardial infarction. *J Cardiothorac Surg.* 2023; 18(1):1-7. doi:10.1186/S13019-023-02268-4/FIGURES/1
16. Choi DH, Kang SH, Song H. Mean platelet volume: a potential biomarker of the risk and prognosis of heart disease. *Korean J Intern Med.* 2016; 31(6):1009-1017. doi: 10.3904/kjim.2016.078.
17. Oylumlu M, Doğan A, Oylumlu M, et al. Relationship between platelet-to-lymphocyte ratio and coronary slow flow. *Anatol J Cardiol.* 2015; 15(5):391-5. doi: 10.5152/akd.2014.5376.
18. Kaplangoray M, Toprak K, Devci E, Caglayan C, Şahin E. Could Pan-Immune-Inflammation Value be a Marker for the Diagnosis of Coronary Slow Flow Phenomenon? *Cardiovasc Toxicol.* 2024; 24(5):519-526. doi: 10.1007/s12012-024-09855-4.
19. Akhan O, Kış M. A Novel "Mean Platelet Volume-Age-Total Protein-Hematocrit (MAPH)" Score for Blood Viscosity: Predictive Capabilities for Coronary Slow-Flow Phenomenon. *e-Journal of Cardiovascular Medicine.* 2023; 11(2):70-77. doi:10.32596/ejcm.galenos.2023.2023-01-05
20. Chang H, Min JK, Rao SV, Patel MR, Simonetti OP, Ambrosio G, Raman SV. Non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: targeted imaging to refine upstream risk stratification. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2012; 5(4):536-46. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.111.970699.
21. Joshi NV, Toor I, Shah AS, et al. Systemic Atherosclerotic Inflammation Following Acute Myocardial Infarction: Myocardial Infarction Begets Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc.* 2015; 4(9):e001956. doi: 10.1161/JAHA.115.001956.
22. Padda J, Khalid K, Hitawala G, Batra N, Pokhriyal S, Mohan A, Cooper AC, Jean-Charles G. Acute Anemia and Myocardial Infarction. *Cureus.* 2021; 13(8):e17096. doi: 10.7759/cureus.17096.



23. Frydman S, Freund O, Katash HA, Rimbrot D, Banai S, Shacham Y. Persistent Renal Dysfunction After Acute Kidney Injury Among STEMI Patients Undergoing Primary Coronary Intervention: Prevalence and Predictors. Clin Cardiol. 2024; 47(10):e70002. doi: 10.1002/clc.70002.
24. Lach D, Cichon N, Dziedzic A, Bijak M, Saluk J. [Inflammatory processes in the pathogenesis of acute coronary syndromes]. Pol Merkur Lekarski. 2017; 42(251):183-186.

Author Contributions: Conceptualization, MP; methodology, MP and PN; software, MP; validation, JK, PN; formal analysis, MP; investigation, MP, PN.; resources, MP, PN; data curation, PN, MP; writing—original draft preparation, all authors; writing—review and editing, all authors; visualization, MP; supervision, JK, LS; project administration, MP; All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: Study was approved by the Institutional Review Board of the Polish Society for Disaster Medicine (approval no.: 03/06/2024/IRB).

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: The data that support the findings of this study are available on request from the corresponding author (M.P.).

Acknowledgments: No applicable.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

Supplementary Digital File: Table S1: Correlations between selected laboratory parameters and their indices in the studied patient group; Figure S1. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve for Glucose; Figure S2. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve for Creatinine; Figure S3. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve for white blood cells (WBC); Figure S4. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve for erythrocytes; Figure S5. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve for mean corpuscular volume (MCV); Figure S6. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve for platelet distribution width (PDW); Figure S7. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve for platelet count; Figure S8. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve for epidermal growth factor receptor

(eGFR); Figure S9. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve for C-reactive protein; Figure S10. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve for hemoglobin; Figure S11. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve for hematocrit; Figure S12. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve for low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C); Figure S13. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve for high-density lipoprotein-cholesterol (HDL-C); Figure S14. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve for total cholesterol; Figure S15. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve for total triglycerides; Figure S16. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve for PLT to WBC ratio; Figure S17. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve for PLR to RBC; Figure S18. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve for PLR to Hemoglobin ratio; Figure S19. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve for PLR to hematocrit ratio; Figure S20. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve for PLR to LDL ratio; Figure S21. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve for PLR to HDL ratio; Figure S22. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve for PLR to total cholesterol ratio; Figure S23. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve for PLR to total triglycerides ratio.

Table 1. Baseline characteristics of included patients.

Parameter	STEMI (n=25)	NSTEMI (n=40)	P-value
Age	68.40 (10.78)	69.60 (8.73)	0.624
Sex, male	17 (68.0)	34 (85.0)	0.134
Height	166.50 (11.39)	170.41 (7.13)	0.142
Weight	79.39 (12.90)	77.06 (16.48)	0.608
BMI	28.57 (3.55)	26.33 (4.58)	0.079
LVEF%	37.44 (6.96)	42.05 (8.88)	0.031
SBP	137.52 (33.22)	133.00 (26.85)	0.569
DBP	77.6 (19.52)	80.45 (16.14)	0.544
HR	75.72 (10.57)	75.33 (16.61)	0.907
Killip class			
I	18 (72.0)	31 (77.5)	0.784
II	7 (28.0)	7 (17.5)	
III	-	-	
IV	-	2 (5.0)	
GRACE score	133.6 (22.91)	124.3 (32.49)	0.216
Comorbidities			
Smoking	7	12	1.0
Hypertension	21	29	0.442
Diabetes	15	13	0.055
Dyslipidemia	12	26	0.274
Thyroid disease	0	5	0.173
Previous CAD	10	22	0.357
Previous CABG	2	2	1.0
Previous PCI	9	19	0.513
Previous stroke	2	2	1.0
Previous MI	8	14	1.0
Pericarditis	0	2	0.691
Atrial fibrillation	5	4	0.443
Cardiogenic shock	3	6	1.0
VF/VT	0	8	0.046
Laboratory findings			
Glucose	173.33 (72.23)	158.69 (98.40)	0.541
Creatinine	1.79 (1.94)	1.86 (2.29)	0.900
WBC	12.12 (2.41)	9.61 (4.14)	0.008
RBC	3.96 (0.92)	4.35 (0.68)	0.048
MCV	89.48 (5.24)	91.81 (6.81)	0.148
PDW	13.28 (2.00)	13.29 (2.43)	0.988
Platelet count	238.36 (65.79)	247.72 (96.07)	0.670
eGFR MDRD	61.53 (29.65)	60.47 (30.37)	0.890
C-reactive protein	24.68 (33.43)	15.31 (32.47)	0.267
Hemoglobin (g/dL)	12.30 (3.13)	13.51 (1.80)	0.052
Hematocrit	35.30 (8.44)	38.45 (7.68)	0.127
LDL-C (mmol/L)	108.65 (54.96)	107.32 (62.71)	0.953



HDL-C (mmol/L)	37.86 (8.83)	40.49 (12.71)	0.397
Total cholesterol (mg/dL)	166.16 (59.09)	161.92 (64.19)	0.793
Triglycerides (mg/dL)	135.33 (113.45)	105.05 (41.02)	0.142
Outcomes			
ICU admission	1 (4.0)	2 (5.0)	0.851
Length of stay	8.96 (8.31)	7.1 (4.99)	0.263
SHD	22 (88.0)	34 (85.0)	0.733

Table 2. The ROC analysis for the selected variables in the context of distinguishing STEMI and NSTEMI.

Variable	AUC	Optimal Threshold (Cut-off)	Sensitivity	Specificity
Glucose	0.65	134.0	0.79	0.63
Creatinine	0.50	2.04	0.26	0.87
WBC	0.78	10.56	0.84	0.80
RBC	0.40	4.41	0.52	0.65
MCV	0.39	96.7	0.13	0.94
PDW	0.53	12.9	0.75	0.50
Platelet count	0.47	142.0	1.00	0.13
eGFR MDRD	0.52	24.85	0.92	0.18
C-reactive protein	0.62	37.81	0.40	0.90
Hemoglobin (g/dL)	0.40	14.3	0.36	0.65
Hematocrit	0.37	40.7	0.36	0.68
LDL-C (mmol/L)	0.51	124.00	0.50	0.69
HDL-C (mmol/L)	0.45	24.0	1.0	0.10
Total cholesterol (mg/dL)	0.53	194.0	0.52	0.72
Triglycerides (mg/dL)	0.61	111.0	0.57	0.69

Table 3. The ROC analysis for the platelet-derived ratios in the context of distinguishing STEMI and NSTEMI.

VARIABLE	AUC	Optimal Threshold (Cut-off)	Sensitivity at Optimal Threshold	Specificity at Optimal Threshold
PLT to WBC	0.22	14.55	0.96	0.075
PLT to MPV	0.50	2.40	0.76	0.375
PLT to RBC	0.59	72.78	0.36	0.90
PLT to hemogl	0.58	20.89	0.40	0.85
PLT to hemato	0.60	6.74	0.48	0.80
PLT to LDL	0.47	0.95	1.00	0.10
PLT to HDL	0.57	5.90	0.61	0.60
PLT to total cholest	0.46	4.24	0.12	0.95
PLT to triglycerides	0.43	1.20	0.96	0.10

**NEW PLATELET-DERIVED RATIOS IN ACUTE CORONARY SYNDROMES:
A RETROSPECTIVE, SINGLE-CENTER INVESTIGATION**

Supplementary Figures File

CONTENT:

Table S1. Correlations between selected laboratory parameters and their indices in the studied patient group.	2
Figure S1. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve for Glucose.	3
Figure S2. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve for Creatinine.	3
Figure S3. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve for white blood cells (WBC).	4
Figure S4. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve for erythrocytes.	4
Figure S5. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve for mean corpuscular volume (MCV). ..	5
Figure S6. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve for platelet distribution width (PDW). .	5
Figure S7. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve for platelet count.	6
Figure S8. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve for epidermal growth factor receptor (eGFR).	6
Figure S9. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve for C-reactive protein.	7
Figure S10. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve for hemoglobin.	7
Figure S11. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve for hematocrit.	8
Figure S12. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve for low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C).	8
Figure S13. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve for high-density lipoprotein-cholesterol (HDL-C).	9
Figure S14. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve for total cholesterol.	9
Figure S15. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve for total triglycerides.	10
Figure S16. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve for PLT to WBC ratio.	10
Figure S17. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve for PLR to RBC.	11
Figure S18. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve for PLR to Hemoglobin ratio.	11
Figure S19. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve for PLR to hematocrit ratio.	12
Figure S20. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve for PLR to LDL ratio.	12
Figure S21. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve for PLR to HDL ratio.	13
Figure S22. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve for PLR to total cholesterol ratio.	13
Figure S23. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve for PLR to total triglycerides ratio. ...	14

Table S1. Correlations between selected laboratory parameters and their indices in the studied patient group.

Study group	Study	Creatinine	Glucose	WBC	RBC	MCV	PDW	PIT	eGFR	CRP	Hb	HCT	LDL	HDL	TC	TG	PIT to WBC	PIT to MCV	PIT to RBC	PIT to Hb	PIT to HCT	PIT to LDL-C	PIT to HDL-C	PIT to TC	PIT to TG
Study group	1.0000																								
	0.0592	1.0000																							
	0.0367	0.0367	1.0000																						
	0.2767	-0.0815	0.2060	1.0000																					
	-0.2197	-0.2362	-0.1260	-0.1340	1.0000																				
	0.0343	-0.0122	0.0811	-0.1945	-0.3139	0.0889	1.0000																		
	-0.0780	-0.0745	0.2178	0.5271	0.1553	0.0335	-0.0400	0.0271	1.0000																
	0.0242	-0.7506	-0.1891	0.1184	0.4062	-0.0900	0.0271	0.0902	1.0000																
	0.1038	0.1200	0.1319	0.0775	-0.1931	-0.2034	0.1731	0.0706	-0.1725	1.0000															
	-0.2074	-0.2830	-0.1113	-0.0792	0.5937	-0.0623	-0.3469	0.2122	0.4625	-0.2083	1.0000														
	-0.2881	-0.2352	-0.0951	-0.1428	0.9448	-0.0360	-0.3013	0.1697	0.4674	-0.3362	0.9649	1.0000													
	0.0906	-0.0204	0.0516	0.0235	0.3146	0.0290	0.2055	0.0016	0.2188	0.2085	0.3073	0.3115	1.0000												
	-0.0523	-0.2435	-0.0271	0.0603	0.2278	0.0422	0.0780	-0.1152	0.3178	0.1185	0.2743	0.2704	0.3701	1.0000											
	0.0548	-0.0006	0.0957	-0.0062	0.2844	0.0596	0.2745	-0.0073	0.2120	0.1673	0.2779	0.3068	0.5993	0.4847	1.0000										
	TG	0.2795	0.1810	0.1228	-0.0988	-0.0810	0.0481	0.1731	-0.1179	-0.0747	0.0578	-0.0576	-0.0505	0.1577	-0.1905	0.7890	1.0000								
PIT to WBC	-0.4672	0.0275	0.0656	-0.5139	0.2373	0.2022	-0.0840	0.3862	-0.1010	0.0292	0.2375	0.2836	0.0505	-0.0279	0.0392	-0.0514	1.0000								
PIT to MCV	-0.0369	-0.0862	0.1779	0.5310	0.1969	-0.1517	-0.3722	0.9792	0.0952	0.1415	0.2248	0.1539	-0.0115	-0.1202	-0.1101	-0.1402	0.3478	1.0000							
PIT to RBC	0.1031	0.0715	0.2206	0.5110	-0.5444	0.1518	-0.0586	0.7043	-0.1964	0.1651	-0.4058	-0.5132	-0.2127	-0.3371	-0.2737	-0.0463	0.1501	0.0650	1.0000						
PIT to Hb	0.1442	0.0897	0.1875	0.4829	-0.5805	-0.0290	0.0247	0.6000	-0.2269	0.1948	-0.5899	-0.5969	-0.2102	-0.3414	-0.2737	-0.1403	0.1501	0.0650	0.9317	1.0000					
PIT to HCT	0.1595	0.0602	0.1883	0.5396	-0.5881	-0.0417	-0.0470	0.6908	-0.2881	0.2557	-0.4894	-0.5390	-0.2172	-0.3177	-0.2665	-0.0329	0.1057	0.6946	0.5732	0.9641	1.0000				
PIT to LDL-C	-0.0090	-0.0691	0.2271	0.1457	-0.2193	0.1623	-0.2016	0.4587	-0.1337	0.0665	-0.1517	-0.1812	-0.0628	-0.3072	-0.6839	-0.1936	0.2929	0.4030	0.5601	0.4760	0.5133	1.0000			
PIT to HDL-C	-0.1038	0.0315	0.2578	-0.1950	0.0623	0.1097	-0.2296	0.7571	-0.0850	0.1440	-0.0537	-0.0631	-0.1346	-0.3650	-0.2940	0.0337	0.2336	0.1098	0.7016	0.6151	0.4673	0.4872	1.0000		
PIT to TC	-0.0449	-0.0802	0.1823	0.3049	-0.1045	0.0816	-0.3832	0.7444	-0.0886	0.1161	-0.0297	-0.1134	-0.3191	-0.3813	-0.6305	-0.2173	0.3310	0.7407	0.8550	0.5673	0.6572	0.8526	0.6526	1.0000	
PIT to TG	-0.2139	-0.2476	-0.1079	0.1879	0.2646	0.0293	-0.3947	0.6816	0.2698	-0.0776	0.2385	0.2351	-0.3328	0.0467	-0.2319	-0.0593	0.2077	0.0603	0.4030	0.3969	0.3976	0.4917	0.9401	1.0000	

Legend: CRP: C-reactive protein; eGFR: estimated growth factor receptor; HDL: high-density lipoprotein; HDL-C: low-density lipoprotein-cholesterol; LDL-C: low-density lipoprotein-cholesterol; LDL: low-density lipoprotein; HDL-C: high-density lipoprotein; HDL: high-density lipoprotein

Legend: CRP: C-reactive protein, eGFR: epidermal growth factor receptor, Hb: hemoglobin, HCT: hematocrit, HDL-C: high-density lipoprotein-cholesterol, LDL-C: low-density lipoprotein-cholesterol, MCV: mean corpuscular volume, PDW: Platelet distribution width, PIT: platelets, RBC: red blood cell, TC: total cholesterol, TG: total triglycerides, WBC: white blood cell.

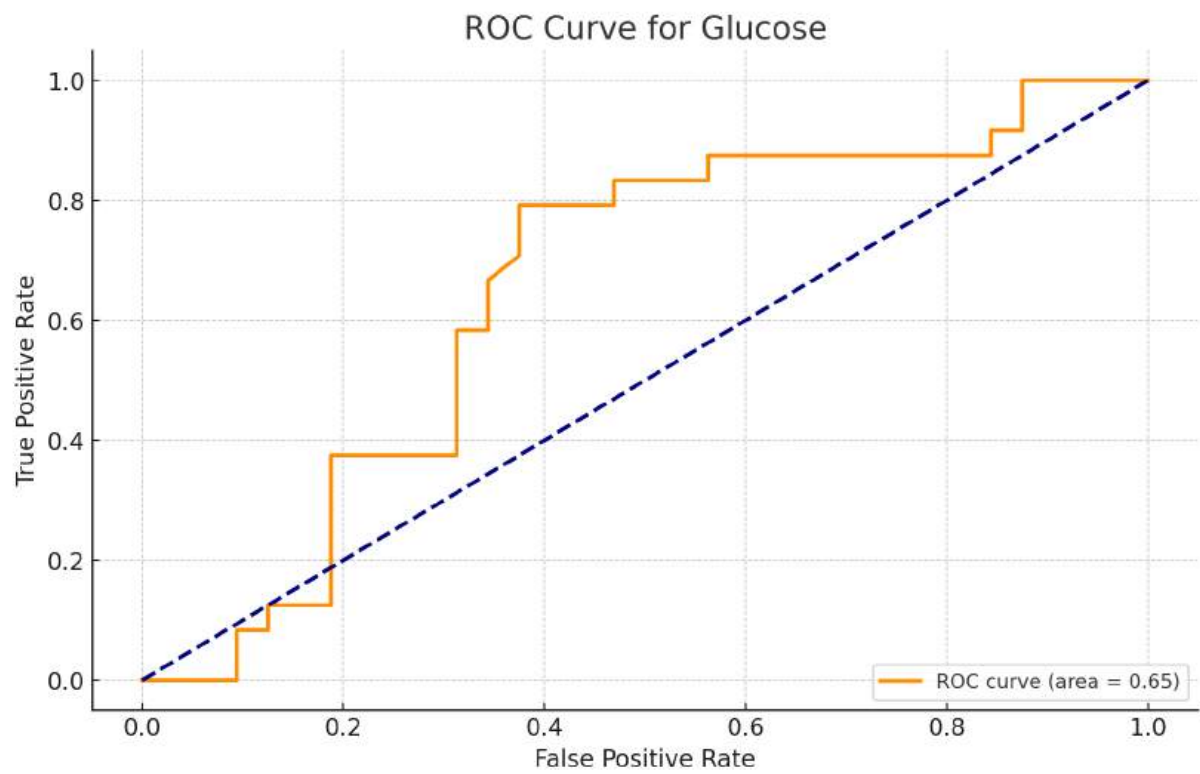


Figure S1. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve for Glucose.

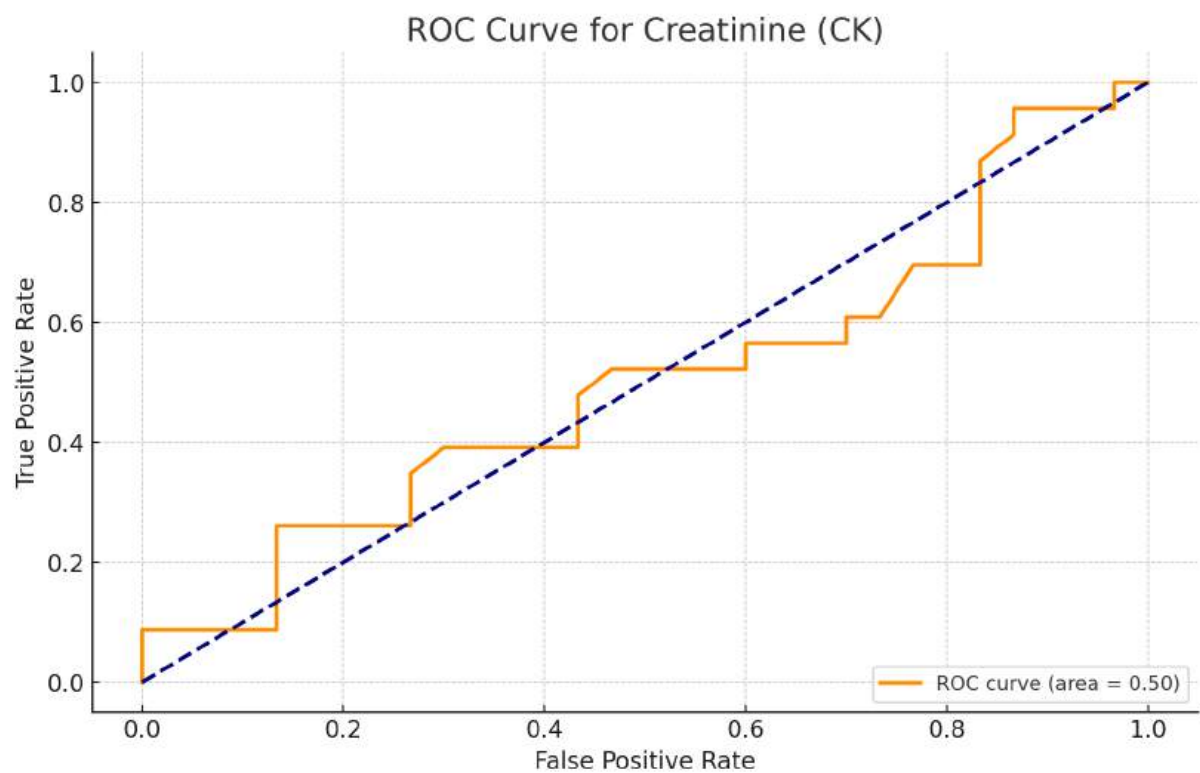


Figure S2. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve for Creatinine.

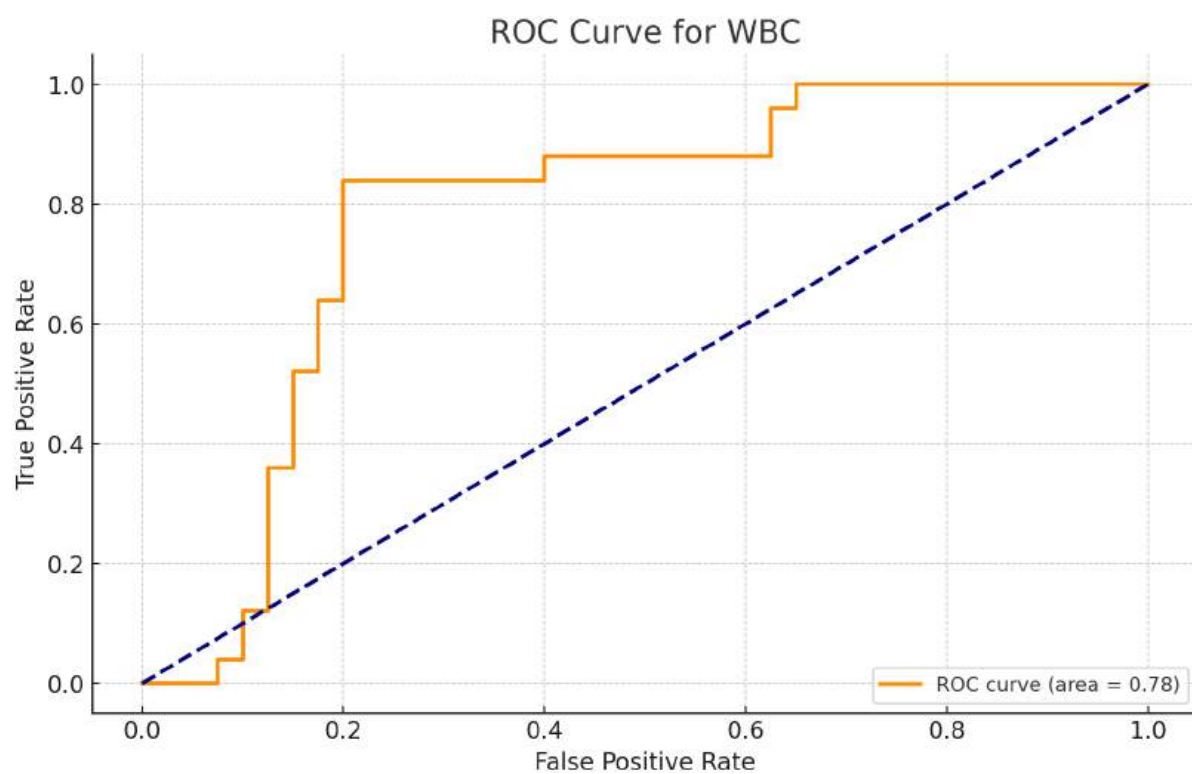


Figure S3. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve for white blood cells (WBC).

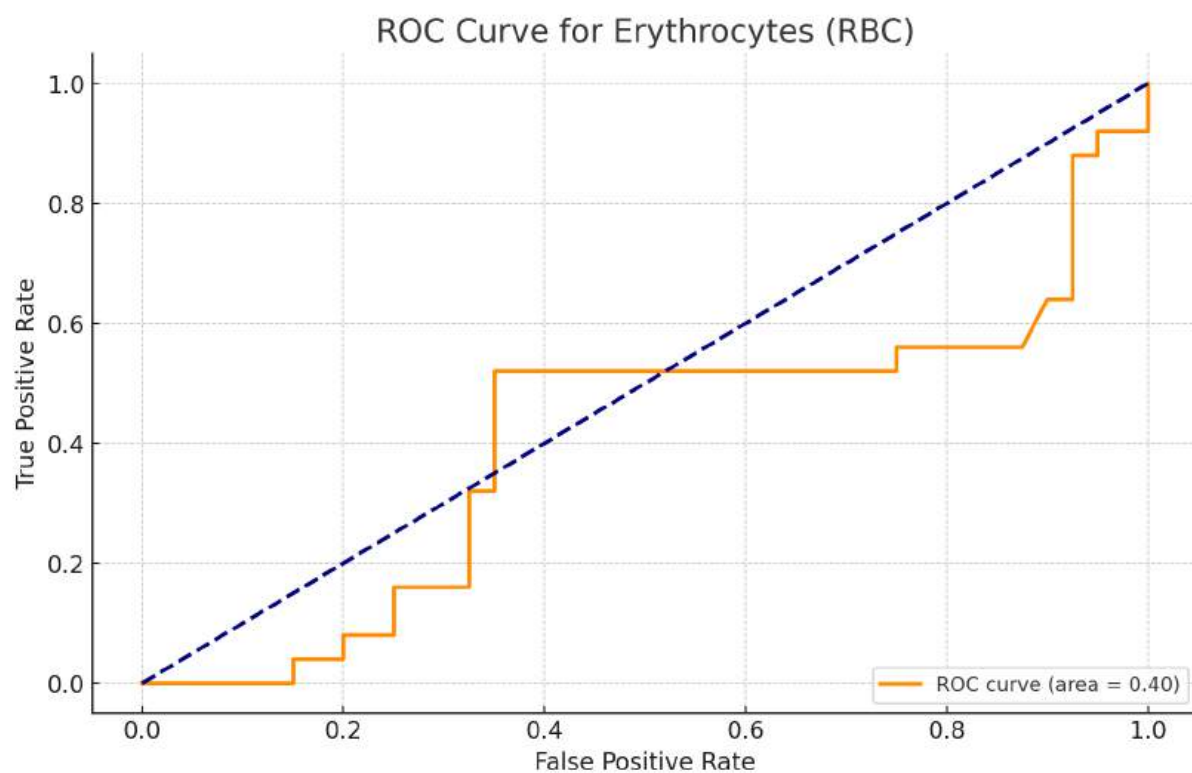


Figure S4. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve for erythrocytes.

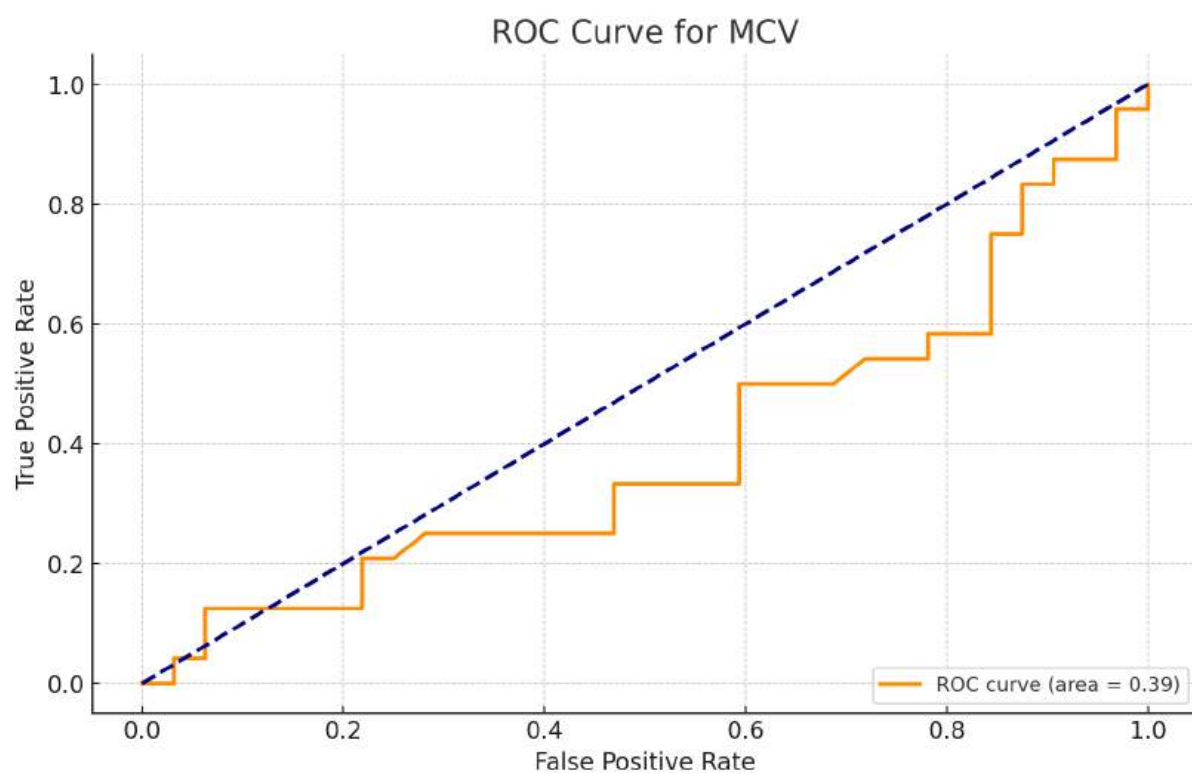


Figure S5. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve for mean corpuscular volume (MCV).

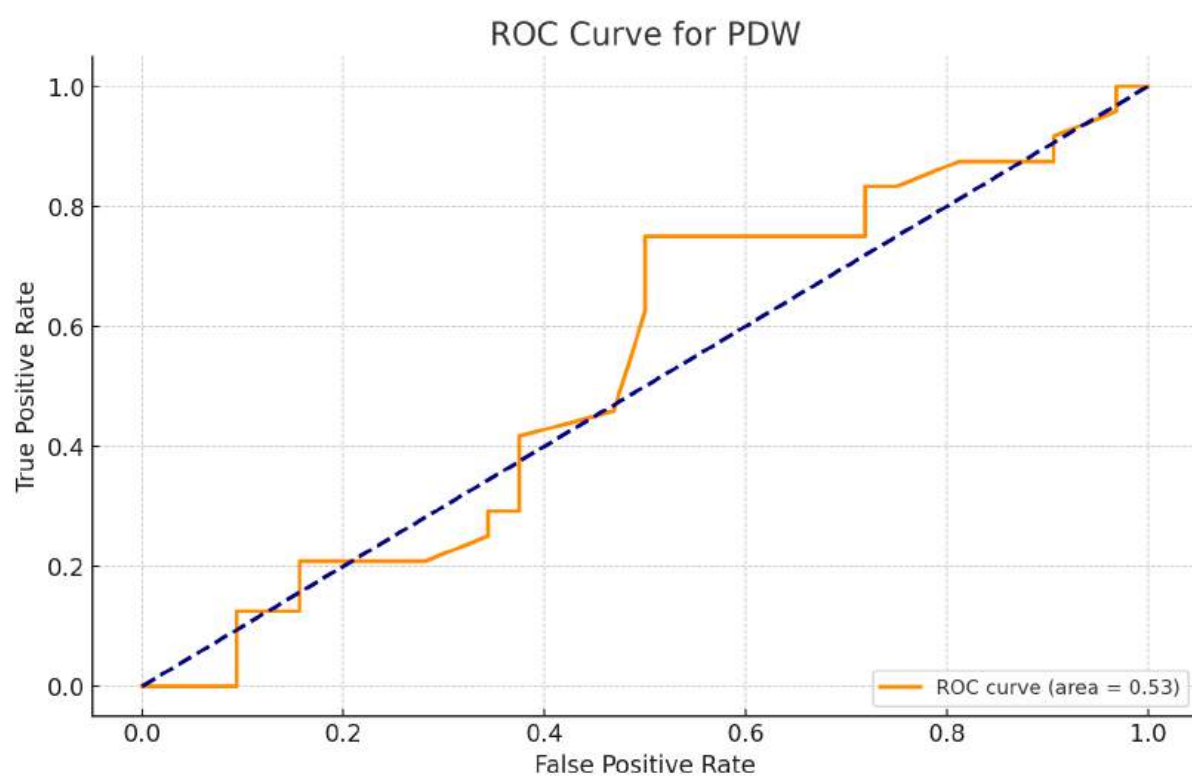


Figure S6. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve for platelet distribution width (PDW).

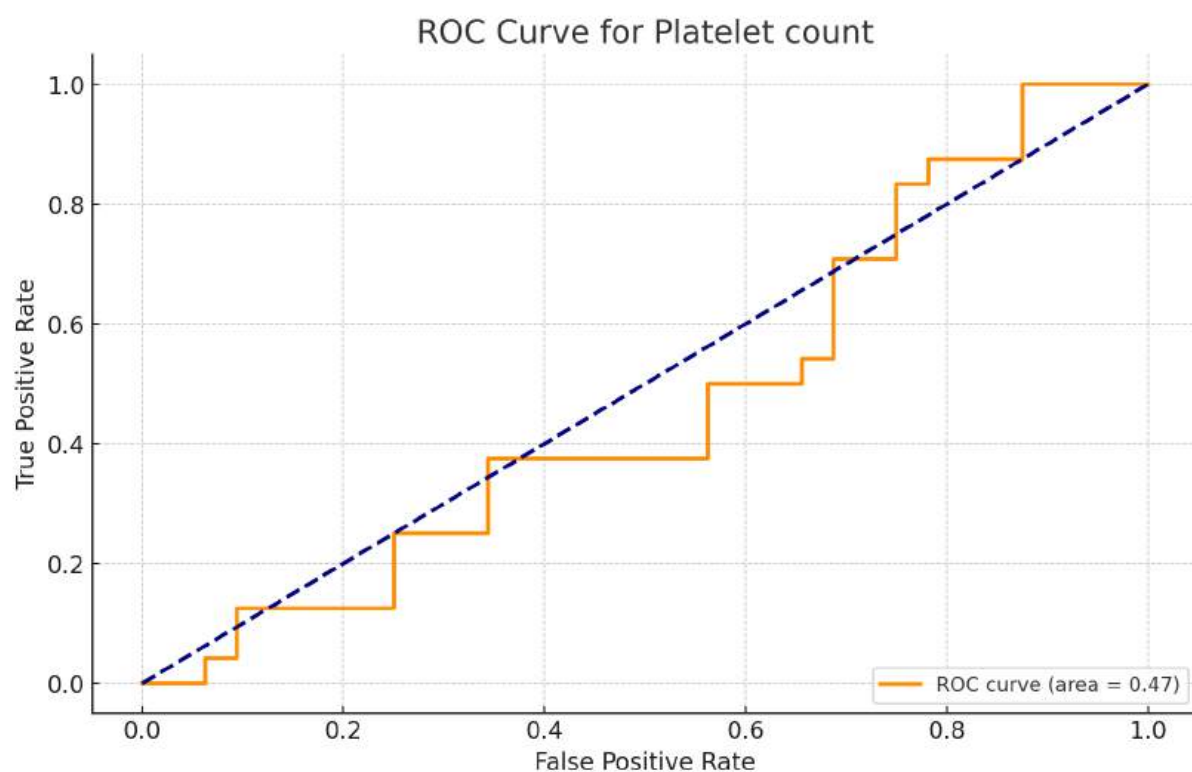


Figure S7. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve for platelet count.

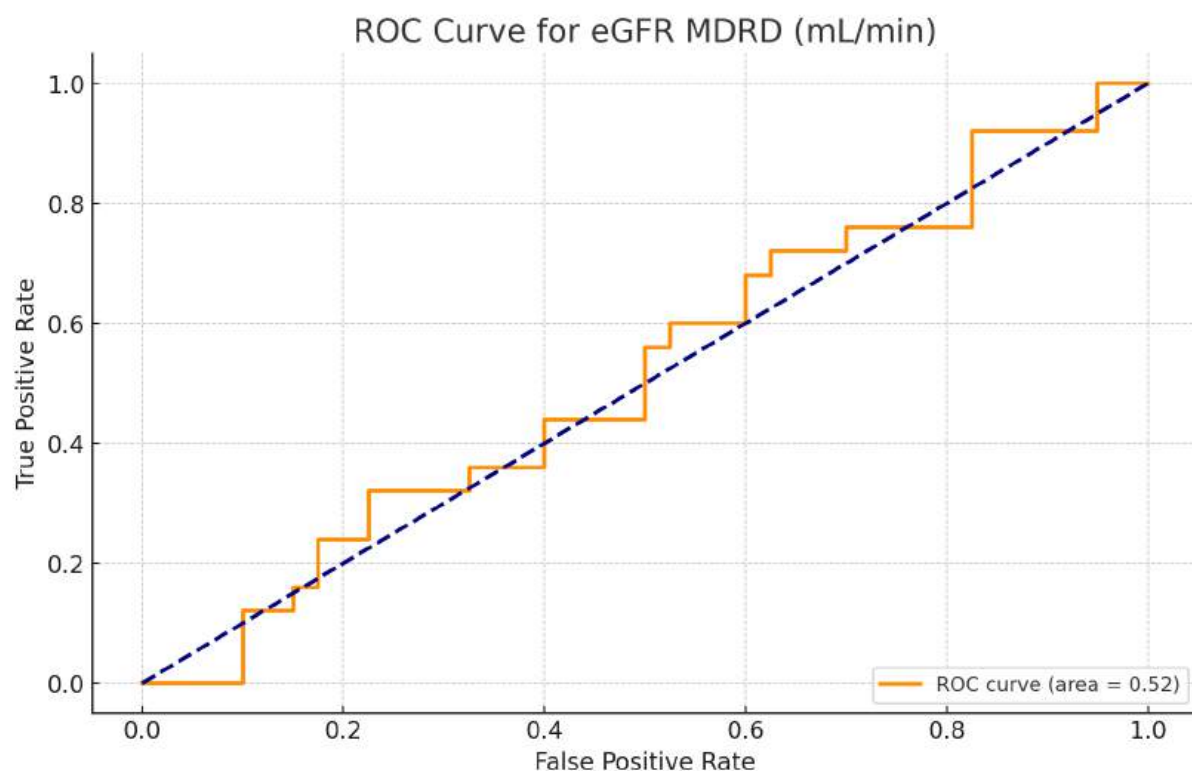


Figure S8. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve for epidermal growth factor receptor (eGFR).

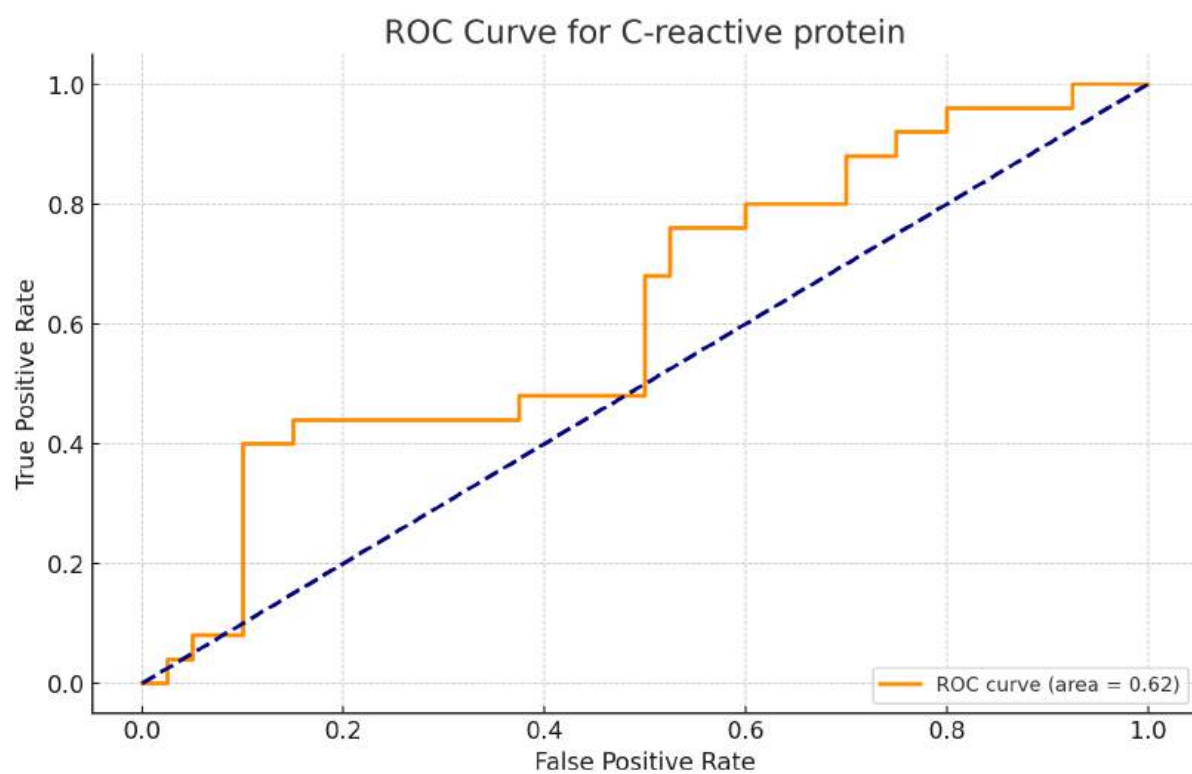


Figure S9. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve for C-reactive protein.

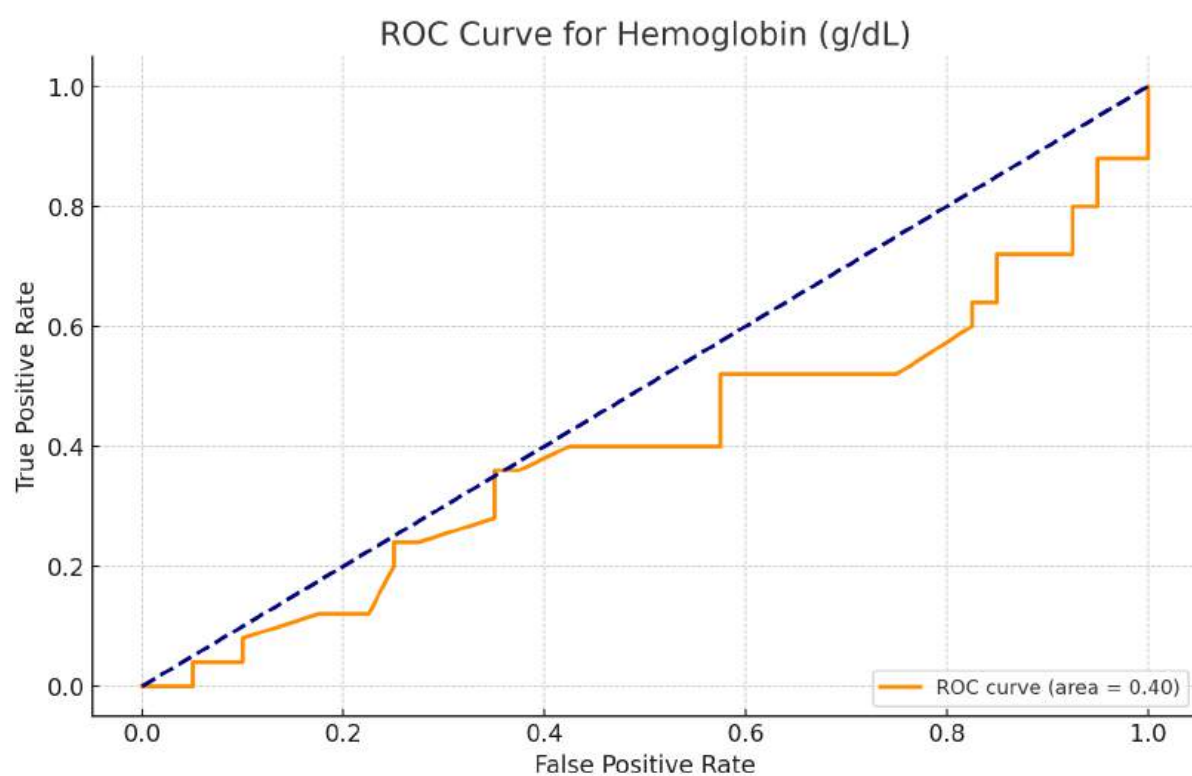


Figure S10. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve for hemoglobin.

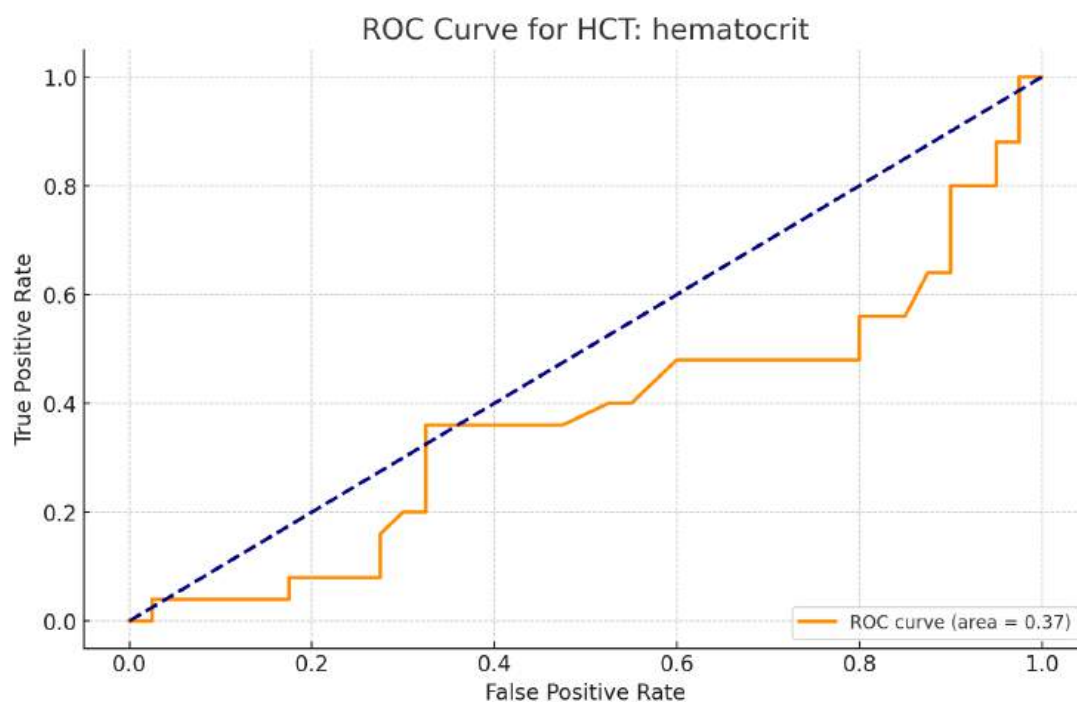


Figure S11. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve for hematocrit.

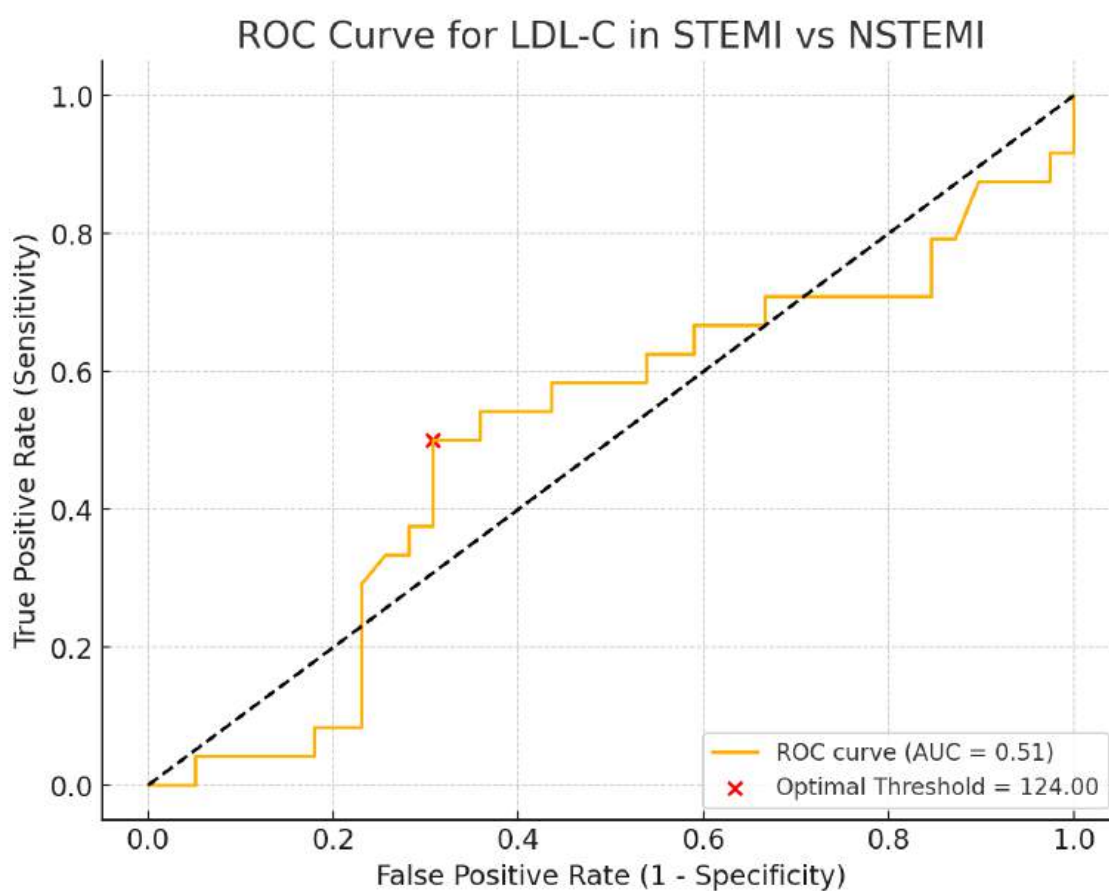


Figure S12. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve for low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C).

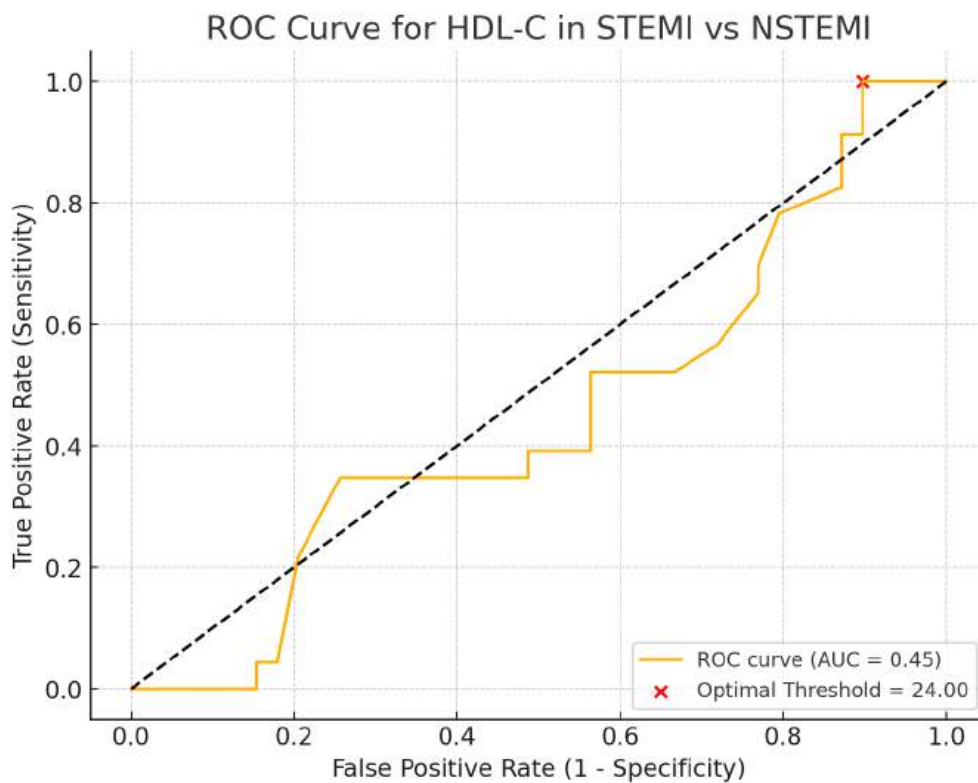


Figure S13. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve for high-density lipoprotein-cholesterol (HDL-C).

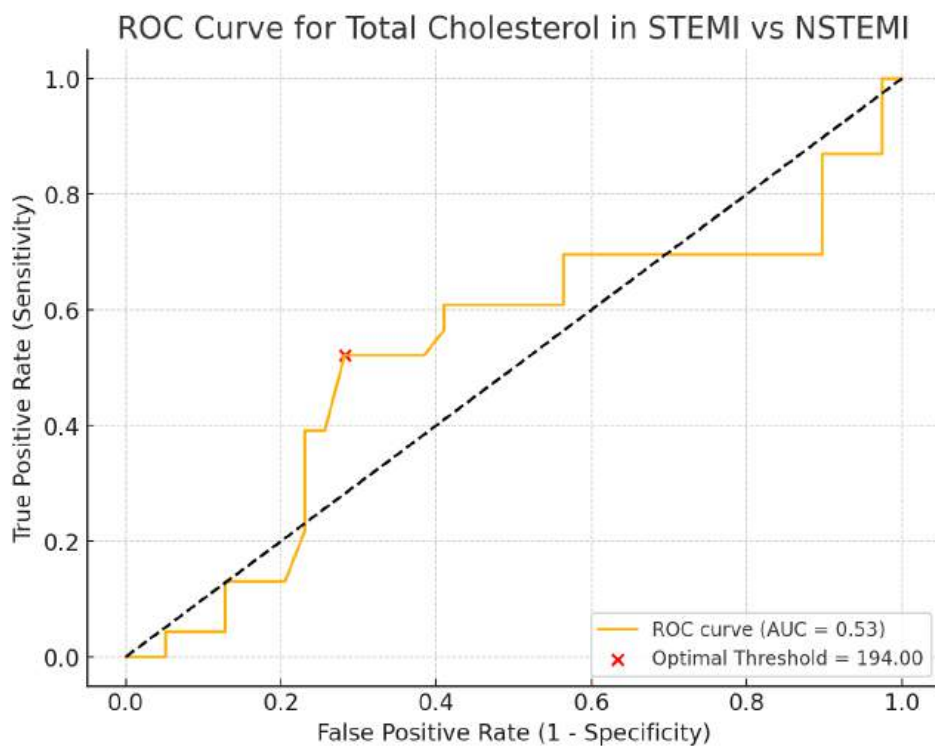


Figure S14. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve for total cholesterol.

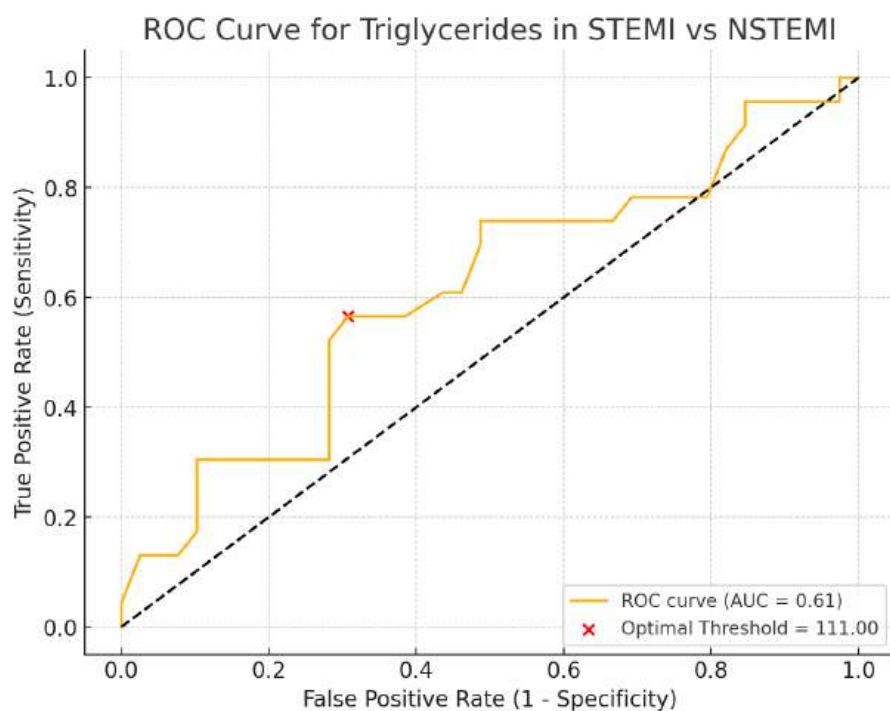


Figure S15. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve for total triglycerides.

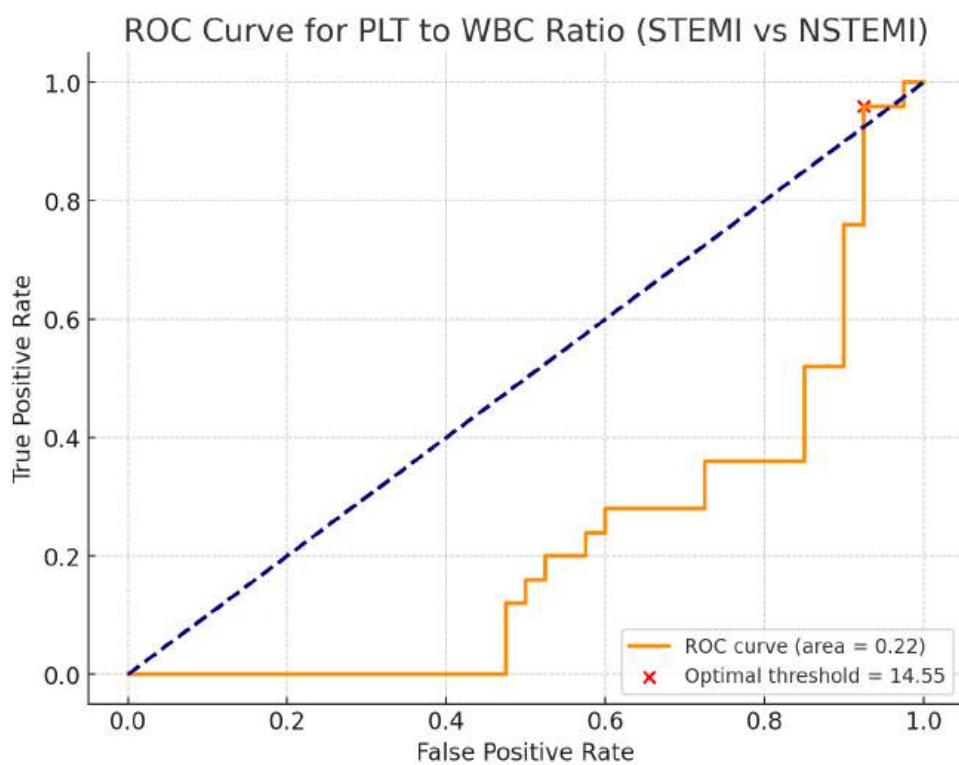


Figure S16. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve for PLT to WBC ratio.

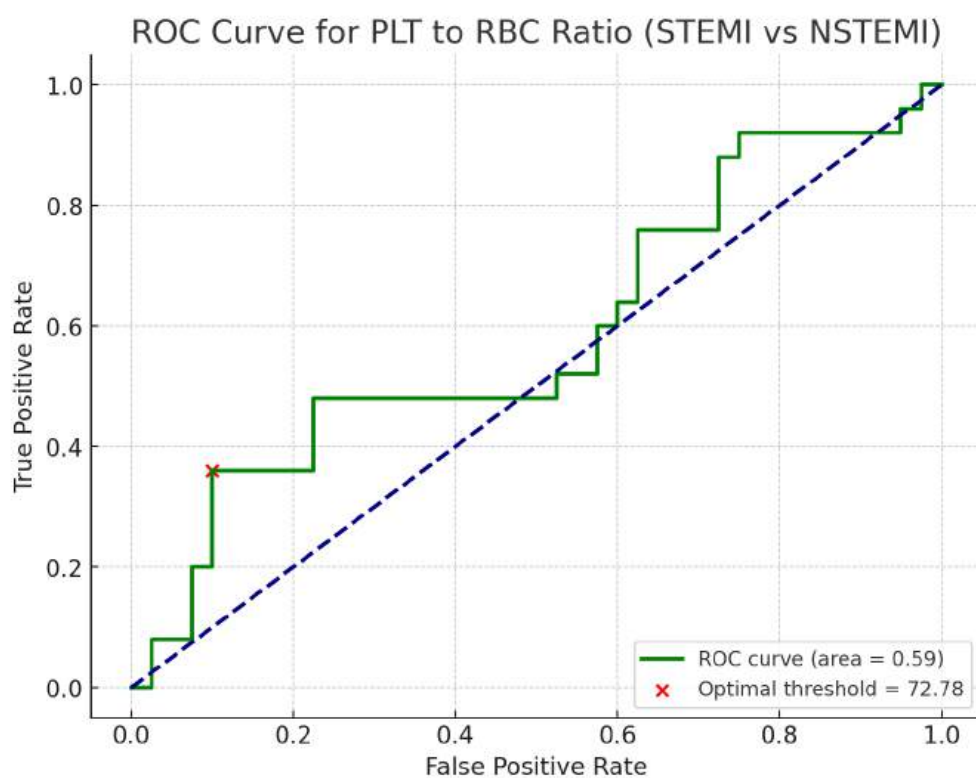


Figure S17. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve for PLR to RBC.

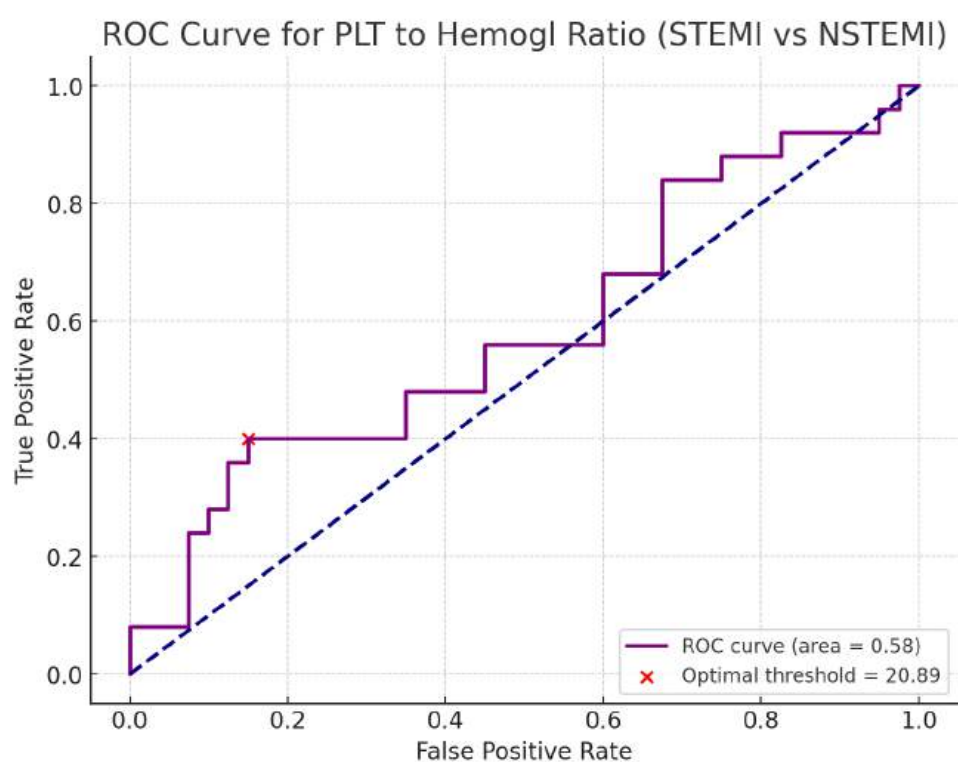


Figure S18. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve for PLR to Hemoglobin ratio.

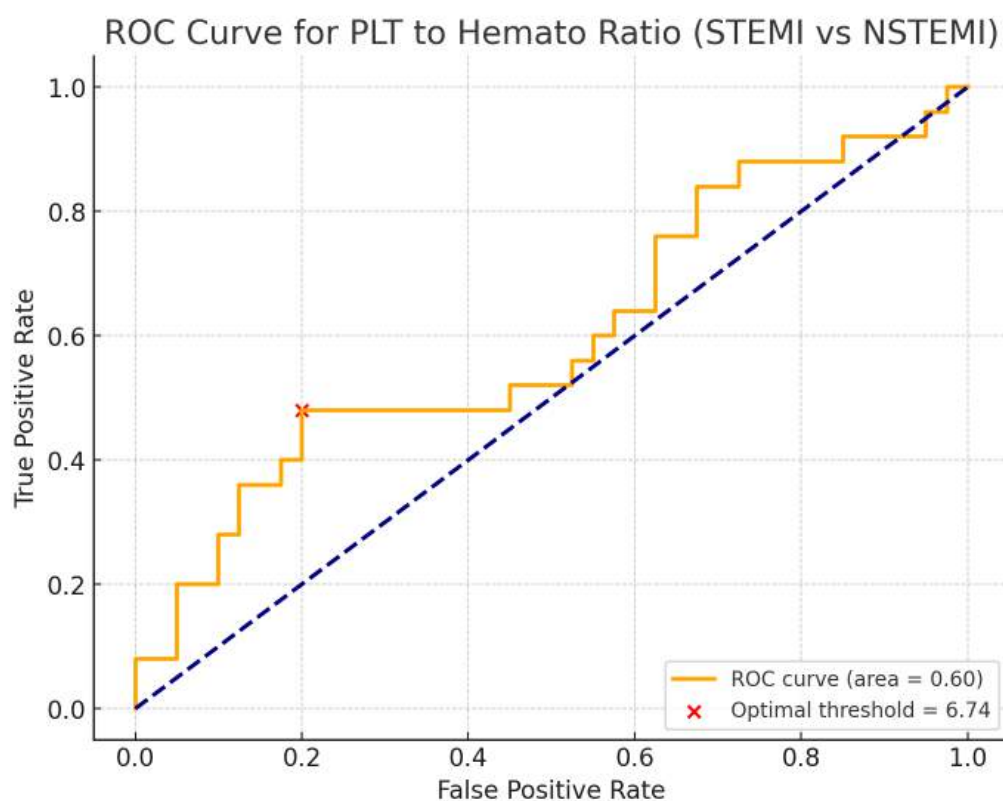


Figure S19. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve for PLR to hematocrit ratio.

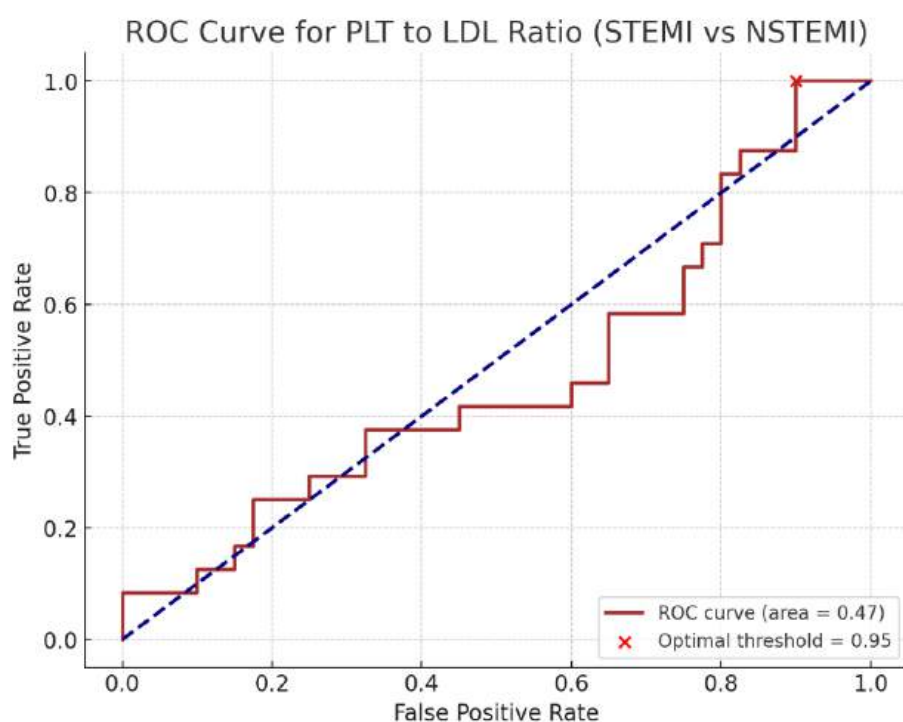


Figure S20. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve for PLR to LDL ratio.

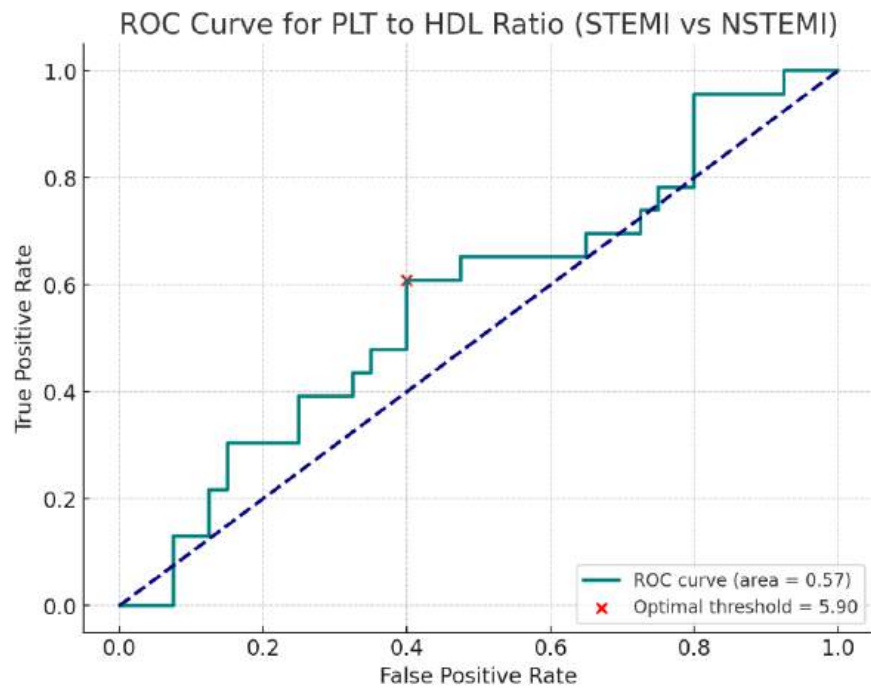


Figure S21. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve for PLR to HDL ratio.

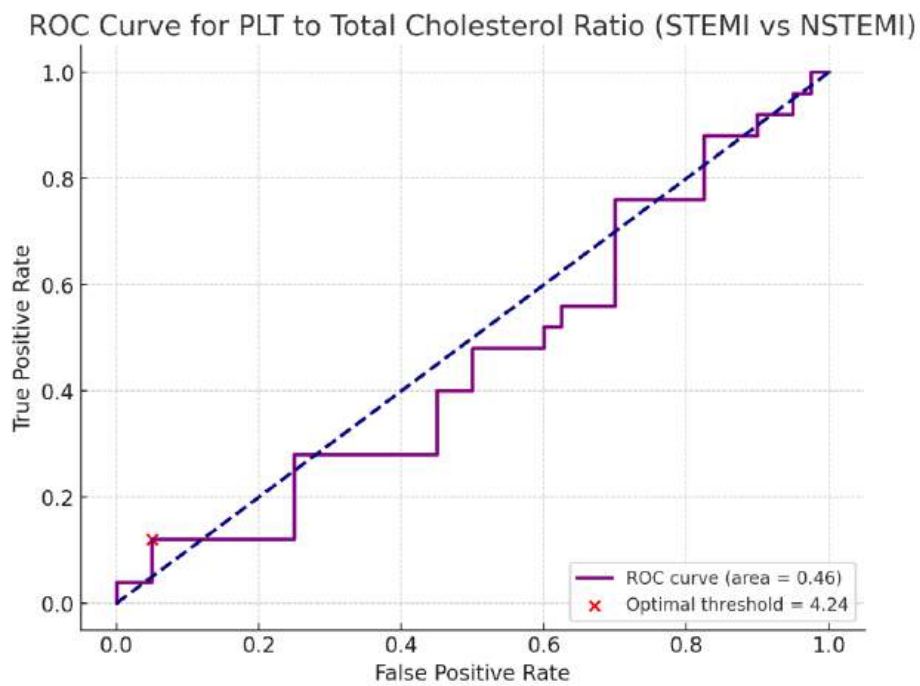


Figure S22. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve for PLR to total cholesterol ratio.

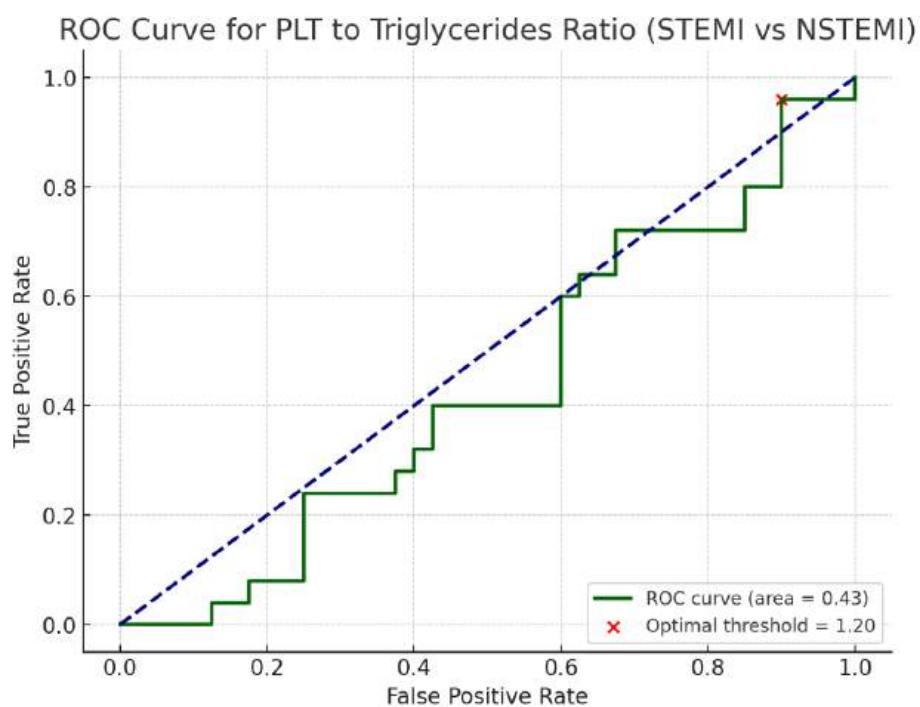


Figure S23. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve for PLR to total triglycerides ratio.

Prognostic value of the monocyte-to-high-density lipoprotein-cholesterol ratio in acute coronary syndrome patients: A systematic review and meta-analysis

Michał Pruc^{1,2}, Jacek Kubica³, Maciej Banach^{4,5,6,7}, Damian Świeczkowski^{1,8}, Zubaid Rafique⁹, William Frank Peacock⁹, Zbigniew Siudak^{1,10}, Stanisław Surma¹¹, Prabath Nanayakkara¹², Krzysztof Kurek¹, Anne Lepetit¹³, Łukasz Szarpak^{1,9,14}

¹Department of Clinical Research and Development, LUXMED Group, Warszawa, Poland

²Department of Public Health, International European University, Kyiv, Ukraine

³Department of Cardiology and Internal Medicine, Collegium Medicum, Nicolaus Copernicus University, Bydgoszcz, Poland

⁴Department of Preventive Cardiology and Lipidology, Medical University of Lodz, Łódź, Poland

⁵Cardiovascular Research Centre, University of Zielona Gora, Zielona Góra, Poland

⁶Department of Cardiology and Adult Congenital Heart Diseases, Polish Mother's Memorial Hospital Research Institute (PMMHRI), Łódź, Poland

⁷Ciccarone Center for the Prevention of Cardiovascular Disease, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, United States

⁸Department of Toxicology, Faculty of Pharmacy, Medical University of Gdansk, Gdańsk, Poland

⁹Henry JN Taub Department of Emergency Medicine, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, United States

¹⁰Collegium Medicum, Jan Kochanowski University in Kielce, Kielce, Poland

¹¹Department of Internal Medicine and Clinical Pharmacology, Medical University of Silesia, Katowice, Poland

¹²Division of Acute Medicine, Department of Internal Medicine, Amsterdam UMC, VU University, Amsterdam, the Netherlands

¹³BUPA Group, London, United Kingdom

¹⁴Institute of Medical Science, Collegium Medicum, The John Paul II Catholic University of Lublin, Lublin, Poland

Correspondence to:

Prof. Łukasz Szarpak, PhD, DPH, MBA, DBA, FERC, Henry JN Taub Department of Emergency Medicine, Baylor College of Medicine, One Baylor Plaza — BCM285, Houston, TX 77030, United States, phone: +48 500 186 225, e-mail: lukasz.szarpak@gmail.com, lukasz.szarpak@bcm.edu

Copyright by the Author(s), 2025

DOI: 10.33963/v.phj.102773

Received:

March 20, 2024

Accepted:

September 23, 2024

Early publication date:

October 1, 2024

ABSTRACT

Background: Globally, diseases of the cardiovascular system stand as principal contributors to mortality and are expected to show an upward trajectory. The occurrence of acute coronary syndrome (ACS) has been linked to underlying inflammatory processes. The monocyte-to-high-density lipoprotein-cholesterol ratio (MHR) has garnered significant attention as a prognostic biomarker, encapsulating the synergistic roles of inflammation and lipid metabolism in the pathophysiology of cardiovascular diseases, including ACS.

Aims: This meta-analysis examines the prognostic MHR ratio in ACS patients.

Methods: We systematically searched PubMed, Embase, Scopus, Web of Science, and the Cochrane Library databases to identify the relevant meta-analyses published before February 26, 2024. The findings were aggregated into risk ratios with 95% confidence intervals.

Results: Eleven studies, with 7421 patients, were included. Low MHR levels compared to high MHR levels were associated with statistically significantly lower in-hospital mortality (0.9% vs. 5.5%; respectively; $P < 0.001$), 3-month mortality (4.4% vs. 11.2%; $P = 0.02$), 6-month follow-up mortality (4.0% vs. 10.2%; $P = 0.03$), 1-year mortality (4.2% vs. 10.2%; $P < 0.001$), as well as long-term follow-up mortality (7.5% vs. 13.7%; $P < 0.001$).

Conclusions: MHR has both good predictive properties for mortality and major adverse cardiovascular events (short- and long-term). Data indicate that MHR may improve in-hospital and long-term cardiovascular risk prediction. It may, therefore, be an effective tool for risk re-estimation and selection of patients for whom intensive lipid-lowering treatment may be particularly useful.

Key words: acute coronary syndrome, biomarker, diagnostic techniques, monocyte-to-high-density lipoprotein ratio

WHAT'S NEW?

Recent studies suggest the monocyte-to-high-density lipoprotein-cholesterol ratio is an effective predictor of major adverse cardiovascular events following acute coronary syndrome. Our analysis showed that higher monocyte-to-high-density lipoprotein-cholesterol ratio are associated with increased in-hospital and long-term mortality risks and major adverse cardiovascular events. This finding offers a potential tool for improved cardiovascular risk assessment and patient management.

INTRODUCTION

The monocyte-to-high-density lipoprotein cholesterol ratio (monocyte-to-HDL-C ratio/MHR) appears to be a useful predictor of the risk of major adverse cardiovascular events (MACEs) in both the long- and short-term perspectives [1]. The MHR reflects the predictive properties of both monocytes and HDL-C involved in the pathogenesis of atherosclerosis. The role of inflammation in the development of atherosclerosis is well established. Monocytes have an undoubted pro-inflammatory effect, while HDL-C has an anti-inflammatory effect [2].

Kanbay et al. [3] demonstrated that the MHR, in patients diagnosed with chronic kidney disease, is a useful predictor in assessing the risk of death and composite cardiovascular events [3]. The MHR also turned out to be a good predictor of cardiovascular disease risk in patients diagnosed with obstructive sleep apnea syndrome. The MHR value was higher in those with more advanced obstructive sleep apnea syndrome and cardiovascular disease compared to controls [4]. Thus, in addition to such indicators as the time between coronary angiography and stent diameter, the MHR has emerged as an independent predictor of in-stent restenosis in patients undergoing bare-metal stent implantation [5]. In addition, the same study found a close correlation between the MHR value and the systematic coronary risk evaluation-2 (SCORE2) and insulin resistance [6]. Moreover, Avci et al. [7] showed that a higher MHR was a predictor of in-hospital mortality in patients admitted to an emergency department with a diagnosis of pulmonary embolism. Patients diagnosed with hypertension [8], primary biliary cholangitis [9], acute ischemic stroke after intravenous thrombolysis therapy [10], osteoporosis [11], Kawasaki disease [12], and colorectal cancer [13] may potentially use the MHR as a predictor of disease progression or exacerbation. Despite its wide spectrum of potential use as an indicator of adverse events, the MHR is not a universal biomarker. A study by Romo-Cordero [6] showed that the MHR value did not differ between patients with rheumatoid arthritis when compared to a control group without a rheumatoid arthritis diagnosis.

In the context of acute coronary syndrome (ACS), it is worth mentioning a recently published study (August 2023) in which the MHR was significantly higher in patients with ACS compared to two control groups of those with and without coronary artery disease but no ACS. Furthermore, as the severity of coronary lesions increases, the MHR also increases, as patients with single-vessel disease have

lower MHRs compared to those with multi-vessel disease, suggesting that the MHR may also be a potential predictor of ACS severity [14]. The immune system's response to myocardial hypoxia can explain the increased MHR value in ACS. During oxygen deprivation, monocytes release cytokines, other pro-inflammatory agents and tissue modifiers that aid in compensatory and repair processes [15–17].

Finally, a 2022 meta-analysis showed that, compared to patients with a low MHR, those with a high MHR and coronary heart disease are at increased risk of long-term MACE. However, the meta-analysis only included nine cohort studies [18], indicating the need for further investigation to determine the most appropriate application of the MHR. Ultimately, the single-center nature of many studies describing the predictive properties of the MHR as a biomarker leaves many questions unanswered. Meta-analyses make it possible to consolidate results obtained in several single-center studies, allowing consideration of a larger combined number of patients in the meta-analysis. Thus, our meta-analysis aimed to examine the predictive properties of the MHR in the context of short- and long-term MACE after ACS.

MATERIAL AND METHODS

We conducted this systematic review and meta-analysis following the guidelines outlined in the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses statement [19]. We prospectively registered our study protocol on PROSPERO (registration no. CRD42023480204).

Search strategy and study selection

Two investigators (MP and DS) independently conducted an electronic literature search using bibliographic databases (PubMed, Embase, Scopus, Web of Science, and the Cochrane Library) for articles published in English before February 26, 2024. The search question included the following keywords, along with their synonyms or relevant terms: "monocyte to high-density lipoprotein ratio" OR "monocyte count/HDL cholesterol ratio" OR "monocyte to high-density lipoprotein" OR "monocyte/high-density lipoprotein ratio" OR "monocyte/HDL ratio" OR "monocyte to HDL ratio" OR "MHR" AND "acute coronary syndrome" OR "ACS" or "ST-segment elevation myocardial infarction" OR "ST-segment elevated myocardial infarction" OR "ST-segment elevation MI" OR "STEMI" OR "non-ST-segment elevation myocardial infarction" OR "NSTEMI" OR "myocardial infarction" OR "unstable angina". We included articles written in English. We exported the search results to EndNote X6 (Clarivate,

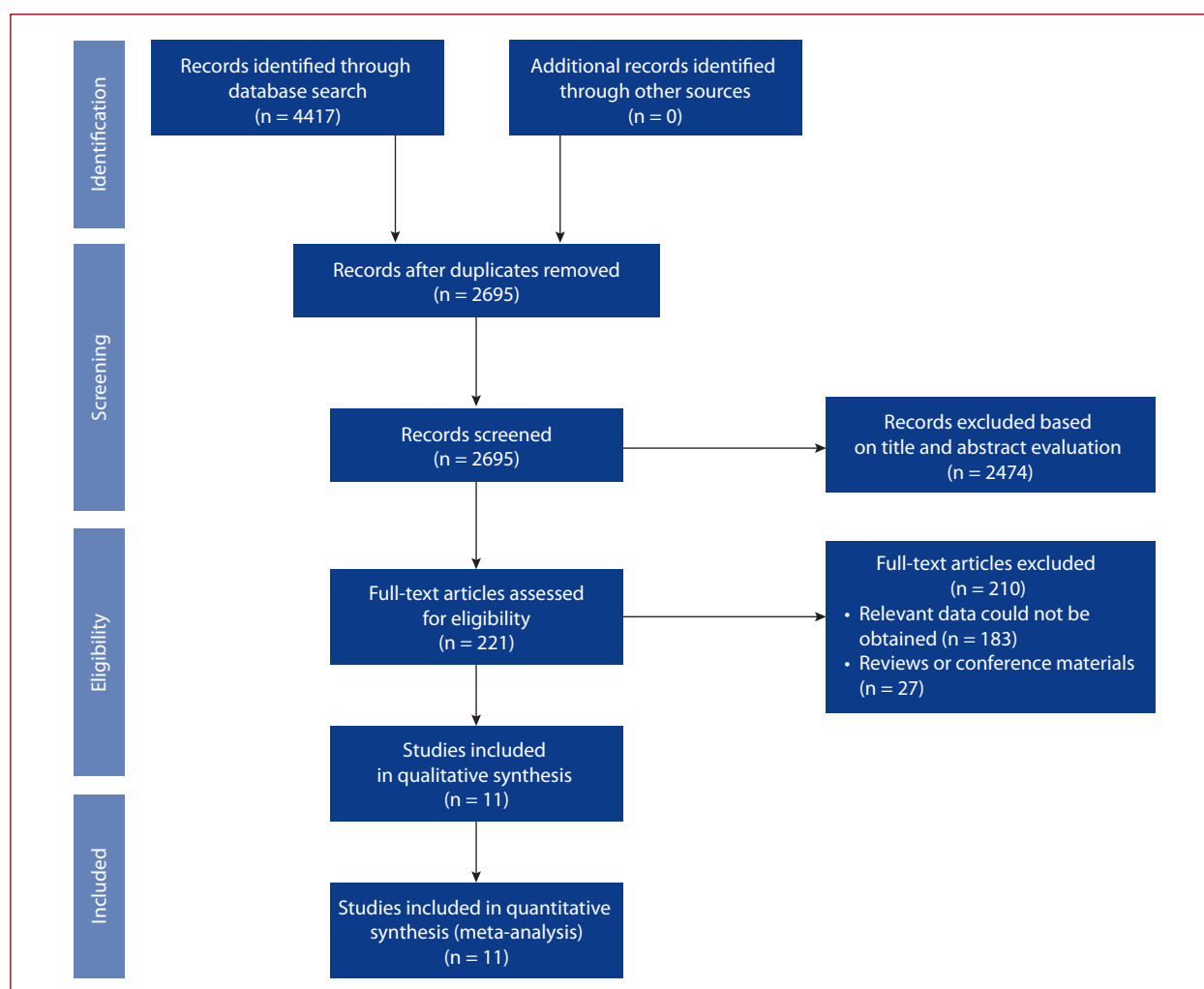


Figure 1. Flow-diagram of study selection

London, UK) for organization and removal of duplicate publications. All search processes followed the PRISMA guidelines (Figure 1).

Two review authors (MP and DS) first read the titles and abstracts independently of the identified studies to select those of potential relevance. Any original publications that were cited in the systematic reviews or meta-analyses but missed in the initial search were added if they met our inclusion/exclusion criteria. We removed all duplicate articles. A thorough evaluation of the full-text articles was then performed to determine if they met all the inclusion criteria. We resolved disputes about eligibility or inclusion between reviewers by discussing with the senior author and reaching a consensus.

Eligibility criteria

The inclusion criteria for selecting articles were as follows: 1) The study must evaluate the MHR values in acute coronary syndrome patients; 2) the authors must evaluate the diagnostic value of the MHR in ACS types; 3) in the context of the prognostic value of the MHR, they must report any measure of the patient's survival; 4) they must provide

sufficient data to estimate risk ratios (RR) for mortality and adverse events or standardized mean differences for MHR values in the study groups; and 5) articles must be written in English.

We excluded articles that were (A) reviews, letters, editorials, case reports/series, or conference abstracts, and (B) nonhuman/animal studies. In cases where studies reported similar patients from the same institution in more than one publication, we only included the article with the largest sample to avoid spurious precision due to duplication.

Data extraction

Two authors (MP and DS) independently extracted data from the selected studies into a standardized Microsoft Excel spreadsheet. Discussion with the third reviewer (LS) helped to resolve any disagreements. The characteristics that were extracted from each article were as follows: data on study characteristics (first author name, country, study design, study groups, sample sizes), patient demographics (baseline characteristics), MACE types (Supplementary material, Table S1), mortality outcomes among different follow-up periods, and MHR values. We obtained the mean

and standard deviation or median and interquartile ranges for continuous data and the count of patients in each category for dichotomous variables. When the corresponding authors did not respond to the initial email requesting more information, they were sent two more emails.

Quality assessment

The risk of bias in each included study was independently assessed by two investigators (MP and DS) and confirmed by all other authors using the Newcastle–Ottawa Scale (NOS) to independently assess bias [20]. We discussed the scoring of inconsistencies until we reached a consensus. Three broad perspectives were examined and scored in each study. (1) For the selection of the study groups, each study could be awarded a maximum of 4 points. (2) For comparability between the groups, a maximum of 2 points could be awarded for each study. (3) A maximum of 3 points was awarded for each study. We used the conventional cut-off values to code a NOS ≥ 7 as high, 5–6 as moderate, and ≤ 4 as low-quality studies. Quality rating disputes were settled through discussion.

Statistical analysis

A priori, we set a minimum requirement of ≥ 2 studies reporting the same outcomes to perform a meta-analysis, in line with the Cochrane Handbook guidance [21]. All analyses were conducted with the Review Manager software (version 5.4, Nordic Cochrane Centre, Cochrane Collaboration, Denmark) and STATA version 18 (Stata Corp., College Station, TX, US). Statistical tests were 2-sided, with a significance level of 5%. To compare the outcomes reported by the studies, we calculated the RRs with 95% confidence intervals (CIs) for dichotomous data. RRs were analyzed separately using random-effects models. When the continuous outcome was reported as median, range, and interquartile range, we estimated means and standard deviations using the formula described by Hozo et al. [22]. The presence of statistical heterogeneity was assessed using the Cochran Q test. The quantification of heterogeneity was performed using the I^2 statistic. Values of 0% to 24.9%, 25% to 49.9%, 50% to 74.9%, and $>75\%$ were considered none, low, moderate, and high heterogeneity, respectively. Publication bias was assessed by visually inspecting funnel plots and using Egger's test for meta-analyses with >10 included studies. Additionally, the single removal method was applied in the sensitivity analysis to test the stability of the results.

RESULTS

Results of study selection

We identified 2695 publications (after the removal of duplicates), of which 2474 were excluded after screening titles and abstracts, leaving 221 studies for full review. No additional publications were identified through manual searches of the reference lists. After reading the full texts,

another 210 studies were excluded for the reasons listed in **Figure 1**. Finally, we included 11 studies with a total of 7421 participants in this review [23–33]. **Figure 1** shows the PRISMA diagram for the study selection.

Description of the included trials

The main characteristics of the included trials are presented in **Table 1** and Supplementary material, *Table S2*. The 33 included trials were published between 1992 and 2023. Seven studies were retrospective, and 4 were prospective trials. The trials included in this study were conducted in the following countries: 3 in China, 2 in Egypt, and 6 in Turkey. The reviewed studies reported results from 7421 participants, with 3858 participants in the low MHR group and 3563 participants in the high MHR group. According to the NOS, the assessment of quality studies is shown in **Table 1**, and all studies were rated as high quality.

Association between MHR levels and mortality outcomes

In-hospital mortality among low vs. high MHR levels varied and amounted to 0.9% vs. 5.5%, respectively (RR, 0.20; 95% CI, 0.12–0.33; $P < 0.001$; **Figure 2**). In the case of mortality due to cardiovascular causes, the pooled results were 1.2% vs. 3.7%, respectively (RR, 0.35; 95% CI, 0.18–0.68; $P = 0.002$). The pooled analysis of all-cause mortality in the low-MHR group was significantly lower than that in the high-MHR level group in the context of 3-month mortality (4.4% vs. 11.2%; RR, 0.04 to 0.75; $P = 0.02$) as well as in the 6-month mortality follow-up (4.0% vs. 10.2%; RR, 0.08 to 0.90; $P = 0.03$).

Five studies reported 1-year mortality among study groups, and pooled analysis showed that a low MHR was associated with significantly lower mortality of 4.2%, vs. 10.2% for patients in the high MHR groups (RR, 0.34; 95% CI, 0.21–0.54; $P < 0.001$; **Figure 3**). Only one study reported 1-year cardiovascular mortality, which was 2.7% vs. 6.0%, for low and high MHRs, respectively (RR, 0.45; 95% CI, 0.28–0.73; $P = 0.001$).

Long-term follow-up mortality from any cause in the low and high MHR groups varied and amounted to 7.5% and 13.7%, respectively (RR, 0.49; 95% CI, 0.40–0.60; $P < 0.001$; **Figure 4**). In the context of late follow-up mortality due to cardiovascular causes, mortality rates were 2.6% vs. 16.7%, respectively (RR, 0.16; 95% CI, -0.8 to 0.31; $P < 0.001$) in the low and high MHR cohorts.

Association between MHR levels and adverse events

Table 2 summarizes the adverse events. We selected 4 frames to compare adverse events: in-hospital, 3-month, 1-year, and late-term outcomes. In the context of in-hospital adverse events, in five studies, the number of MACE incidents was statistically lower in the low-MHR group vs. the high-MHR group (3.6% vs. 8.9%; RR, 0.41; 95% CI, 0.32–0.53; $P < 0.001$). Pooled analysis showed a statisti-

Table 1. Baseline characteristic of included trials

Study	Country	Study design	Study group	No. of participants	Age, years	Gender (male)	Comorbidities				Ejection fraction	NOS score
							DM	HT	Smoking	Hyperlipidemia		
Açıkgöz et al., 2016	Turkey	RS	LMHR	533	58.2 (12.2)	423 (79.4%)	130 (24.5%)	210 (41.5%)	267 (54.9%)	NS	48.9 (10.7)	8
			HMHR	532	54.4 (11.5)	463 (87.0%)	138 (26.1%)	200 (39.6%)	332 (67.5%)	NS	46.9 (11.7)	
Cetin et al., 2016	Turkey	PS	LMHR	887	59.6 (18.4)	578 (65.2%)	229 (25.8%)	307 (34.6%)	298 (33.6%)	408 (46.0%)	42.0 (7.7)	9
			HMHR	887	60.0 (18.2)	601 (67.8%)	241 (27.2%)	281 (31.7%)	315 (35.5%)	395 (44.5%)	41.9 (7.2)	
Çiçek et al., 2015	Turkey	PS	LMHR	341	60.0 (11.5)	275 (80.6%)	68 (19.9%)	145 (42.5%)	226 (66.3%)	88 (25.8%)	45.5 (8.5)	8
			HMHR	341	52.9 (12.9)	303 (88.9%)	62 (18.2%)	138 (40.5%)	274 (80.4%)	72 (21.1%)	44.7 (8.9)	
El-Shall et al., 2019	Egypt	PS	LMHR	41	NS	NS	12 (29.3%)	14 (34.1%)	19 (46.3%)	NS	33.2 (11.0)	7
			HMHR	23	NS	NS	11 (47.8%)	10 (43.5%)	15 (65.2%)	NS	51.5 (10.4)	
Ghanem et al., 2023	Egypt	RS	LMHR	117	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	7
			HMHR	39	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	
Huang et al., 2020	China	RS	LMHR	367	72.4 (0.3)	206 (56.1%)	94 (25.6%)	215 (58.6%)	134 (36.5%)	NS	52.9 (0.6)	8
			HMHR	161	73.4 (0.4)	127 (78.9%)	43 (26.7%)	98 (60.9%)	76 (47.2%)	NS	50.0 (1.1)	
Karataş et al., 2015	Turkey	RS	LMHR	171	56.9 (12.5)	115 (67.3%)	32 (18.7%)	74 (43.3%)	82 (47.9%)	NS	45.4 (11.1)	8
			HMHR	171	56.7 (12.9)	114 (66.7%)	36 (21.1%)	71 (41.5%)	86 (50.3%)	NS	41.7 (13.6)	
Li et al., 2021	China	RS	LMHR	468	66.2 (9.4)	258 (55.1%)	468 (100.0%)	361 (77.1%)	59 (12.6%)	67 (14.3%)	62.1 (11.1)	8
			HMHR	468	64.5 (9.7)	369 (78.8%)	468 (100.0%)	354 (75.6%)	130 (27.8%)	40 (8.5%)	59.0 (12.4)	
Ma et al., 2022	China	RS	LMHR	566	61 (9)	355 (62.7%)	246 (43.5%)	373 (65.9%)	156 (27.6%)	379 (67.0%)	64.8 (1.2)	8
			HMHR	574	58 (11)	515 (89.7%)	241 (42.0%)	358 (62.4%)	354 (61.7%)	528 (92.0%)	62.8 (1.5)	
Oylumlu et al., 2020	Turkey	RS	LMHR	275	65.2 (11.5)	185 (67.3%)	80 (29.1%)	126 (45.8%)	87 (31.6%)	NS	48.0 (10.3)	8
			HMHR	275	60.1 (13.8)	201 (73.1%)	82 (29.8%)	119 (43.3%)	138 (50.2%)	NS	45.7 (10.3)	
Sokmen et al., 2019	Turkey	RS	LMHR	92	61.8 (2.5)	62 (67.4%)	38 (41.3%)	54 (58.6%)	42 (45.6%)	22 (23.9%)	42.4 (3.5)	8
			HMHR	92	59.3 (3.0)	76 (82.7%)	21 (22.8%)	32 (34.7%)	60 (65.2%)	26 (28.2%)	39.8 (3.2)	

Abbreviations: DM, diabetes mellitus; HMHR, high monocyte-to-high-density lipoprotein-cholesterol ratio; HT, hypertension; LMHR, low monocyte-to-high-density lipoprotein-cholesterol ratio; NOS, Newcastle–Ottawa Scale; NS, not specified; PS, prospective study; RS, retrospective study; NS, not specified

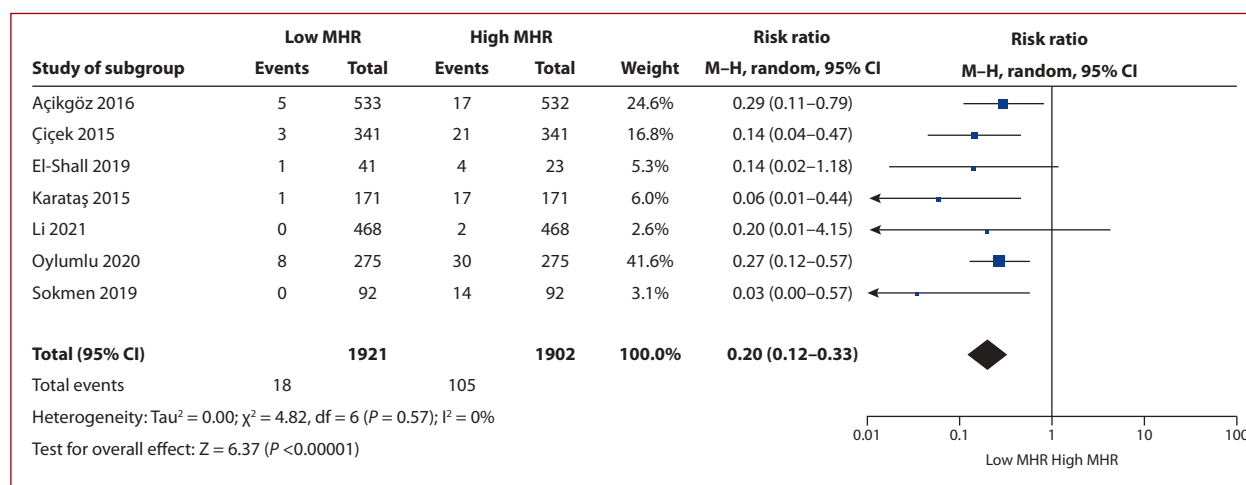


Figure 2. Forest plot of in hospital mortality among low and high monocyte-to-high-density lipoprotein-cholesterol ratio (MHR) patients. The center of each square represents the risk ratios for individual trials, and the corresponding horizontal line stands for a 95% confidence interval (CI). The diamonds represent pooled results

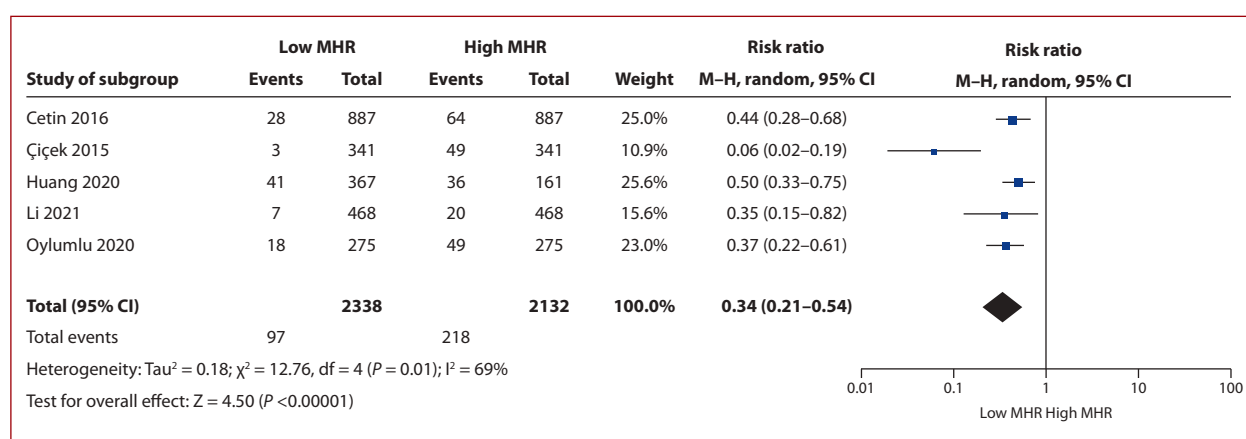


Figure 3. Forest plot of 1-year mortality among low and high monocyte-to-high-density lipoprotein-cholesterol ratio (MHR) patients. The center of each square represents the risk ratios for individual trials, and the corresponding horizontal line stands for a 95% confidence interval (CI). The diamonds represent pooled results

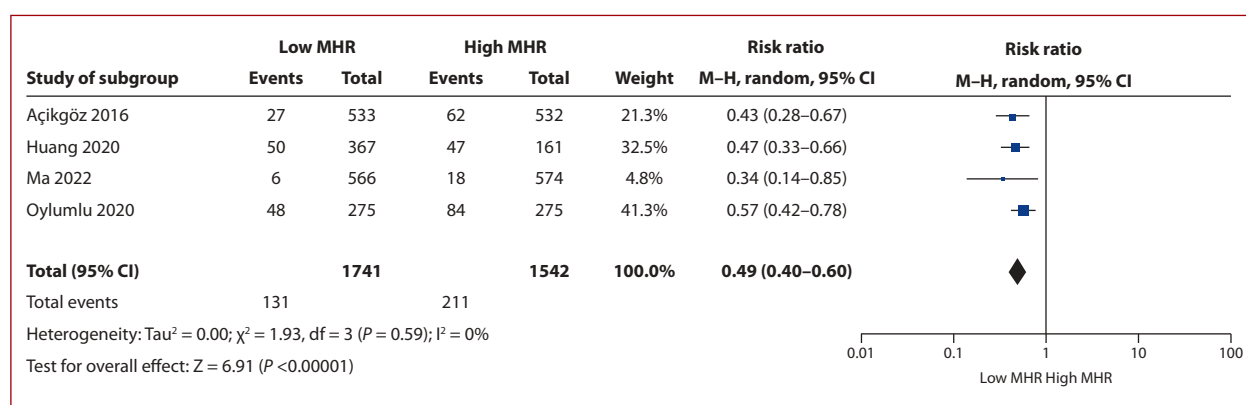


Figure 4. Forest plot of in long term mortality among low and high monocyte-to-high-density lipoprotein-cholesterol ratio (MHR) patients. The center of each square represents the risk ratios for individual trials, and the corresponding horizontal line stands for a 95% confidence interval (CI). The diamonds represent pooled results

Table 2. Full characterization of adverse events

Outcome	No. of studies	Event/ Participants		Events		Heterogeneity between trials		P-value for differences across groups
		Low MHR	High MHR	RR	95% CI	P-value	I² statistics	
In hospital adverse events								
MACE	5	87/2400 (3.6%)	213/2399 (8.9%)	0.41	0.32 to 0.53	0.35	0%	<0.001
Stent thrombosis	2	23/1228 (1.9%)	55/1228 (4.5%)	0.42	0.26 to 0.68	0.66	0%	<0.001
Reinfarction	4	32/1386 (2.3%)	79/1290 (6.1%)	0.26	0.12 to 0.59	0.07	63%	0.001
Congestve heart failure	1	1/41 (2.4%)	5/23 (21.7%)	0.11	0.01 to 0.90	NA	NA	0.04
TVR	2	4/382 (1.0%)	15/364 (4.1%)	0.27	0.27 to 0.80	NA	NA	0.02
Stroke	1	0/341 (0.0%)	2/341 (0.6%)	0.20	0.01 to 4.15	NA	NA	0.30
Any bleeding	2	63/809 (7.8%)	85/809 (10.5%)	0.74	0.55 to 1.00	0.62	0%	0.05
Major bleeding	1	5/468 (1.1%)	7/468 (1.5%)	0.71	0.23 to 2.23	NA	NA	0.56
3-month averse events								
MACE	1	4/41 (9.8%)	17/23 (73.9%)	0.13	0.05 to 0.35	NA	NA	<0.001
Reinfarction	2	31/158 (19.6%)	23/62 (37.1%)	0.47	0.31 to 0.71	0.66	0%	<0.001
Congestve heart failure	1	1/41 (2.4%)	3/23 (13.0%)	0.19	0.02 to 1.70	NA	NA	0.14
TVR	1	0/41 (0.0%)	1/23 (4.3%)	0.19	0.01 to 4.49	NA	NA	0.30
1-year adverse events								
MACE	1	63/887 (7.1%)	124/887 (14.0%)	0.51	0.38 to 0.68	NA	NA	<0.001
Stent thrombosis	1	22/887 (2.5%)	52/887 (5.9%)	0.42	0.26 to 0.69	NA	NA	<0.001
Reinfarction	1	40/887 (4.5%)	69/887 (7.8%)	0.58	0.40 to 0.85	NA	NA	0.005
Any bleeding	1	70/468 (15.0%)	104/468 (22.2%)	0.67	0.51 to 0.89	NA	NA	0.005
Major bleeding	1	7/468 (1.5%)	11/468 (2.4%)	0.64	0.25 to 1.63	NA	NA	0.35
Late term adverse events								
MACE	3	259/1440 (18.0%)	419/1447 (29.0%)	0.62	0.54 to 0.72	0.32	13%	<0.001
Reinfarction	3	55/1724 (3.2%)	145/1076 (13.5%)	0.38	0.29 to 0.50	0.54	0%	<0.001
Congestve heart failure	2	64/2264 (2.8%)	88/2217 (4.0%)	0.71	0.49 to 1.01	0.28	16%	0.06
TVR	2	121/907 (13.3%)	190/915 (20.8%)	0.66	0.45 to 0.98	0.07	71%	0.04
Stroke	2	64/2264 (2.8%)	88/2217 (4.0%)	0.71	0.49 to 1.01	0.28	16%	0.06

Abbreviations: CI, confidence interval; MACE, major adverse cardiovascular events; MHR, monocyte-to-high-density lipoprotein-cholesterol; NA, not applicable; RR, risk ratio; TVR, target vessel revascularization

cally lower incidence of stent thrombosis in the low-MHR group vs. the high-MHR group (1.9% vs. 4.5%; RR, 0.42; 95% CI, 0.26–0.68; $P < 0.001$). The low-MHR group showed a statistically lower incidence of reinfarction compared to the high-MHR group (2.3% vs. 6.1%; RR, 0.26; 95% CI, 0.12–0.59; $P = 0.001$). Only one study reported a statistically lower incidence of congestive heart failure in the low-MHR group vs. the high-MHR group (2.4% vs. 21.7%; RR, 0.11; 95% CI, 0.01–0.90; $P = 0.04$). The low-MHR group experienced a lower incidence of target vessel revascularization compared to the high-MHR group (1.0% vs. 4.1%, RR, 0.27; 95% CI, 0.27–0.80; $P = 0.04$).

After three months, one study found that the low-MHR group had statistically fewer MACE events than the high-MHR group (9.8% vs. 73.9%, RR, 0.13; 95% CI, 0.05–0.35; $P < 0.001$). Moreover, two studies reported a lower reinfarction rate in the low-MHR group vs. the high-MHR group (19.6% vs. 37.1%, RR, 0.47; 95% CI, 0.31–0.71; $P < 0.001$).

In a pooled analysis that looked at adverse events over a year, the low-MHR group had statistically fewer MACE events than the high-MHR group (7.1% vs. 14.0%, RR, 0.51; 95% CI, 0.38–0.68; $P < 0.001$). Moreover, there was a statistically lower incidence of stent thrombosis in the low-MHR group vs. the high-MHR group (2.5% vs. 5.9%, RR, 0.42; 95% CI, 0.26–0.69; $P < 0.001$).

DISCUSSION

Compared to the previously published meta-analyses, our study included patients diagnosed with ACS and more studies (Figure 5), especially those published after 2020 [34]. Nevertheless, the majority of studies included in our meta-analysis aimed at understanding the predictive properties of ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). This seems to be justified, as in STEMI patients, myocardial damage and microvascular obstruction are usually greater. This may translate into increased activation of pro-inflammatory mechanisms and a higher MHR value, which would then be easier to observe in clinical practice and research [2, 35, 36]. The MHR biomarker is sometimes compared to other biomarkers derived from leukocytes, in particular, the neutrophil to lymphocyte ratio (NLR). Interestingly, compared to other biomarkers, e.g., the NLR [37], the MHR seems to have worse predictive properties. Chen et al. [38] showed that an increased NLR is associated with shorter overall survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis, while platelet to lymphocyte ratio (PLR) and MHR did not show significance in this group. Also, in patients with central retinal artery occlusions, the NLR indicates a higher value than the MHR or PLR [39]. Significant observational studies, including a nationwide cohort, show that the MHR may also be a predictor of all-cause

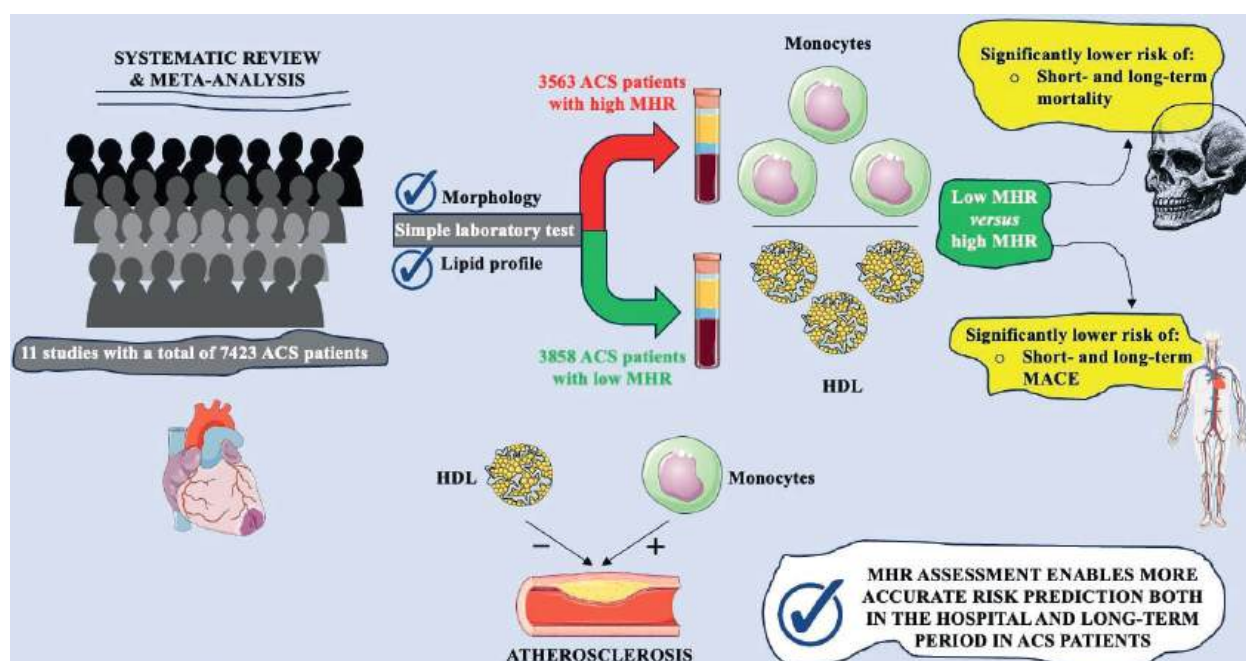


Figure 5. Central illustration presenting a graphical representation of the results obtained

Abbreviations: ACS, acute coronary syndrome; HDL, high-density lipoprotein; MACE, major adverse cardiovascular events; MHR, monocyte-to-high-density lipoprotein-cholesterol ratio

and cardiovascular mortality in the general population, regardless of established cardiovascular risk factors [40].

The results of our meta-analysis are similar to those published by Liu et al. [18], which showed that an increased MHR is associated with long-term mortality and the occurrence of long-term MACEs in patients with coronary heart disease [16]. Sun et al. [1] did a meta-analysis of ACS and found that a higher MHR value was linked to a higher risk of MACEs and all-cause mortality. This finding was maintained even when the most common confounding factors were taken into account, especially in STEMI patients [1]. In the context of the prognostic properties of severe coronary artery stenosis in STEMI patients, in addition to the MHR, the neutrophil-to-high-density lipoprotein cholesterol ratio also showed good predictive properties, including MACEs. This opens potential directions for further research into the development of new biomarkers, in which one of the components is based on leukocytes (in this case, monocytes) and the other on HDL-C [41]. The MHR may also be a predictor of increased cardiovascular risk and allow the identification of patients at risk of cardiovascular complications, which is particularly important in patients with other identifiable risk factors, e.g., type 2 diabetes. At this point, Chen et al. [42] showed that the MHR can be a predictive indicator of the presence and/or progression of asymptomatic carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes.

The directions for further research mentioned by Villanueva (in the meta-analysis published in 2020) remain relevant [34]. Prospective studies should be conducted

to evaluate the relationship between the MHR and ACS occurrence. Also, prospective randomized trials to determine if commonly accepted interventions for reducing cardiovascular risk will lead to a MHR reduction (and MACE reduction). The direction of such research seems important considering the study published by Tani et al. [43], which showed that an increase in fish consumption is associated with a reduced MHR value, as are health-promoting behaviors (such as sleep duration or a reduction in smoking of tobacco products).

Limitations of the study

The first major limitation of our work was that a “high” and “low” MHR were defined differently in the studies included in this meta-analysis (see Supplementary material, Table S3). Unfortunately, based on the data we have, it is impossible to determine the cut-off point, i.e., above what MHR value the risk of MACE or cardiovascular mortality increases. Prospective validation studies are necessary to definitively determine the prognostic utility of a specific cut-off in clinical practice.

Another limitation may be the unequal geographical representation of studies included in the meta-analysis; a large number of studies were performed in China. The heterogeneity of the included studies and the follow-up duration also require a careful approach to the results of our meta-analysis. Moreover, when assessing the usefulness of the data, it should be noted that the number of cardiovascular events was relatively low compared to the expected number resulting from the epidemiological esti-

mation. Other clinically significant information is missing, e.g., cardiovascular disease mortality after 3 and 6 months.

CONCLUSIONS

This meta-analysis remains relevant to clinical practice. The MHR has both good predictive properties for mortality and short- and long-term MACE. Our data indicate that the MHR may improve in-hospital and long-term cardiovascular risk prediction. It may, therefore, be an effective tool for risk re-estimation and selection of patients for whom intensive lipid-lowering treatment may be particularly useful.

Supplementary material

Supplementary material is available at https://journals.viamedica.pl/polish_heart_journal.

Article information

Conflict of interest: None declared.

Funding: None.

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, which allows downloading and sharing articles 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 polishheartjournal@ptkardio.pl

REFERENCES

- Sun M, Zhao D, Zhang Y, et al. Prognostic utility of monocyte to high-density lipoprotein ratio in patients with acute coronary syndrome: a meta-analysis. *Am J Med Sci*. 2020; 359(5): 281–286, doi: [10.1016/j.amjms.2020.01.018](https://doi.org/10.1016/j.amjms.2020.01.018), indexed in Pubmed: [32245567](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32245567/).
- Ganjali S, Gotto AM, Ruscica M, et al. Monocyte-to-HDL-cholesterol ratio as a prognostic marker in cardiovascular diseases. *J Cell Physiol*. 2018; 233(12): 9237–9246, doi: [10.1002/jcp.27028](https://doi.org/10.1002/jcp.27028), indexed in Pubmed: [30076716](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30076716/).
- Kanbay M, Solak Y, Unal HU, et al. Monocyte count/HDL cholesterol ratio and cardiovascular events in patients with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol*. 2014; 46(8): 1619–1625, doi: [10.1007/s11255-014-0730-1](https://doi.org/10.1007/s11255-014-0730-1), indexed in Pubmed: [24853998](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24853998/).
- Inonu Koseoglu H, Pazarli AC, Kanbay A, et al. Monocyte count/hdl cholesterol ratio and cardiovascular disease in patients with obstructive sleep apnea syndrome: a multicenter study. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018; 24(1): 139–144, doi: [10.1177/1076029616677803](https://doi.org/10.1177/1076029616677803), indexed in Pubmed: [27837155](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27837155/).
- Ucar FM. A potential marker of bare metal stent restenosis: monocyte count - to- HDL cholesterol ratio. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016; 16(1): 186, doi: [10.1186/s12872-016-0367-3](https://doi.org/10.1186/s12872-016-0367-3), indexed in Pubmed: [27716070](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27716070/).
- Romo-Cordero A, González-Sierra M, Quevedo-Abeledo JC, et al. The ratio of monocytes to HDL-cholesterol is associated with cardiovascular risk and insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. *Life (Basel)*. 2023; 13(10), doi: [10.3390/life13101995](https://doi.org/10.3390/life13101995), indexed in Pubmed: [37895377](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37895377/).
- Avci A, Biricik S, Avci BS, et al. The new prognostic factor for pulmonary embolism: the ratio of monocyte count to HDL cholesterol. *Am J Emerg Med*. 2021; 46: 212–216, doi: [10.1016/j.ajem.2020.07.026](https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.07.026), indexed in Pubmed: [33071082](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33071082/).
- Demirtaş B, Aydın T. Monocyte-to-high-density lipoprotein ratio: an independent predictor of reverse dipper pattern in hypertensive patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2023; 27(19): 9012–9021, doi: [10.26355/eur-rev_202310_33925](https://doi.org/10.26355/eur-rev_202310_33925), indexed in Pubmed: [37843313](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37843313/).
- Lao Y, Li Xi, Zhou W, et al. The clinical value of the monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio and alkaline phosphatase-to-platelet ratio in primary biliary cholangitis. *Medicine (Baltimore)*. 2023; 102(41): e35454, doi: [10.1097/MD.00000000000035454](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000035454), indexed in Pubmed: [37832129](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37832129/).
- Yang N, Hu L, Han Y. The association between monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio and clinical prognosis of acute ischemic stroke after intravenous thrombolysis therapy. *Medicine (Baltimore)*. 2023; 102(40): e35338, doi: [10.1097/MD.00000000000035338](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000035338), indexed in Pubmed: [37800786](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37800786/).
- Zhou F, Wu L, Shen G, et al. Association between monocyte to high-density lipoprotein-cholesterol ratio and osteoporosis: an analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey 2013–2014. *J Investig Med*. 2024; 72(1): 3–12, doi: [10.1177/10815589231204057](https://doi.org/10.1177/10815589231204057), indexed in Pubmed: [37726952](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37726952/).
- Wang JR, Zhao HZ, Chang LJ, et al. Predictive value of monocyte to HDL-C ratio for coronary artery lesions and intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease. *Eur J Pediatr*. 2023; 182(10): 4399–4406, doi: [10.1007/s00431-023-05122-w](https://doi.org/10.1007/s00431-023-05122-w), indexed in Pubmed: [37480545](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37480545/).
- Zhang X, Qin H, Tan X, et al. Predictive value of monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio and tumor markers in colorectal cancer and their relationship with clinicopathological characteristics. *World J Surg Oncol*. 2023; 21(1): 200, doi: [10.1186/s12957-023-03079-6](https://doi.org/10.1186/s12957-023-03079-6), indexed in Pubmed: [37420210](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37420210/).
- Du GL, Liu F, Liu H, et al. Monocyte-to-High density lipoprotein cholesterol ratio positively predicts coronary artery disease and multi-vessel lesions in acute coronary syndrome. *Int J Gen Med*. 2023; 16: 3857–3868, doi: [10.2147/IJGM.S419579](https://doi.org/10.2147/IJGM.S419579), indexed in Pubmed: [37662500](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37662500/).
- Ruparelia N, Godec J, Lee R, et al. Acute myocardial infarction activates distinct inflammation and proliferation pathways in circulating monocytes, prior to recruitment, and identified through conserved transcriptional responses in mice and humans. *Eur Heart J*. 2015; 36(29): 1923–1934, doi: [10.1093/eurheartj/ehv195](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv195), indexed in Pubmed: [25982896](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25982896/).
- Wu TT, Zheng YY, Chen Y, et al. Monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio as long-term prognostic marker in patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Lipids Health Dis*. 2019; 18(1): 180, doi: [10.1186/s12944-019-1116-2](https://doi.org/10.1186/s12944-019-1116-2), indexed in Pubmed: [31640740](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31640740/).
- Zhang DP, Baituola G, Wu TT, et al. An elevated monocyte-to-high-density lipoprotein-cholesterol ratio is associated with mortality in patients with coronary artery disease who have undergone PCI. *Biosci Rep*. 2020; 40(8), doi: [10.1042/BSR20201108](https://doi.org/10.1042/BSR20201108), indexed in Pubmed: [32766711](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32766711/).
- Liu HT, Jiang ZH, Yang ZB, et al. Monocyte to high-density lipoprotein ratio predict long-term clinical outcomes in patients with coronary heart disease: A meta-analysis of 9 studies. *Medicine (Baltimore)*. 2022; 101(33): e30109, doi: [10.1097/MD.00000000000030109](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000030109), indexed in Pubmed: [35984155](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35984155/).
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. Updating guidance for reporting systematic reviews: development of the PRISMA 2020 statement. *J Clin Epidemiol*. 2021; 134(3): 103–112, doi: [10.1016/j.jclinepi.2021.02.003](https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2021.02.003), indexed in Pubmed: [33577987](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33577987/).
- Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol*. 2010; 25(9): 603–605, doi: [10.1007/s10654-010-9491-z](https://doi.org/10.1007/s10654-010-9491-z), indexed in Pubmed: [20652370](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20652370/).
- Higgins JPT, Thomas J, Chandler J. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 2nd Edition. John Wiley & Sons, Chichester (UK) 2019.
- Hozo SP, Djulbegovic B, Hozo I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. *BMC Med Res Methodol*. 2005; 5: 13, doi: [10.1186/1471-2288-5-13](https://doi.org/10.1186/1471-2288-5-13), indexed in Pubmed: [15840177](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15840177/).
- Açıkgöz SK, Açıkgöz E, Şensoy B, et al. Monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio is predictive of in-hospital and five-year mortality in ST-segment elevation myocardial infarction. *Cardiol J*. 2016; 23(5): 505–512, doi: [10.5603/CJ.a2016.0026](https://doi.org/10.5603/CJ.a2016.0026), indexed in Pubmed: [27296159](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27296159/).
- Cetin MS, Ozcan Cetin EH, Kalender E, et al. Monocyte to HDL cholesterol ratio predicts coronary artery disease severity and future major cardiovascular adverse events in acute coronary syndrome. *Heart Lung Circ*. 2016; 25(11): 1077–1086, doi: [10.1016/j.hlc.2016.02.023](https://doi.org/10.1016/j.hlc.2016.02.023), indexed in Pubmed: [27118231](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27118231/).
- Çiçek G, Kundi H, Bozbay M, et al. The relationship between admission monocyte HDL-C ratio with short-term and long-term mortality among STEMI patients treated with successful primary PCI. *Coron Artery Dis*. 2016; 27(3): 176–184, doi: [10.1097/MCA.0000000000000343](https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000000343), indexed in Pubmed: [26751423](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26751423/).

26. El-Shall A, Badr SF, El-Sokkary HF. The relation between monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio and short term outcome in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Medical J Cairo Univ.* 2019; 87(2): 1299–1308, doi: [10.21608/mjcu.2019.53360](https://doi.org/10.21608/mjcu.2019.53360).
27. Ghanem I, Tantawy A, Shaker A. Predictive value of monocyte/HDL-cholesterol ratio for coronary artery disease severity in patients presenting with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Egypt J of Hospital Med.* 2023; 91(1): 4124–4129, doi: [10.21608/ejhm.2023.294353](https://doi.org/10.21608/ejhm.2023.294353).
28. Huang JB, Chen YS, Ji HY, et al. Neutrophil to high-density lipoprotein ratio has a superior prognostic value in elderly patients with acute myocardial infarction: a comparison study. *Lipids Health Dis.* 2020; 19(1): 59, doi: [10.1186/s12944-020-01238-2](https://doi.org/10.1186/s12944-020-01238-2), indexed in Pubmed: [32247314](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32247314/).
29. Karataş MB, Çanga Y, Özcan KS, et al. Monocyte to high-density lipoprotein ratio as a new prognostic marker in patients with STEMI undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Am J Emerg Med.* 2016; 34(2): 240–244, doi: [10.1016/j.ajem.2015.10.049](https://doi.org/10.1016/j.ajem.2015.10.049), indexed in Pubmed: [26585199](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26585199/).
30. Li C, Fan H, Liu Y, et al. The monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio and outcomes in type 2 diabetes mellitus patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Ann Transl Med.* 2021; 9(21): 1627, doi: [10.21037/atm-21-4876](https://doi.org/10.21037/atm-21-4876), indexed in Pubmed: [34926671](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34926671/).
31. Ma X, Han K, Yang L, et al. Adjustment of the GRACE risk score by monocyte to high-density lipoprotein ratio improves prediction of adverse cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *Front Cardiovasc Med.* 2021; 8: 755806, doi: [10.3389/fcvm.2021.755806](https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.755806), indexed in Pubmed: [35155594](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35155594/).
32. Oylumlulu M, Oylumlulu M, Arik B, et al. Monocyte to high-density lipoprotein cholesterol and lymphocyte to monocyte ratios are predictors of in-hospital and long-term mortality in patients with acute coronary syndrome. *Int J Clin Pract.* 2021; 75(5): e13973, doi: [10.1111/ijcp.13973](https://doi.org/10.1111/ijcp.13973), indexed in Pubmed: [33368882](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33368882/).
33. Sokmen E, Çelik M. Monocyte/high-density lipoprotein cholesterol ratio is superior to neutrophil/lymphocyte ratio in the prediction of 3-month overall death in patients with acute ST-elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *Turk J Clin Lab.* 2019; 10(4): 459–466, doi: [10.18663/tjcl.541023](https://doi.org/10.18663/tjcl.541023).
34. Villanueva DL, Tiongson MD, Ramos JD, et al. Monocyte to High-Density Lipoprotein Ratio (MHR) as a predictor of mortality and Major Adverse Cardiovascular Events (MACE) among ST Elevation Myocardial Infarction (STEMI) patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *Lipids Health Dis.* 2020; 19(1): 55, doi: [10.1186/s12944-020-01242-6](https://doi.org/10.1186/s12944-020-01242-6), indexed in Pubmed: [32216795](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32216795/).
35. Guerra E, Hadamitzky M, Ndrepepa G, et al. Microvascular obstruction in patients with non-ST-elevation myocardial infarction: a contrast-enhanced cardiac magnetic resonance study. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2014; 30(6): 1087–1095, doi: [10.1007/s10554-014-0430-z](https://doi.org/10.1007/s10554-014-0430-z), indexed in Pubmed: [24781031](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24781031/).
36. Plein S, Younger JF, Sparrow P, et al. Cardiovascular magnetic resonance of scar and ischemia burden early after acute ST elevation and non-ST elevation myocardial infarction. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2008; 10(1): 47, doi: [10.1186/1532-429X-10-47](https://doi.org/10.1186/1532-429X-10-47), indexed in Pubmed: [18950527](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18950527/).
37. Pruc M, Kubica J, Banach M, et al. Diagnostic and prognostic performance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in acute coronary syndromes: A meta-analysis of 90 studies including 45 990 patients. *Pol Heart J.* 2024; 82(3): 276–284, doi: [10.33963/v.phj.99554](https://doi.org/10.33963/v.phj.99554), indexed in Pubmed: [38493452](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38493452/).
38. Chen Y, Cai J, Zhang M, et al. Prognostic role of NLR, PLR and MHR in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Front Immunol.* 2022; 13: 882217, doi: [10.3389/fimmu.2022.882217](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.882217), indexed in Pubmed: [35572564](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35572564/).
39. Guven S, Kilic D. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) is a better tool rather than monocyte to high-density lipoprotein ratio (MHR) and platelet to lymphocyte ratio (PLR) in central retinal artery occlusions. *Ocul Immunol Inflamm.* 2021; 29(5): 997–1001, doi: [10.1080/09273948.2020.1712433](https://doi.org/10.1080/09273948.2020.1712433), indexed in Pubmed: [32078399](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32078399/).
40. Jiang M, Yang J, Zou H, et al. Monocyte-to-high-density lipoprotein-cholesterol ratio (MHR) and the risk of all-cause and cardiovascular mortality: a nationwide cohort study in the United States. *Lipids Health Dis.* 2022; 21(1): 30, doi: [10.1186/s12944-022-01638-6](https://doi.org/10.1186/s12944-022-01638-6), indexed in Pubmed: [35300686](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35300686/).
41. Guo J, Chen M, Hong Yu, et al. Comparison of the predicting value of neutrophil to high-density lipoprotein cholesterol ratio and monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio for in-hospital prognosis and severe coronary artery stenosis in patients with st-segment elevation acute myocardial infarction following percutaneous coronary intervention: a retrospective study. *J Inflamm Res.* 2023; 16: 4541–4557, doi: [10.2147/JIR.S425663](https://doi.org/10.2147/JIR.S425663), indexed in Pubmed: [37868828](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37868828/).
42. Chen JW, Li C, Liu ZH, et al. The role of monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio in prediction of carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019; 10: 191, doi: [10.3389/fendo.2019.00191](https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00191), indexed in Pubmed: [31019490](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31019490/).
43. Tani S, Atsumi W, Imatake K, et al. Associations of higher fish consumption and lifestyle with lower monocyte/HDL-C ratio in a Japanese population: Implication for the anti-atherosclerotic effect of fish consumption. *J Cardiol.* 2022; 80(5): 402–409, doi: [10.1016/j.jjcc.2022.06.010](https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2022.06.010), indexed in Pubmed: [35835639](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35835639/).

Pruc M, Kubica J, Banach M, et al. Prognostic value of the monocyte-to-high-density lipoprotein-cholesterol ratio in acute coronary syndrome patients: A systematic review and meta-analysis. Pol Heart J. 2024.

Please note that the journal is not responsible for the scientific accuracy or functionality of any supplementary material submitted by the authors. Any queries (except missing content) should be directed to the corresponding author of the article.

Table S1. PRISMA checklist

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	1
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	3,4
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	5,6
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	6
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	8
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	7
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	7
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	8
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	8

Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	8
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	8
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	9
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	9
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	9
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	9-10
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	9-10
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	9-10
145	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	9-10
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	9-10
	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	9
Reporting bias assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	9
Certainty assessment			
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	10-12
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	10
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	10
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	11

Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	11-12
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	11-12
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	11-12
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	11-12
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	11-12
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	11-12
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	11-12
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	12 - 14
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	14
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	14
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	14
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	7
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	7
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	-
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	-
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	2
Availability of data, code and	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	2

other materials		
-----------------	--	--

Table S2. MACE definition across included trials

Study	Major adverse cardiovascular events definition							
	All cause death	CV death	stroke	TVR	Stent thrombosis	Non-fatal Reinfarction	Congestive heart failure	Ventricular arrhythmia (VF, VT)
Açıkgöz et al., 2016								
Cetin et al., 2016								
Çiçek et al., 2015								
El-Shall et al., 2019								
Ghanem et al., 2023								
Karataş et al., 2015								
Li et al., 2021								
Sokmen et al., 2019								

Abbreviations: CV: cardiovascular; MACE: major adverse cardiovascular events; TVR: target vessel revascularization; VF: ventricular fibrillation; VT: ventricular tachycardia

Table S3. Methodology characteristics of included trials

Study	Inclusion criteria	Exclusion criteria	LMHR and HMHR definition	Outcomes	Follow-up	Primary findings
Açıkgöz et al., 2016	Patients with STEMI who were admitted to the Emergency Department and underwent urgent cardiac catheterization.	Patients with acute infection, hematological diseases, malignancy, and chronic systemic disease.	Based on MHR tertiles	Mortality due to any cause during 60 month follow up and MACE	In-hospital, 60-months	MHR is an independent predictor of in-hospital and long term mortality and MACE in STEMI.
Cetin et al., 2016	Patients who were admitted to our tertiary, heart-specialist hospital with ACS and underwent primary percutaneous coronary intervention (pPCI).	Patients who had a previous history of coronary revascularisation either CABG or PCI, active infection, haematological (including anaemia), oncological or inflammatory disease, renal or hepatic insufficiency, severe valvular disease, hypothyroidism, and hyperthyroidism, treatment with fibrinolytic agents (only or before referral for pPCI).	LMHR: <121.6 HMHR: >158.4	MACE including stent thrombosis, non-fatal MI, cardiovascular mortality during in-hospital and long-term follow-up period.	12-months 31.6 months	MHR as a novel inflammation-based marker seemed to be an independent predictor of severity of coronary artery disease and future cardiovascular events in patients with ACS. MHR may utilise the identification of patients who are at higher risk for MACE and individualisation of targeted therapy.

Ciçek et al., 2015	ECG indicating STEMI, which was defined as greater than 30min of continuous typical chest pain and ST-segment elevation of at least 2 mm in two contiguous ECG leads within 12 h of symptom onset or for up to 24 h if there was evidence of hemodynamic instability or continuing ischemia.	Patients who did not fulfill the inclusion criteria: PCI was not performed or no follow-up was documented after primary PCI.	LMHR: <1.60 HMHR: ≥ 1.60	Long-term all-cause mortality and major adverse cardiovascular events (MACE) during hospitalization and at the 3-year clinical follow-up.	3-yr	The results of this study have indicated that admission MHR is associated independently and significantly with short-term and long-term mortality in STEMI patients who undergo successful
El-Shall et al., 2019 49	All patients were subjected to detailed history taking, full clinical examination, 12 lead electrocardiogram, echocardiography and primary PCI strategy.	Patients with prior myocardial infarction, patients who previously underwent coronary artery bypass graft (CABG) or PCI, patients with end stage renal failure (creatinine clearance <15mL/min), patients with he- matological disorders, patients with active hepato- biliary disease, patients with active infections, patients with neoplastic diseases, patients with recent major surgical procedure or trauma	LMHR: <10 HMHR: >20	All-cause mortality and major adverse cardiovascular events (MACE) during hospitalization and during the 3-months clinical follow-up.	3-mo	Monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio is an independent prognostic factor for both in-hospital adverse outcomes, as well as, short-term adverse outcomes among STEMI patients who underwent primary PCI.

Ghanem et al., 2023	All patients with NST-ACS.	and patients with known dyslipidemia. 1) An intolerance to contrast. 2) Factors that are well-known to affect inflammatory and immunological indicators.	LMHR: <22.25 HMHR: ≥ 22.25	Impact of MHR as an independent predictor of the complexity and severity of coronary atherosclerosis.	3-mo	MHR as a novel inflammatory marker is indicated to be an independent predictor of severity of coronary artery disease among patients presenting with NST-ACS.
Huang et al., 2020	Patients admitted with AMI within 1 month of symptom onset.	(1) Patients who were younger than 65 or older than 85 years. (2) Patients who had sepsis or trauma. (3) Patients who were diagnosed as active cancer, hematological proliferative diseases, autoimmune diseases, pulmonary arterial hypertension, end-stage liver disease or renal failure. (4) Patients who took medications including any steroid therapy or chemotherapy around the diagnosis period, thrombolytic therapy and glycoprotein IIb/IIIa inhibitors.	LMHR: <0.67 HMHR: ≥ 0.67	All-cause mortality and recurrent myocardial infarction (RMI) that happened during the follow-up period.	673.85 $\pm$ 14.32 days	NHR, a novel laboratory marker, might be a predictor of the long-term clinical outcomes of elderly patients with AMI, which was superior to MHR and LDL-C/HDL-C.
Karataş et al., 2015	Patients with the diagnosis of STEMI	Patients with clinical evidence of active cancer, hematological	LHR: <13.9 HMHR: ≥ 22.9	In-hospital major adverse cardiac	In-hospital	Admission MHR values were found to be independently

	and underwent primary PCI.	proliferative disorders, active hepatobiliary diseases, chronic antihyperlipidemic treatment, active infection, chronic inflammatory disease, receiving steroid therapy for autoimmune disease, and patients without a recorded measurement of admission laboratory parameters including cholesterol levels before primary PCI.		events (MACE) and mortality.		correlated with in-hospital MACE and mortality after primary PCI.
Li et al., 2021	Adults undergoing PCI for NSTEMI-ACS.	Patients were excluded because of missing monocyte or high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) examination on admission. Furthermore, patients with nosocomial infection, patients with intra-aortic balloon pump, and patients with PCI information incomplete were also excluded.	LHR: <0.014 HMR: ≥ 0.020	In-hospital major adverse clinical events (MACE). Bleeding and death during follow-up.	In-hospital, 1-yr	The increased level of MHR was related to in-hospital MACE and long-term bleeding events in T2DM patients with NSTEMI-ACS undergoing PCI.
Ma et al., 2022	Patients with ACS undergoing PCI.	Past coronary artery bypass grafting, history of rheumatism, infectious disease,	LHR: <7.7 HMR: ≥ 11.3	Composite of overall death, non-fatal stroke, non-fatal	6-mo	MHR was independently and significantly associated with adverse CV

		niacin intake, and lack of follow-up data.		myocardial infarction (MI), and unplanned repeat revascularization. The hard endpoint was defined as the composite of cardiovascular death, non-fatal stroke, and non-fatal MI.		outcomes in ACS patients who underwent PCI and improved the predictive ability of the GRACE risk score based prognostic models.
Oylumlu et al., 2020	Patients with ACS undergoing coronary angiography.	The hematological disease, patients with cardiogenic shock, systemic inflammatory disease or active infection, significant valvular heart disease, malignancy, severe liver or renal disease and autoimmune disease.	LHR: $<10.8 \pm 2.9$ HMR: $> 31.2 \pm 7.9$	In-hospital and follow-up mortality.	5-yr	Authors shown that high MHR and low LMR were significant and independent predictors of in-hospital and long-term mortality in patients with ACS.
Sokmen et al., 2019	Patients presenting with STMI and treated with PCI.	History of a recent myocardial infarction; active infection or chronic inflammatory disease thrombolytic agent administration before PCI; severe hepatic, renal, hematological disease; and, history of neoplastic or rheumatologic disease.	LHR: <19.31 HMR: ≥ 19.31	In-hospital and 3-month overall death	3-mo	MHR but not NLR may be utilized in the prediction of in-hospital and 3-month overall death in acute STMI patients treated with primary PCI.

Abbreviations: AMI: acute myocardial infarction; CABG: coronary artery bypass grafting; CAD: coronary artery disease; CV: cardiovascular; ECG: electrocardiogram; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; HMHR: high monocyte-to-high-density lipoprotein-cholesterol ratio; LMHR: low monocyte-to-high-density lipoprotein-cholesterol ratio; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; MACE: major adverse cardiovascular events; MHR: monocyte-to-high-density lipoprotein-cholesterol ratio; NST-ACS: non ST-elevation acute coronary syndrome; PCI: percutaneous coronary intervention; pPCI: primary percutaneous coronary intervention; RMI: recurrent myocardial infarction; STEMI: ST-elevation myocardial infarction

Diagnostic and Prognostic Value of Cystatin C in Acute Coronary Syndrome: An Up-to-date Meta-Analysis

Journal	Cardiology Journal
Article type	Original Article
Date submitted	2024-09-05
Keywords	cystatin C; biomarker; prognosis; diagnosis; ACS; acute coronary syndrome; meta-analysis
Review Round	1



Diagnostic and Prognostic Value of Cystatin C in Acute Coronary Syndrome: An Up-to-date Meta-Analysis

Running head: Cystatin C concentrations in ACS patients

Authors:

Michal Pruc^{1,2}, Damian Swieczkowski^{1,3}, Basar Cander⁴, Milosz J. Jaguszewski⁵, Sagar Galwankar^{6,7}, Salvatore Di Somma^{7,8}, Fatimah Lateef^{7,9}, Indrani Sardesai^{7,10}, Ayman El-Menyar^{7,11,12}, Michal Zembala¹³, Jacek Kubica¹⁴, Togay Evrin¹⁵; Burak Katipoglu¹⁶, Zubaid Rafique¹⁷, Frank William Peacock¹⁷, Lukasz Szarpak^{1,7,17,*}; for the CLEVERHEART Network Investigators

1. Department of Clinical Research and Development, LUXMED Group, Warsaw, Poland;
2. Department of Public Health, International European University, Kyiv, Ukraine;
3. Department of Toxicology, Faculty of Pharmacy, Medical University of Gdansk, Poland;
4. Department of Emergency Medicine, Bezmialem Vakif University, Fatih, Istanbul, Turkey;
5. 1st Department of Cardiology, Medical University of Gdansk, Gdansk, Poland;
6. Department of Emergency, Florida State University College of Medicine, Emergency Medicine Residency Program, Sarasota Memorial Hospital, Sarasota, FL, USA;
7. The World Academic Council of Emergency Medicine, Sarasota, USA;
8. Postgraduate School of Emergency Medicine, Faculty of Medicine and Psychology, University La Sapienza Rome, Rome, Italy;
9. Department of Emergency Medicine, Singapore General Hospital, Singapore, 169608, Singapore;

10. Department of Emergency Medicine, Queen Elizabeth Hospital, Gateshead, United Kingdom;

11. Clinical Research, Trauma and Vascular Surgery, Hamad Medical Corporation, Doha, Qatar;

12. Department of Medicine, Weill Cornell Medical School, Doha, Qatar;

13. Department of Cardiac Surgery and Transplantology, Faculty of Medicine, John Paul II Catholic University in Lublin, Poland;

14. Department of Cardiology and Internal Medicine, Nicolaus Copernicus University in Torun, Collegium Medicum in Bydgoszcz, Bydgoszcz, Poland

15. Faculty of Medicine, Yuksek Ihtisas University, Ankara, Turkey;

16. Department of Emergency Medicine, Ufuk University Medical Faculty, Ankara, Turkey;

17. Henry JN Taub Department of Emergency Medicine, Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA.

Word count: 3001

ORCID numbers:

Michal Pruc: 0000-0002-2140-9732

Damian Swieczkowski: 0000-0002-5648-4652

Basar Cander: 0000-0002-3308-5843

Milosz J. Jaguszewski: 0000-0003-2032-7484

Sagar Galwankar: 0009-0007-4530-9107

Salvatore Di Somma: 0000-0002-1717-6585

Fatimah Lateef: 0000-0003-3551-1874

Indrani Sardesai: 0000-0001-6465-6859

Ayman El-Menyar: 0000-0003-2584-953X

Michal Zembala: 0000-0001-6043-3762

Jacek Kubica: 0000-0001-8250-754X

Togay Evrin: 0000-0002-8306-4303

Burak Katipoglu: 0000-0002-4347-6258

Zubaid Rafique: 0000-0002-4176-5988

Frank William Peacock: 0000-0003-2352-4176

Lukasz Szarpak: 0000-0002-0973-5455

*** Corresponding author:**

Prof. Lukasz Szarpak

Henry JN Taub Department of Emergency Medicine

Baylor College of Medicine

One Baylor Plaza - BCM285

Houston, TX 77030, USA

e-mail: Lukasz.szarpak@gmail.com

ABSTRACT

Background: The role of Cystatin C (CysC) in the diagnosis and prognosis of cardiovascular disease, particularly acute coronary syndrome (ACS), is increasingly significant. The goal of this meta-analysis was to assess the diagnostic and prognostic value of CysC in patients with ACS, as well as its association with Major Adverse Cardiovascular Events (MACE), defined as mortality, myocardial infarction, heart failure, and stroke.

Methods: We performed a systematic review and meta-analysis. Using PubMed, Web of Science, Cochrane Library, and Embase, we conducted a literature review of cohort and case control studies reporting MACE and using the terms ACS and Cystatin C, excluding studies published after August 1, 2024. We conducted the meta-analysis using a random effects model.

Results: CysC concentrations were significantly higher in patients with ACS compared to controls (MD = 0.36, $p<0.001$), and in AMI vs. unstable angina (MD = 0.18, $p<0.001$). No significant differences were observed between STEMI and NSTEMI. Patients with MACE had higher CysC levels than those without (MD = 0.25, $p<0.001$). Hospital survivors had lower CysC levels compared to those who died (MD = -0.25, $p<0.001$). Higher CysC concentrations were associated with increased risks of MACE, cardiac death, overall mortality, myocardial reinfarction, and stroke, both during hospitalization and beyond.

Conclusions: CysC is a promising biomarker for both diagnosis and prognosis in patients with ACS, especially in the context of predicting MACE, mortality and heart failure risk. The use of CysC may improve risk stratification and support therapeutic decision-making in clinical practice.

Keywords: cystatin C; biomarker; prognosis; diagnosis; ACS; acute coronary syndrome; meta-analysis

1. INTRODUCTION

For many years, we have observed the growing role of biomarkers in medicine, both in the context of diagnostics and prognostics, as well as in predicting treatment responses. Implementing new biomarkers in research and clinical practice allows for early risk stratification, enabling the identification of patients for whom early intervention can prevent poor outcomes [1 – 4]. As Robert M. Califf rightly points out, only validated biomarkers can be useful in the regulatory process and used in clinical trials as surrogates for hard endpoints. Therefore, new biomarkers require extensive research, including meta-analyses due to the diversity of research designs, to facilitate decisions about the further development of a particular biomarker. In practice, this translates into differentiating between promising biomarkers for clinical application and those whose further development, according to the best knowledge, is not a priority [5].

Historically Cystatin C (CysC) has been primarily recognized as a biomarker for estimating glomerular filtration rate (GFR). Its significance in nephrology is steadily increasing due to its advantages over traditional equations for estimating GFR. Notably, calculations based on CysC do not require adjustments for race, which is leading to its more widespread adoption as a routine measure for evaluating kidney function [6]. Lees et al. emphasized that further promotion of the routine use of CysC enables greater precision in the diagnosis of kidney diseases and reduces disparities among patients [7]. CysC is useful not only in monitoring chronic kidney disease but also in identifying acute kidney injury among hospitalized patients [8].

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100
101
102
103
104
105

Importantly, the utility of CysC, may extend beyond nephrology. Jung et al., in their CysC meta-analysis that included 13 prospective cohort studies with a total of 57,214 participants. They demonstrated that an elevated CysC, an extracellular inhibitor of cysteine proteinases, is associated with an increased risk of all-cause and cardiovascular mortality in general populations [9]. Furthermore, research is ongoing as to the potential diagnostic properties of CysC in preeclampsia [10]. CysC is also a promising biomarker for cancer-related fatigue (CRF), particularly as it belongs to the less-studied category of non-inflammatory biomarkers [11]. Ding et al. also outlined other potential applications of CysC in oncology, including its possible prognostic properties in renal cell carcinoma. Elevated concentrations of CysC correlated with poorer prognosis; however, as Ding et al. emphasized, CysC could not differentiate between localized and metastatic disease [12].

It is, therefore, not surprising that the use of CysC is being explored in the context of cardiovascular diseases. Pei-Chun Fan et al. identified CysC as a potentially useful biomarker for assessing the risk, progression, and even pathophysiology of cardiorenal syndrome type I (CRS I). This condition involves acute kidney injury resulting from worsening cardiac muscle dysfunction, and decompensated heart failure, and also occurs as the consequence of acute coronary syndrome (ACS). Early detection of acute cardiorenal syndrome allows for therapeutic interventions that can improve patient prognosis [13]. CysC may also allow for assessing cardiovascular risk among patients with chronic kidney disease, enabling stratification and confirming its prognostic utility in this patient cohort [14].

A meta-analysis conducted by Jin et al. provided evidence of the prognostic value of CysC among patients with ACS. Patients with elevated concentrations of CysC, compared to those with lower concentrations, were at higher risk for major cardiovascular events (MACE) and

all-cause mortality. Importantly, the statistical significance remained even after adjusting for renal function markers in the model [15]. Einwoegerer et al. also demonstrated that an elevated level of CysC is associated with an increased risk of cardiovascular events and elevated mortality, even among patients with normal kidney function. These conclusions from the aforementioned meta-analyses align with the results of another study, a meta-analysis conducted by Sun et al. [16]. In addition, Yang et al. demonstrated that elevated concentrations of CysC correlate with a higher risk of vascular events among patients with established coronary artery disease (CAD) [17]. While all these findings are promising regarding the role of CysC, as noted by Angelidis et al., many areas require further research. Ultimately, little is known about the mechanism by which CysC increases cardiovascular risk, and its consistently strong prognostic properties among patients with normal kidney function suggest that an explanation based solely on renal impairment is insufficient. The methods for measuring this biomarker also require further validation. Moreover, cost-effectiveness will influence its widespread adoption. Thus, there remains a pressing need for in-depth studies to provide additional evidence of its clinical utility in routine settings [18].

Taking all of the above into consideration, the aim of this meta-analysis was to evaluate the diagnostic utility of CysC in patients with ACS. Additionally, the study assessed the predictive value of CysC in relation to major adverse cardiovascular events (MACEs), overall mortality, and other cardiovascular outcomes such as heart failure, myocardial infarction, and stroke, which were considered as potential endpoints. By synthesizing the available evidence, this meta-analysis aimed to clarify the diagnostic and prognostic role of CysC as an emerging biomarker in the management of patients with ACS.

2. METHODS

2.1. Protocol and registration

This systematic review and meta-analysis was prospectively registered with PROSPERO International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO identifier CRD42024575092) and reported in accordance with the Preferred Reporting Items for a Systematic Review and Meta-analysis (PRISMA) guidelines [19] (Supplementary Table 1).

2.2. Search strategy

We conducted a search of the PubMed, Web of Science, Cochrane Library, and Embase databases using the PRISMA guidelines. Retrieval time was limited from inception until August 1st, 2024. Literature was limited to English. The search strategies were performed through a combination of Mesh terms and free words as follows: “cystatin C” OR “Cys-C” OR “CysC” AND “acute coronary syndrome” OR “ACS” or “ST Segment Elevation Myocardial Infarction” OR “ST Elevated Myocardial Infarction” OR “ST-elevation MI” OR “STEMI” OR “non-ST elevation myocardial infraction” OR “NSTEMI” OR “myocardial Infarction” OR “unstable angina”. We also identified additional studies by searching the reference lists of the included studies, previous relevant narrative reviews, and systematic reviews.

2.3. Eligibility criteria

The inclusion criteria were: (1) patients aged ≥ 18 years; (2) studies reporting sufficient information about CysC concentrations among ACS and healthy patients (at baseline); (3) outcomes: that included functional recovery, cognitive dysfunction, death, hemorrhagic transformation, vascular events, depression, and recurrence; (4) cohort studies or case-control studies; and (5) studies published in English.

Studies meeting 1 of the following criteria were excluded: 1) duplicated publication; (2) study protocols; (3) cell or animal experiments; (4) incomplete or inaccessible data, (5) not matching the topic; (6) abstracts without full text; (7) no relevant outcomes; and (8) reviews or meta-analyses, conference abstracts, case reports, and letters.

The references cited in identified publications were also searched to locate additional studies. **Figure 1** (PRISMA Flow Diagram) depicts the publications identified during the search process.

2.4. Data extraction

After importing the searched articles into the reference management software Endnote X9, the title and abstract were read to rule out the irrelevant studies after removing duplicates. We independently extracted and assessed data in duplicate, with discrepancies addressed through discussion or third-party consensus. Subsequently, the relevant information was extracted: (1) study details: the first author, publication year, country of origin, study type, inclusion criteria, exclusion criteria, primary outcomes, findings; (2) subject's information: study group, population number, age, sex; (3) main outcomes: CysC concentrations, adverse event occurrence (e.g., major cardiovascular event (MACE)(**Supplementary Table 2**), cardiac death, myocardial infarction, and target vessel revascularization (TVR)). In addition, when studies did not provide relevant data but gave bar charts or curve graphs, the corresponding results were extracted by the image digitization software GetData Graph Digitizer 2.26. Two authors (M.P. and D.S.) performed these processes independently, with a third author (L.S.) participating in the discussion if there was a disagreement. When the continuous outcome was reported as median, and interquartile range, we estimated means and standard deviations using the formula described by Hozo et al. [20].

2.5. Assessment of risk of bias

Two authors (M.P. and D.S.) independently assessed the risk of bias in each included study using the Newcastle-Ottawa Scale (NOS). NOS consists of eight questions with three domains: selection, comparability, and exposure, and each question gives values in the form of stars [21]. When the number of stars reaches nine, it indicates a good methodological quality compared to the main biases of the case-control studies. Consensus resolved disagreements in risk of bias assessment.

2.6. Statistical analysis

We performed statistical analyses using the STATA software version 14.0 (Stata Corp., College Station, TX) and the Review Manager software version 5.4 (Nordic Cochrane Centre, Cochrane Collaboration, Denmark). We set the significance at 2-tailed p-values of 0.05. We reported the outcomes as pooled odds ratios (ORs), risk ratios (RRs), standard differences (MDs), and the corresponding 95% confidence intervals (95% CIs). We performed all meta-analyses using a random-effects model, anticipating substantial heterogeneity between the study results. The random effects model tends to give a more conservative estimate with a wider 95% CI. We then evaluated the heterogeneity using the Cochrane Q test and the I^2 statistic. We defined low heterogeneity as an I^2 value of less than 50%, intermediate heterogeneity as between 50% and 75%, and high heterogeneity as $>75\%$, respectively. We used Egger's test and funnel plots to check for potential bias, and funnel plot tests for asymmetry were used to assess potential publication bias if there were more than ten trials in a single meta-analysis. Finally, we conducted a leave-one-out analysis during the sensitivity analyses.

2.7. Ethical approval statement

It was not necessary to obtain approval from the institutional review board. The ethical standards regulating this investigation conform to the recognized recommendations for systematic reviews and meta-analyses. We followed a registered procedure for the study and employed a transparent search and analysis method to prevent selective reporting.

3. RESULTS

3.1. Summary of included trials

The search yielded 1,683 records, of which 1049 duplicates were removed. A total of 634 studies were excluded after title and abstract sieve, with 122 studies selected for full text review. A final total of 59 studies, of 43,189 patients, were included in this meta-analysis (S1 – S59). A graphical representation of the origin of the studies included in the meta-analysis is shown in **Figure 2**. A summary of the included articles can be found in **Supplementary Table 3**.

3.2. Cystatin C concentrations meta-analysis

Pooled analysis of CysC concentrations varied between the following groups: ACS vs controls (1.44 ± 0.72 vs. 1.01 ± 0.38 , respectively; MD = 0.36; 95%CI: 0.25 to 0.48; $p<0.001$; **Figure 3**), AMI vs. unstable angina pectoris (1.48 ± 0.71 vs. 1.43 ± 0.74 ; MD = 0.18; 95%CI: 0.08 to 0.29; $p<0.001$; **Figure 4**), AMI vs. controls (1.47 ± 0.58 vs. 1.00 ± 0.31 ; MD = 0.42; 95%CI: 0.15 to 0.69; $p=0.002$; **Figure S1**), STEMI vs. controls (1.19 ± 0.5 vs. 0.99 ± 0.28 ; MD = 0.28; 95%CI: 0.06 to 0.49; $p=0.01$; **Figure S2**), and NSTEMI vs. controls (1.07 ± 0.47 vs. 0.98 ± 0.29 ; MD = 0.48; 95%CI: 0.04 to 0.92; $p=0.03$; **Figure S3**).

There were no significant differences in CysC concentrations between STEMI vs. NSTEMI (1.23 ± 0.43 vs. 1.18 ± 0.5 ; MD = 0.01; 95%CI: -0.08, 0.10; $p=0.82$; **Figure S4**).

Nineteen studies reported CysC concentrations in patients with and without MACE. Pooled CysC concentrations in the group with MACE were 1.26 (0.47) and were higher than in patients without MACE (0.98 (0.27; MD = 0.25; 95%CI: 0.19, 0.31; p<0.001; **Figure 5**).

Pooled analysis of six studies showed that CysC concentrations were lower in patients who survived vs. those who died in the hospital (0.92 (0.23) vs. 1.38 (0.47); MD = -0.25; 95%CI: -0.26, -0.24; p<0.001; **Figure 6**).

3.3. Meta-analysis of low vs. high concentrations of Cystatin C

Our results indicate significant clinical differences between groups with low and high CysC concentrations (**Table 1**). For MACE, the relative risk (RR) during hospitalization was 0.45 [0.31–0.66], p < 0.001 and was similar after 12 months, 0.43 [0.30–0.61], p < 0.001, and beyond, 0.39 [0.24–0.64], p < 0.001. For cardiac death, the RR during hospitalization was 0.18 [0.08–0.41], p < 0.001, and persisted beyond 12 months, 0.25 [0.19–0.32], p < 0.001. Regarding overall mortality, the RR during hospitalization was 0.27 [0.13–0.58], p < 0.001, and was similar beyond 12 months, 0.25 [0.16–0.38], p < 0.001. For myocardial reinfarction, the RR at 12 months was 0.58 [0.36–0.91], p = 0.02, and the risk of stroke beyond 12 months was also lower in the low CysC group (RR 0.54 [0.39–0.74], p < 0.001).

4. DISCUSSION

This study demonstrated that patients with ACS had significantly higher CysC concentrations compared to healthy controls. Patients with AMI; either STEMI or NSTEMI exhibited significantly elevated CysC concentrations when compared to healthy individuals. A significant difference was also observed between patients with AMI and those with Unstable Angina (UAP). However, CysC concentrations did not significantly differentiate between patients with STEMI and NSTEMI. Overall, these findings suggest that elevated CysC

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100
101
102
103
104
105

concentrations may be associated with the occurrence of ACS and could be useful in differentiating between certain ACS subtypes, such as AMI and UAPbut it cannot differentiate STEMI from NSTEMI.

In the context of clinically important findings, the meta-analysis further revealed that comparing low versus high CysC concentrations can be useful in predicting the potential occurrence of MACEs and cardiac death, both in hospital settings and beyond 12 months. High CysC concentrations were also associated with higher overall mortality, both in-hospital and exceeding 12 months. Additionally, the risk of myocardial reinfarction was higher among patients with elevated CysC concentrations at 12 months and beyond. Furthermore, higher CysC was linked to an increased risk of heart failure, both in-hospital ($RR = 0.29$; $p < 0.001$) and over longer follow-up periods ($RR = 0.22$; $p < 0.001$). These findings indicate that CysC could be a valuable biomarker for risk stratification in ACS patients.

The findings of our meta-analysis align with the conclusions drawn by Einwoegerer et al., who observed that elevated CysC concentrations in patients with normal renal function are associated with an increased risk of mortality and cardiovascular events [22]. Similarly, Luo et al. reached comparable conclusions [23]. In a meta-analysis conducted by Lee et al., which included 22,509 subjects from the general population and 2,321 subjects with established cardiovascular history, it was demonstrated that elevated CysC is associated with an increased risk of cardiovascular events and coronary heart disease, even after accounting for other well-established cardiovascular risk factors [24].

Other meta-analyses lead to similar conclusions [15, 16]. However, the aforementioned meta-analyses were limited in the number of studies they included and were published a considerable time ago. Given the significantly larger number of studies included in our

analysis, there is a justified need for further research to more comprehensively explore the primary data. Finally, in the context of discussing the potential prognostic utility of CysC, it is important to highlight a 2022 meta-analysis, which showed that elevated CysC is linked to a higher risk of MACE and increased mortality among patients following AMI after undergoing percutaneous coronary intervention [9].

Moreover, the utility of CysC in cardiovascular medicine extends beyond ACS. Chen et al. conducted a meta-analysis among patients with heart failure, demonstrating that elevated CysC is linked to an increased risk of all-cause mortality. Notably, unlike earlier meta-analyses, they found that higher CysC was directly associated with an increased risk of reaching a composite endpoint that included both mortality and rehospitalization. This observation is consistent with our meta-analysis, which strongly emphasizes that elevated CysC is associated with an increased risk of heart failure, both during hospitalization and in long-term follow-up. When interpreting the results of the meta-analysis by Chen et al., it is important to consider that the study population exhibited significant heterogeneity due to the complex and varied potential causes of heart failure [25].

Ultimately, our meta-analysis is consistent with the findings of Yang et al., which found that, when comparing high versus low CysC, patients with the highest results concentrations have an increased risk of all-cause mortality, cardiovascular mortality, and total adverse vascular events. However, while Yang et al. did not address time points in their analysis, our study highlights that elevated CysC concentrations are associated with increased overall mortality specifically in hospital settings and beyond the 12-month indexed point. A similar timeframe is observed for cardiac death [17].

It is pertinent to question whether CysC offers advantages over well-established diagnostic and prognostic biomarkers in ACS. Unfortunately, it is too early to answer this question definitively, partly due to the absence of a clear cut-off value. Clinical validation of a biomarker is a complex process that first requires the selection of a gold standard biomarker, which is not always straightforward, especially for prognostic markers. Additionally, more standardized protocols for conducting prospective studies are needed, which should not be guided solely by the feasibility of the research. There is also a need to effectively transition from retrospective observations to a prospective research approach. CysC may prove clinically useful at the intersection of nephrology and cardiology and could be valuable in cardiovascular risk stratification among patients with impaired renal function. This specific patient sub-population may represent a potential niche for the application of this biomarker.

When interpreting the results of our meta-analysis, several limitations should be considered. First, meta-analyses rely on literature searches, so biases related to search strategies, search processes, and database access cannot be excluded [26]. Additionally, meta-analyses depend on data reported in published articles without access to individual patient data. The literature provides limited information on the cut-off concentrations used for risk stratification. Furthermore, although some studies have adjusted for known risk factors, the potential influence of variables such as age or certain behavioural habits, such as smoking, on elevated CysC results cannot be ruled out.

5. CONCLUSIONS

Overall, this meta-analysis reveals that elevated CysC is strongly linked to a higher risk of MACE, cardiac death, all-cause mortality, myocardial reinfarction, and heart failure in

patients with ACS. However, the utility of CysC as a predictive marker for stroke in the short term, and for TVR, appears to be limited. These findings highlight the significant potential of CysC as both a diagnostic and prognostic biomarker in the management of ACS, suggesting its incorporation could enhance risk stratification and inform therapeutic decision-making in clinical practice.

REFERENCES

1. Pruc M, Gaca Z, Swieczkowski D, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Diagnostic Value of Galectin-3 in Acute Coronary Syndrome. J Clin Med. 2024; 13(15):4504. doi: 10.3390/jcm13154504.
2. Çaltekin I, Demirtaş E. Is platelet to monocyte ratio a useful inflammatory determinant of ST-elevation myocardial infarction? Disaster Emerg Med J 2020; 5(4):205-211. DOI: 10.5603/DEMJ.a2020.0045.
3. Pruc M, Kubica J, Banach M, et al. Diagnostic and prognostic performance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in acute coronary syndromes: A meta-analysis of 90 studies including 45 990 patients. Kardiol Pol. 2024; 82(3):276-284. doi: 10.33963/v.phj.99554.
4. Pruc M, Jannasz I, Swieczkowski D, et al. Diagnostic value of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor in patients with acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. Cardiol J. 2024; 31(4):564-572. doi: 10.5603/cj.96228.
5. Califf RM. Biomarker definitions and their applications. Exp Biol Med (Maywood). 2018; 243(3):213-221. doi: 10.1177/1535370217750088.
6. Stehlé T, Delanaye P. Which is the best glomerular filtration marker: Creatinine, cystatin C or both?. Eur J Clin Invest. 2024; 00:e14278; doi:10.1111/eci.14278

7. Lees JS, Fabian J, Shlipak MG. Cystatin C should be routinely available for estimating kidney function. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2024; 33(3):337-343.
doi:10.1097/MNH.0000000000000980

8. Ghazi L, Farhat K, Hoenig MP, Durant TJS, El-Khoury JM. Biomarkers vs Machines: The Race to Predict Acute Kidney Injury. *Clin Chem.* 2024; 70(6):805-819.
doi:10.1093/clinchem/hvad217

9. Chen J, Yang Y, Dai C, Wang Y, Zeng R, Liu Q. Serum cystatin C is associated with the prognosis in acute myocardial infarction patients after coronary revascularization: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2022;22(1):156.
Published 2022 Apr 7. doi:10.1186/s12872-022-02599-5

10. Avendanha RA, Campos GFC, Branco BC, et al. Potential urinary biomarkers in preeclampsia: a narrative review. *Mol Biol Rep.* 2024; 51(1):172. doi:10.1007/s11033-023-09053-5

11. Vanrusselt D, Sleurs C, Arif M, Lemiere J, Verschueren S, Uyttebroeck A. Biomarkers of fatigue in oncology: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2024; 194:104245. doi:10.1016/j.critrevonc.2023.104245

12. Ding L, Liu Z, Wang J. Role of cystatin C in urogenital malignancy. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022; 13:1082871. doi:10.3389/fendo.2022.1082871

13. Fan PC, Chang CH, Chen YC. Biomarkers for acute cardiorenal syndrome. *Nephrology (Carlton).* 2018; 23 Suppl 4:68-71. doi:10.1111/nep.13473

14. Provenzano M, Andreucci M, De Nicola L, et al. The Role of Prognostic and Predictive Biomarkers for Assessing Cardiovascular Risk in Chronic Kidney Disease Patients. *Biomed Res Int.* 2020;2020:2314128. doi:10.1155/2020/2314128

15. Jin S, Xu J, Shen G, Gu P. Predictive value of circulating cystatin C level in patients with acute coronary syndrome: a meta-analysis. *Scand J Clin Lab Invest.* 2021;81(1):1-7. doi:10.1080/00365513.2020.1846212

16. Sun Y, Lu Q, Cheng B, Tao X. Prognostic value of cystatin C in patients with acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest.* 2021;51(3):e13440. doi:10.1111/eci.13440

17. Yang S, Song L, Zhao L, Dong P, Lai L, Wang H. Predictive value of cystatin C in people with suspected or established coronary artery disease: A meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2017;263:60-67. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2017.05.025

18. Angelidis C, Deftereos S, Giannopoulos G, et al. Cystatin C: an emerging biomarker in cardiovascular disease. *Curr Top Med Chem.* 2013;13(2):164-179. doi:10.2174/1568026611313020006

19. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021; 372: n71, doi: 10.1136/bmj.n71.

20. Hozo SP, Djulbegovic B, Hozo I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. *BMC Med Res Methodol.* 2005; 5: 13, doi: 10.1186/1471-2288-5-13.

21. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol.* 2010; 25(9): 603–605, doi: 10.1007/s10654-010-9491-z.

22. Einwoegerer CF, Domingueti CP. Association Between Increased Concentrations of Cystatin C and the Development of Cardiovascular Events or Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arq Bras Cardiol.* 2018;111(6):796-807. doi:10.5935/abc.20180171

23. Luo J, Wang LP, Hu HF, et al. Cystatin C and cardiovascular or all-cause mortality risk in the general population: A meta-analysis. Clin Chim Acta. 2015;450:39-45. doi:10.1016/j.cca.2015.07.016

24. Lee M, Saver JL, Huang WH, Chow J, Chang KH, Ovbiagele B. Impact of elevated cystatin C level on cardiovascular disease risk in predominantly high cardiovascular risk populations: a meta-analysis. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2010;3(6):675-683. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.110.957696

25. Chen S, Tang Y, Zhou X. Cystatin C for predicting all-cause mortality and rehospitalization in patients with heart failure: a meta-analysis. Biosci Rep. 2019;39(2):BSR20181761. Published 2019 Feb 5. doi:10.1042/BSR20181761

26. Pruc M, Peacock FW, Rafique Z, et al. The Prognostic Role of Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Acute Coronary Syndromes: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med. 2023 Nov 2;12(21):6903. doi: 10.3390/jcm12216903.

Figure 1. PRISMA flow chart of the included studies.

Figure 2. A graphical representation of the origin of the studies included in the meta-analysis.

Figure 3. Forest plot demonstrating cystatin C concentrations among ACS and Control groups.

Figure 4. Forest plot demonstrating cystatin C concentrations among AMI and UAP groups.

Figure 5. Forest plot demonstrating cystatin C concentrations among patient with and without major advance cardiovascular event occurrence (MACE).

Figure 6. Forest plot demonstrating cystatin C concentrations among survived vs. decreased patients.

Table 1. Pooled analysis of outcomes among low and high cystatin C concentration.

Author Contributions: Conceptualization, M.P. and L.S.; methodology, M.P. and L.S.; software, M.P., L.S. and B.K.; validation, S.G., J.K. and L.S.; formal analysis, M.P. and L.S.; investigation, M.P., D.S., T.E. and L.S.; resources, M.P. and L.S.; data curation, M.P., D.S., M.Z. and L.S. writing—original draft preparation, K.S., R.T., M.P. and L.S.; writing—review and editing, all authors.; visualization, M.P., L.S. and T.E.; supervision, S.D.S., F.W.P. and L.S.; project administration, M.P.; All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: Not applicable.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: The data that support the findings of this study are available on request from the corresponding author (L.S.).

Acknowledgments: The study was supported by the ERC Research Net and by the Polish Society of Disaster Medicine.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

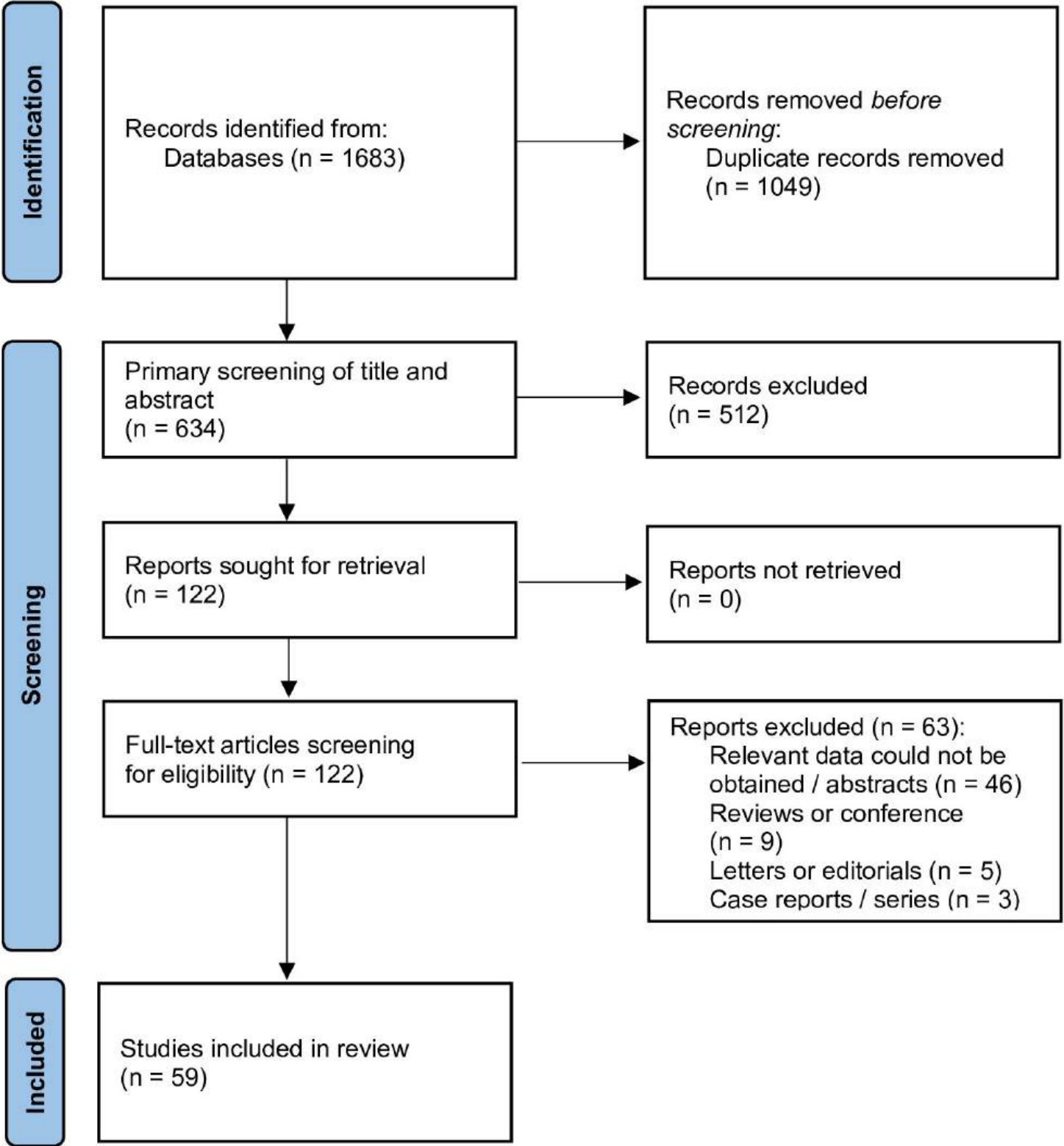
Supplementary Digital File: Table S1. PRISMA checklist; Table S2. Major adverse cardiovascular event (MACE) definition across studies; Table S3. Baseline characteristics of include; Publications list included in meta-analysis; Figure S1. Forest plot demonstrating

cystatin C concentrations among AMI and Control groups; Figure S2. Forest plot demonstrating cystatin C concentrations among STEMI and Control groups; Figure S3. Forest plot demonstrating cystatin C concentrations among NSTEMI and Control groups; Figure S4. Forest plot demonstrating cystatin C concentrations among STEMI and NSTEMI groups.

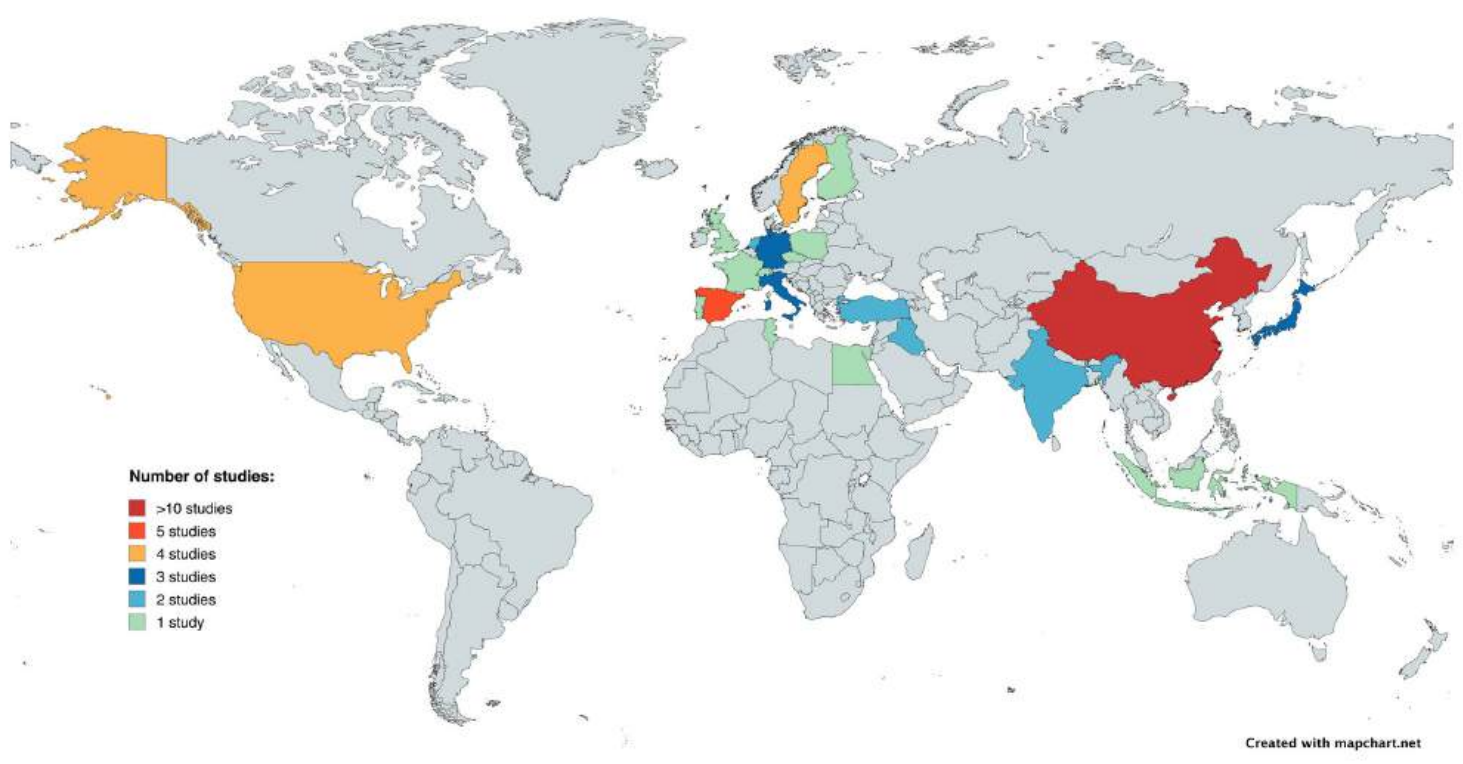
Table 1. Pooled analysis of outcomes among low and high cystatin C concentration.

Outcome	No. of studies	Events / Participants		RR [95%CI]	Heterogeneity between Trials		p Value for Difference s across Groups
		Low CysC	High CysC		p-Value	I ² Statistic	
MACE							
In-hospital	3	42/686 (6.12%)	68/512 (13.28%)	0.45 [0.31, 0.66]	0.53	0%	<0.001
1 month	2	68/573 (11.87%)	92/427 (21.55%)	0.55 [0.30, 1.01]	0.04	76%	0.05
12 months	5	144/1332 (10.81%)	318/1373 (23.16%)	0.43 [0.30, 0.61]	0.007	71%	<0.001
>12 months	3	417/4073 (10.24%)	875/4029 (21.72%)	0.39 [0.24, 0.64]	<0.001	93%	<0.001
Cardiac death							
In-hospital	4	7/750 (0.93%)	26/598 (4.35%)	0.18 [0.08, 0.41]	0.96	0%	<0.001
1 month	2	7/573 (1.22%)	29/427 (6.79%)	0.15 [0.07, 0.32]	0.66	0%	<0.001
12 months	2	6/468 (1.28%)	23/479 (4.8%)	0.27 [0.11, 0.65]	0.74	0%	0.004
> 12 months	3	78/3581 (2.18%)	289/3200 (9.03%)	0.25 [0.19, 0.32]	0.44	0%	<0.001
Overall mortality							
In-hospital	6	69/4669 (1.48%)	96/2065 (4.65%)	0.27 [0.13, 0.58]	0.04	57%	<0.001
12 months	3	18/616 (2.92%)	101/632 (15.98%)	0.18 [0.11, 0.29]	0.88	0%	<0.001
> 12 months	7	209/5895 (3.55%)	706/5512 (12.81%)	0.25 [0.16, 0.38]	<0.001	82%	<0.001
MI reinfarction							
In-hospital	4	26/750 (3.47%)	24/598 (4.01%)	0.76 [0.43, 1.34]	0.62	0%	0.34
12 months	3	27/552 (4.89%)	47/558 (8.42%)	0.58 [0.36, 0.91]	0.48	0%	0.02
> 12 months	4	232/3661 (6.34%)	323/3614 (8.94%)	0.71 [0.60, 0.83]	0.45	0%	<0.001
Heart failure							
In-hospital	2	18/455 (3.96%)	36/297 (12.12%)	0.29 [0.17, 0.50]	0.40	0%	<0.001

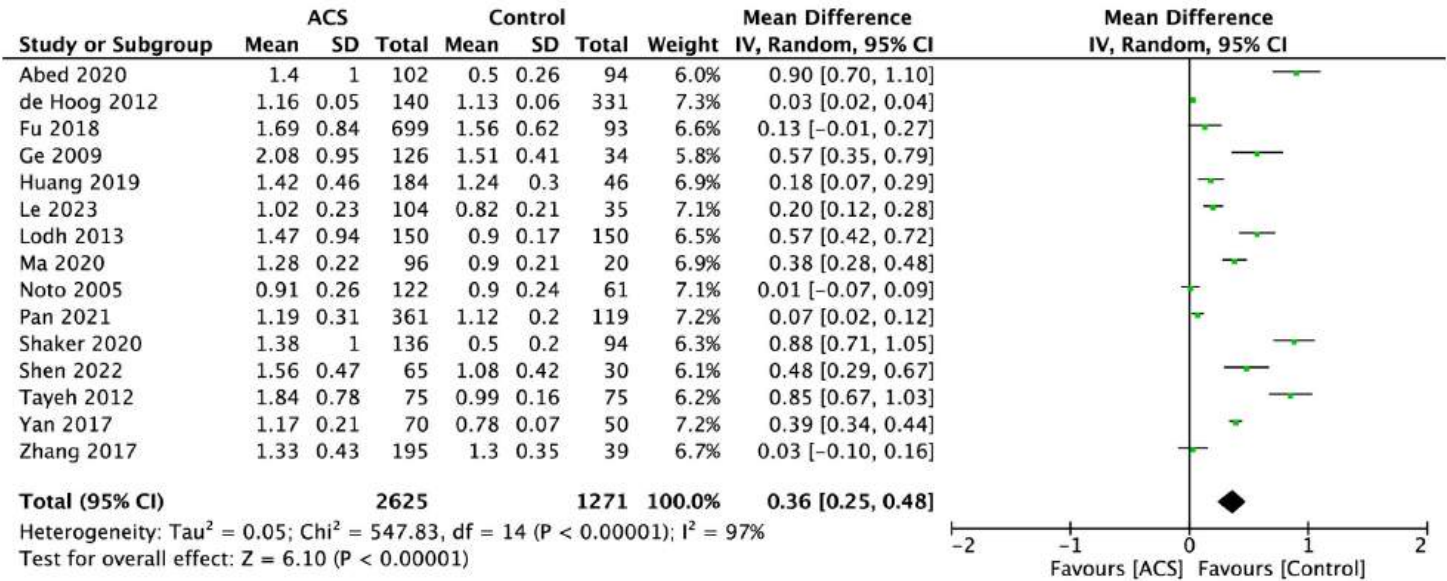
12 months	3	9/743 (1.21%)	60/764 (7.85%)	0.16 [0.08, 0.33]	0.62	0%	<0.001
> 12 months	3	69/4073 (6.34%)	313/4029 (7.77%)	0.22 [0.09, 0.50]	<0.001	86%	<0.001
Stroke							
In-hospital	3	3/493 (0.61%)	2/330 (0.61%)	0.85 [0.05, 14.35]	0.18	44%	0.91
12 months	2	5/504 (0.99%)	8/523 (1.53%)	0.65 [0.21, 1.97]	0.97	0%	0.45
> 12 months	2	58/3057 (1.89%)	106/3008 (3.52%)	0.54 [0.39, 0.74]	0.83	0%	<0.001
TVR							
> 12 months	3	180/1159 (15.53%)	203/1151 (17.64%)	0.66 [0.32, 1.38]	<0.001	75%	0.14

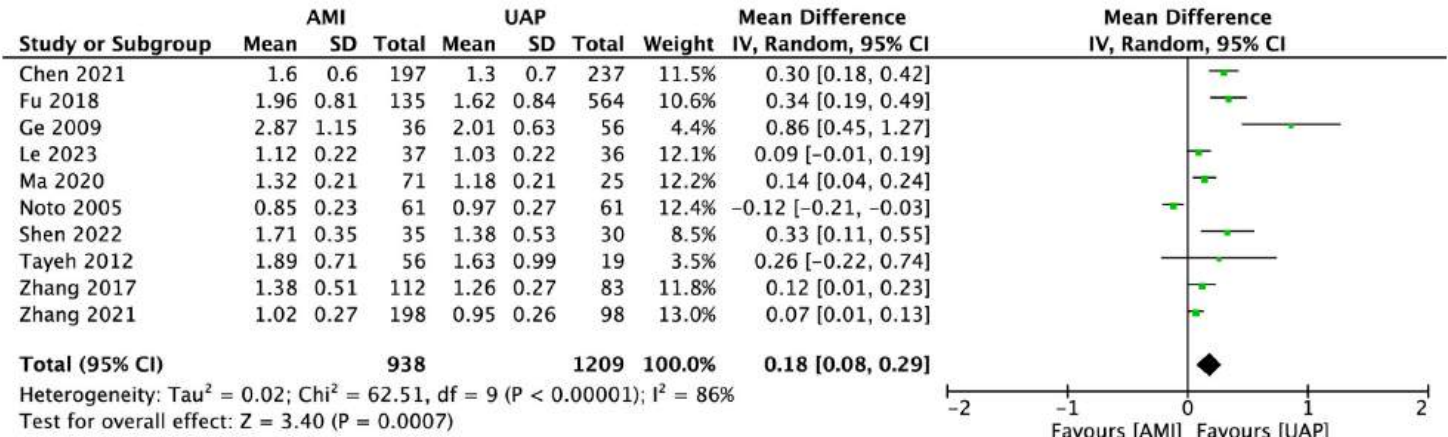


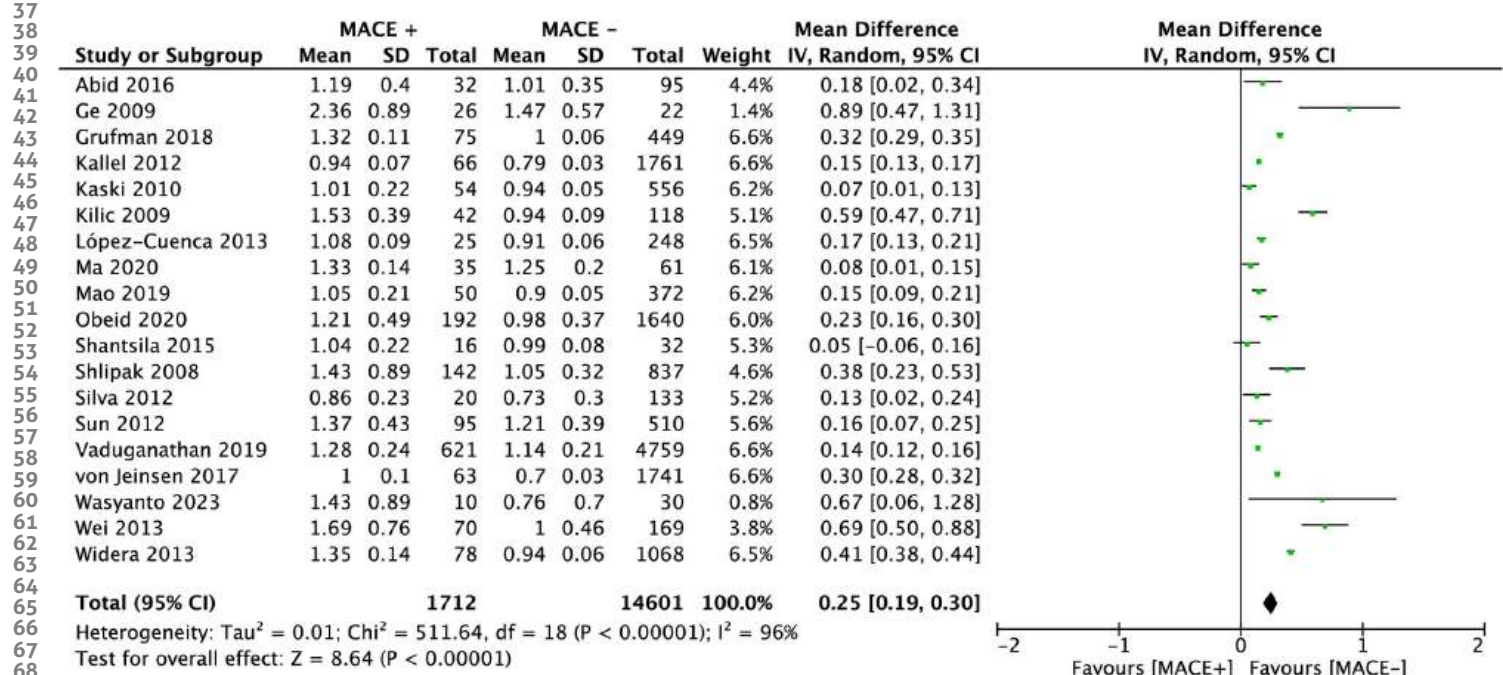
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100
101
102
103
104
105



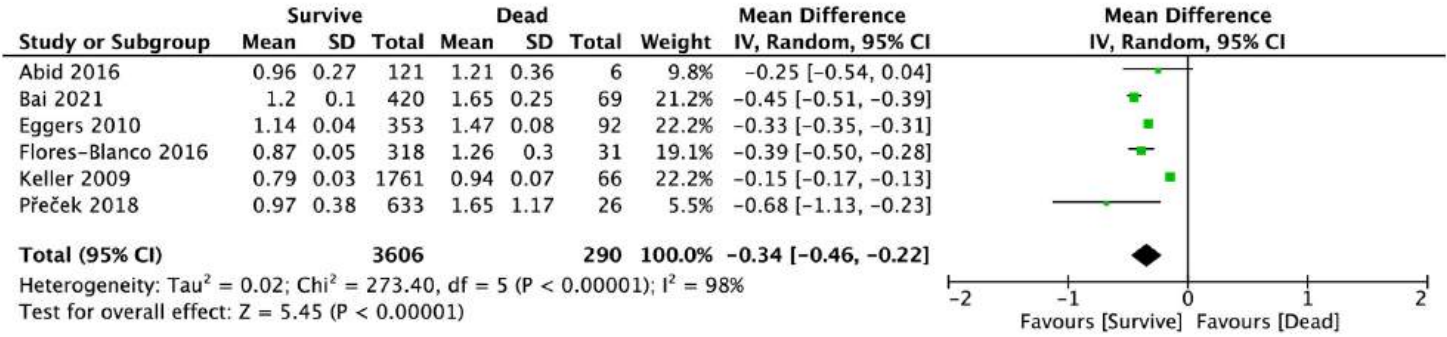
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100
101
102
103
104
105







1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100
101
102
103
104
105



Diagnostic and Prognostic Value of Cystatin C in Acute Coronary Syndrome:
An Up-to-date Meta-Analysis

Supplementary Digital File

CONTENT:

Table S1. PRISMA checklist.....2

Table S2. Major adverse cardiovascular event (MACE) definition across studies.....5

Table S3. Baseline characteristics of include.....7

Publications list included in meta-analysis.....15

Figure S1. Forest pot demonstrating cystatin C concentrations among AMI and Control groups. 20

Figure S2. Forest pot demonstrating cystatin C concentrations among STEMI and Control groups.
.....20

Figure S3. Forest pot demonstrating cystatin C concentrations among NSTEMI and Control
groups.....20

Figure S4. Forest pot demonstrating cystatin C concentrations among STEMI and NSTEMI groups.
.....20

Table S1. PRISMA checklist.

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	1
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	4
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	6-8
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	8
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	9, 10
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	9
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	9
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	9
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	9
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	10
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	10
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	11
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	11
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	11
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	11

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	11
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	11
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	11
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	11
	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	11
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	11
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	14-17
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	14-17
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	14-17
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	14-17
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	14-17
	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	14-17
Results of syntheses	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	14-17
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	14-17
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	14-17
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	14-17
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	14-17
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	17
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	17
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	17
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	9
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	9
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	9
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	24
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	24
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	24

Table S2. Major adverse cardiovascular event (MACE) definition across studies.

Study	MACE composition						Stroke	Ventricular arrhythmia	Bleeding
	Cardiovascular death	All cause mortality	Reinfarction	ACS requiring rehospitalization	Acute heart failure requiring rehospitalization	PCI or CABG			
Abid et al., 2016	x	x	x	x	x				
Akgul et al., 2013	x		x			x			
Correa et al., 2018	x		x				x		
Ge et al., 2009	x		x			x			
Grufman et al., 2018	x		x						
Ix et al., 2007	x		x				x		
Kallel et al., 2012	X	x	x				x	x	
Kaski et al., 2010		x	x						
Kilic et al., 2009	X		x						
López-Cuenca et al., 2013		x	x			x			x
Ma et al., 2020		x	x		X				
Mao et al., 2019	X		x		x	x	x		
Obeid et al., 2020	x		x			x			
Přeček et al.,		x	x				X		

[illegible]

Table S3. Baseline characteristics of include.

Study	Country	Study design	Study group	Population	Age	Male gender, no(%)	BMI	LVEF %	Comorbidities			NOS Score
									HTN	DM	DL	
Abed et al., 2020	Iraq	CCS	ACS	136	59.3 ± 13.1	92 (67.7)	27.2 ± 4.6	50.5 ± 10.7	74 (54.4)	60 (66.9)	NS	8
			Control	94	51.9 ± 12.1	83 (88.3)	26.8 ± 4.5	57.0 ± 6.9	NS	16 (16.8)	NS	
			LCysC	89	NS	48 (53.9)	NS	NS	56 (62.9)	38 (42.7)	NS	
Abid et al., 2016	Tunisia	PS	HCysC	47	NS	40 (81.6)	NS	NS	22 (46.8)	21 (44.7)	NS	8
			STEMI	84	59.2 ± 10.5	70 (83.3)	30.2 ± 5.7	48.1 ± 9.6	35 (41.6)	39 (46.4)	23 (27.3)	
			NSTEMI	43	56.2 ± 13.6	35 (81.4)	28.4 ± 9.6	54.5 ± 8.9	17 (39.5)	19 (44.1)	10 (23.2)	
Akgul et al., 2013	Turkey	PS	LCysC	316	52.3 ± 10.5	260 (82.3)	NS	NS	93 (29.4)	52 (16.4)	NS	8
			HCysC	159	62.8 ± 13.1	120 (75.5)	NS	NS	71 (44.7)	42 (26.4)	NS	
Bai et al., 2021	China	RS	Survival	420	63.2 ± 5.3	322 (77)	NS	NS	256 (61)	83 (20)	NS	7
			Death	69	69.5 ± 4.0	45 (65)	NS	NS	41 (59)	15 (22)	NS	
Budano et al., 2020	Italy	PS	LCysC	579	65 ± 11	428 (73.9)	26.6 ± 3.7	NS	436 (75.3)	46 (7.9)	364 (32.9)	8
			HCysC	134	71 ± 9	92 (68.7)	26.6 ± 4.1	NS	103 (85.1)	23 (17.2)	65 (48.5)	
Chen et al., 2019	China	RS	LCysC	192	55.3 ± 10.4	447 (85.3)	24.1 ± 2.9	NS	205 (39.1)	74 (14.1)	92 (17.6)	8
			HCysC	524	63.5 ± 10.5	160 (82.5)	23.5 ± 2.9	NS	99 (51.0)	24 (12.4)	30 (15.5)	
Chen et al., 2021	China	PS	AMI	197	65.3 ± 10	148 (75.1)	NS	NS	133 (67.7)	55 (27.8)	NS	8
			UAP	237	64.6 ± 10.8	164 (69.2)	NS	NS	142 (237)	55 (23.2)	NS	

Correa et al., 2018	USA	RCT	LCysC	2502	61.8 ± 3.2	1906 (76.2)	27.7 ± 1.4	NS	1740 (69.5)	872 (34.9)	1681 (67.2)	8
			HCysC	2463	67.8 ± 3.7	1775 (72.1)	28.1 ± 1.6	NS	1938 (78.7)	801 (32.5)	1574 (63.9)	
de Hoog et al., 2012	The Netherlands	PS	ACS	140	67.7±12.6	92 (65.7)	NS	NS	79 (58)	25 (18)	56 (41)	8
			Control	331	60.1±14.5	171 (51.7)	NS	NS	121 (37)	47 (14)	93 (28)	
Derzhko et al., 2009	Poland	PCS	STEMI	150	57.0±11.3	95 (63)	26.7 ± 4.0	52.1 ± 8.9	108 (72)	42 (28)	NS	7
			Control	42	58.6±7.5	27 (64)	25.5 ± 1.0	72.0 ± 4.6	0 (0.0)	0 (0.0)	NS	
Dong et al., 2023	China	PS	NSTEMI	212	64.2±14.3	133 (62.7)	25.4 ± 5.4	NS	105 (49.5)	40 (18.9)	NS	7
			Control	60	63.6±8.0	37 (61.7)	24.3 ± 2.8	NS	29 (48.3)	15 (25.0)	NS	
Eggers et al., 2010	Sweden	RS	Survive	353	63.5±4.5	225 (63.7)	NS	NS	129 (36.5)	53 (15.0)	128 (36.3)	7
			Dead	92	75.3±4.3	68 (73.9)	NS	NS	53 (57.6)	24 (26.1)	35 (38.0)	
Ferraro et al., 2009	Italy	PS	STEMI	90	62.8±12	71 (78.9)	NS	51.4± 4.6	59 (65.5)	12 (13.3)	30 (33.3)	8
			NSTEMI	42	64.3±15.5	27 (64.0)	NS	51.1± 5.1	21 (50.0)	9 (21.4)	15 (35.7)	
Flores-Blanco et al., 2016	Spain	PS	MACE (+)	31	80 ± 7	17 (55)	30 ± 7	52 ± 5	28 (90)	19 (61)	21 (68)	8
			MACE (-)	318	67 ± 11	227 (71)	29 ± 4	59.5 ± 3	249 (78)	148 (47)	198 (62)	
Fu et al., 2018	China	PS	AMI	135	82.7 ± 2.5	99 (73.3)	24.7 ± 3.2	50.2 ± 10.1	95 (70.4)	46 (34.1)	20 (14.8)	8
			UAP	564	82.0 ± 2.0	402 (71.3)	24.7 ± 3.4	56.7 ± 9.3	443 (78.5)	195 (34.6)	135 (23.9)	
García Acuña et al., 2009	Spain	PS	Control	93	81.6 ± 2.0	60 (64.5)	24.3 ± 3.8	60.3 ± 7.0	76 (81.7)	22 (23.7)	23 (24.7)	7
			LCysC	90	59.2 ± 12.3	75 (83.3)	NS	56	38 (42.2)	29 (32.2)	45 (50)	

			HCysC	113	72.5 ± 10.7	82 (72.5)	NS	51	79 (69.9)	43 (38.1)	59 (52.2)	
Ge et al., 2009	China	PS	AMI	36	62.2 ± 12.0	30 (83.3)	NS	NS	22 (61.1)	4 (11.1)	26 (72.2)	7
			UAP	56	60.7 ± 11.3	48 (85.7)	NS	NS	24 (42.9)	14 (25.0)	44 (78.6)	
			Control	34	59.3 ± 7.4	22 (64.7)	NS	NS	10 (29.4)	0 (0.0)	14 (41.2)	
												8
Grufman et al., 2018	Sweden	PS	MACE (+)	75	79.3 ± 3.3	52 (69)	26 (24-29)	NS	49 (65)	22 (29)	NS	
			MACE (-)	449	66 ± 4	331 (74)	27 (24-30)	NS	235 (52)	104 (23)	NS	
Huang et al., 2019	China	PS	ACS	184	72.7 ± 3.3	116 (63.0)	NS	NS	131 (71.2)	57 (31.0)	NS	7
			Control	46	72.8 ± 2.6	21 (45.7)	NS	NS	31 (67.4)	8 (17.4)	NS	
Ischimoto et al., 2009	Japan	PS	LCysC	38	61.9 ± 10.4	35 (92.1)	NS	53.3 ± 9.3	23 (60.5)	19 (50.0)	25 (65.8)	8
			HCysC	33	66.5 ± 12.6	27 (81.8)	NS	49.4 ± 11.7	16 (48.5)	14 (42.4)	21 (63.6)	
Ix et al., 2007	USA	PS	LCysC	487	63 ± 9.7	374 (76.8)	NS	NS	319 (65.5)	118 (24.2)	NS	7
			HCysC	503	70 ± 10.5	432 (85.9)	NS	NS	376 (74.8)	142 (28.2)	NS	
Jernberg et al., 2004	Sweden	PS	LCysC	365	61.3 ± 6.9	223 (45.8)	NS	NS	128 (35.1)	45 (12.3)	NS	7
			HCysC	361	75.5 ± 3.6	216 (42.9)	NS	NS	173 (47.9)	78 (21.6)	NS	
Kallel et al., 2012	France	RCT	MACE (+)	136	62.8 ± 10.5	97 (71.3)	27.8 ± 3.8	NS	105 (77)	43 (32)	NS	8
			MACE (-)	1537	61.2 ± 9.5	1214 (79.0)	27.7 ± 3.9	NS	1151 (75)	240 (16)	NS	
Kaski et al., 2010	Spain	PS	MACE (+)	54	67.2 ± 10.9	43 (79)	28.5 ± 4.2	54 ± 14	36 (68)	20 (38)	32 (60)	8
			MACE (-)	556	64.5 ± 11.3	406 (73)	27.6 ± 4.2	60 ± 12	331 (60)	159 (29)	300 (54)	
Keller et al., 2009	Germany	PS	Survive	66	64.7 ± 9.8	55 (83.3)	27.6 ± 3.9	NS	53 (80.3)	20 (30.3)	NS	8

			Dead	1761	60.6±9.8	1429 (81.2)	27.8 ± 4.0	NS	1326 (75.3)	337 (19.1)	NS	
Kilic et al., 2009	Turkey	PS	MACE (+)	42	61 ± 10	23 (54.8)	NS	34 ± 16	34 (81.0)	23 (54.8)	23 (54.8)	7
			MACE (-)	118	59 ± 10	89 (75.4)	NS	42 ± 17	61 (68.5)	31 (26.3)	57 (48.3)	
			AMI	37	67.6 ± 7.7	22 (59.5)	23.6 ± 2.3	NS	20 (54.1)	18 (48.6)	NS	
Le et al., 2023	China	PS	UAP	36	66.0 ± 7.8	21 (58.3)	23.0 ± 2.4	NS	18 (50.0)	17 (47.2)	NS	8
			Control	31	66.9 ± 8.0	18 (58.1)	24 ± 2	NS	9 (25.7)	9 (25.7)	NS	
			ACS	150	54.9 ± 10.8	NS	30.4 ± 6.0	59 ± 10	NS	NS	NS	
Lodh et al., 2013	India	PS	Control	150	56.2 ± 10.8	NS	28.7 ± 3.7	66 ± 8	NS	NS	NS	7
			LCysC	4184	60.7 ± 11.7	3385 (80.9)	NS	51.6 ± 9.7	NS	NS	NS	
			HCysC	1722	65.8 ± 12.2	1354 (78.6)	NS	49.3 ± 10.3	NS	NS	NS	
López- Cuenca et al., 2013	Spain	PS	MACE (+)	25	76 ± 9	16 (64.0)	30 ± 4	54 ± 6	21 (84)	15 (60)	15 (60)	8
			MACE (-)	248	67 ± 12	170 (72.2)	29 ± 4	59.3 ± 3.3	192 (77)	113 (46)	136 (55)	
			STEMI	48	69.3 ± 9.5	24 (50.0)	24.3 ± 0.2	NS	25 (52.1)	11 (22.9)	NS	
Ma et al., 2020	China	PS	NSTEMI	23	70.9 ± 11.2	12 (52.2)	22.5 ± 8.6	NS	13 (56.5)	5 (21.7)	NS	8
			UAP	25	71.4 ± 10.8	12 (48.0)	25.6 ± 12.3	NS	14 (56.0)	5 (20.0)	NS	
			Control	20	69.5 ± 10.2	11 (55.0)	23.2 ± 0.9	NS	12 (60.0)	4 (20.0)	NS	
Mao et al., 2019	China	PS	LCysC	211	57.5 ± 10.1	142 (67.3)	24.4 ± 3.3	NS	70 (33.2)	56 (26.5)	NS	8
			HCysC	211	63.6 ± 9.1	141 (66.8)	24.1 ±	NS	62 (29.4)	76 (36.0)	NS	

			LCysC	89	56.0±13.6	50 (56.2)	27.6 ± 4.2	52.1 ± 11.3	NS	NS	NS	NS	
			HCysC	47	60.3±11.9	42 (91.3)	26.5 ± 4.2	51.7 ± 7.4	NS	NS	NS	NS	
Shalia et al., 2012	India	PS	AMI Control	48 31	50.7±10.9 47.6±7.57	35 (72.9) 14 (45.2)	NS NS	NS NS	10 (20.4) 0 (0.0)	11 (22.4) 0 (0.0)	NS NS	NS NS	
Shantsila et al., 2015	United Kingdom	PS	STEMI Control	48 37	58 ± 12 60 ± 14	41 (85.4) 31 (83.8)	30 ± 6 27 ± 4	54 ± 14 NS	23 (47.9) 5 (13.5)	16 (33.3) 0 (0.0)	NS NS	NS NS	7
Shen et al., 2018	China	RS	LCysC	226	52.6±9.7	186 (82.3)	24.2 ± 2.9	53.8 ± 4.3	76 (33.6)	33 (14.6)	46 (20.4)	31 (14.0)	8
			HCysC	221	63.6±10.2	186 (84.2)	23.5 ± 2.8	51.3 ± 4.8	108 (48.9)	27 (12.2)			
Shen et al., 2022	China	PS	AMI UAP	35 30	63.3 ± 7.8 63.2 ± 7.4	29 (82.9) 19 (63.3)	NS NS	NS NS	24 (68.6) 17 (56.7)	NS NS	NS NS	NS NS	8
			Control	30	64.1 ± 7.8	12 (40.0)	NS	NS	6 (20.0)	NS	NS	NS	
Shlipak et al., 2008	USA	PS	MACE (+) MACE (-)	142 837	71.0±12.0 66.1±10.7	121 (85.2) 677 (80.9)	NS NS	NS NS	112 (79.4) 577 (69.1)	57 (40.1) 202 (24.2)	NS NS	NS NS	7
Silva et al., 2012	Portugal	PS	MACE (+) MACE (-)	20 133	NS NS	NS NS	NS NS	41 ± 10 53 ± 11	NS NS	NS NS	NS NS	NS NS	7
Sun et al., 2012	China	PS	MACE (+)	95	62.5±10.5	57 (60.0)	NS	57.5± 12.1	43 (45.3)	26 (27.4)	NS	NS	
			MACE (-)	510	59.9±10.6	347 (68.0)	NS	61.6± 7.0	256 (50.2)	118 (23.1)	NS	NS	7
			LCysC	293	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	
			HCysC	312	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	
Taglieri et al., 2010	Spain	PS	LCysC	257	60.3±4.7	204 (79.4)	NS	60.4± 4.2	141 (54.9)	66 (25.7)	143 (55.6)	152 (56.7)	8
			HCysC	268	68.4±3.2	186 (69.4)	NS	59.9± 3.8	176 (65.7)	94 (35.1)			
Taveh et al., 2012	Egypt	PS	STEMI NSTEMI UAP	19 12 19	NS NS NS	NS NS NS	NS NS NS	NS NS NS	NS NS NS	NS NS NS	NS NS NS	NS NS NS	7

		ACS	75	50.3±8.1	39 (52)	25.1±3.8	NS	34 (45.3)	28 (37.3)	51 (68)	
		Control	75	49.09±8.1	40 (53.3)	25.9±2.6	NS	33 (44.0)	30 (40.0)	26 (34.7)	
Vaduganathan et al., 2019	USA	MACE (+)	621	63.8 ± 9.8	392 (63.1)	29.7 ± 6.1	NS	572 (92.1)	NS	NS	9
		MACE (-)	4759	60.5 ± 9.9	3259 (68.5)	29.4 ± 5.5	NS	3897 (81.9)	NS	NS	
von Jeinsen et al., 2017	Germany	MACE (+)	63	72 ± 10	47 (75)	NS	NS	57 (90)	27 (43)	42 (67)	8
		MACE (-)	1741	61 ± 13	1150 (66)	NS	NS	1273 (73)	314 (18)	1278 (73)	
Wasyanto et al., 2023	Indonesia	MACE (+)	10	59.4 ± 8.9	9 (90.0)	26.2 ± 3.7	37.4 ± 12.2	3 (30.0)	3 (30.0)	3 (30.0)	8
		MACE (-)	30	54.8 ± 8.2	28 (93.3)	26.2 ± 3.3	45.1 ± 8.5	18 (60.0)	10 (33.3)	8 (26.7)	
Wei et al., 2013	China	MACE (+)	70	61.8 ± 11.8	50 (71)	NS	59.1 ± 8.1	31 (44)	16 (23)	NS	8
		MACE (-)	169	59.2 ± 10.9	143 (85)	NS	57.5 ± 7.9	82 (49)	42 (25)	NS	
Widera et al., 2013	Germany	MACE (+)	78	68.5 ± 4.0	810 (71)	NS	NS	NS	NS	NS	7
		MACE (-)	1068	74 ± 3	52 (67)	NS	NS	NS	NS	NS	
Windhausen et al., 2009	the Netherlands	LCysC	378	57 ± 10	290 (76.7)	NS	NS	136 (36)	50 (13)	133 (35)	8
		HCysC	385	67 ± 9	272 (70.6)	NS	NS	188 (49)	66 (17)	149 (39)	
Yan et al., 2017	China	AMI	30	58.2 ± 9.5	25 (83.3)	NS	NS	NS	5 (18.1)	NS	8
		UAP	40	56.3 ± 8.6	28 (69.1)	NS	NS	NS	6 (15.6)	NS	
		Control	50	55.1 ± 11.8	39 (50.0)	NS	NS	NS	6 (12.0)	NS	
Zhang et al., 2017	China	STEMI	77	59.2 ± 11.8	165 (84.4)	NS	NS	42 (54.6)	20 (26.0)	NS	7
		NSTEMI	35	67.1 ±	29 (82.9)	NS	NS	25 (71.4)	14 (40.0)	NS	

Publications list included in meta-analysis

S1. Abed DA, Jasim R, Al-Hindy HAA, Obaid AW. Cystatin-C in patients with acute coronary syndrome: Correlation with ventricular dysfunction, and affected coronary vessels. *J Contemp Med Sci.* 2020; 6(1):26-31. Doi: 10.22317/jcms.02202006.

S2. Abid L, Charfeddine S, Kammoun S, Turki M, Ayedi F. Cystatin C: A prognostic marker after myocardial infarction in patients without chronic kidney disease. *J Saudi Heart Assoc.* 2016; 28(3):144-51. doi: 10.1016/j.jsha.2015.10.001.

S3. Akgul O, Uyarel H, Ergelen M, et al. Predictive value of elevated cystatin C in patients undergoing primary angioplasty for ST-elevation myocardial infarction. *J Crit Care.* 2013; 28(5):882.e13-20. doi: 10.1016/j.jcrc.2013.03.004.

S4. Bai Z, Ma Y, Shi Z, Li T, Hu S, Shi B. Nomogram for the Prediction of Intrahospital Mortality Risk of Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Complicated with Hyperuricemia: A Multicenter Retrospective Study. *Ther Clin Risk Manag.* 2021 Aug 21;17:863-75. doi: 10.2147/TCRM.S320533.

S5. Budano C, Andreis A, De Filippo O, et al. A single cystatin C determination before coronary angiography can predict short and long-term adverse events. *Int J Cardiol.* 2020; 300:73-79. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.09.069.

S6. Chen Y, Fan Y, Men M, Shen G, Ma A. High cystatin C levels predict long-term mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing late percutaneous coronary intervention: A retrospective study. *Clin Cardiol.* 2019; 42(5):572-8. doi: 10.1002/clc.23179.

S7. Chen Z, Zhang J, Feng J, Zhou G, Jin X, Pan J. Higher serum level of Cystatin C: An additional risk factor of CAD. *Medicine (Baltimore).* 2021; 100(2):e24269. doi: 10.1097/MD.00000000000024269.

S8. Correa S, Morrow DA, Braunwald E, et al. Cystatin C for Risk Stratification in Patients After an Acute Coronary Syndrome. *J Am Heart Assoc.* 2018; 7(20):e009077. doi: 10.1161/JAHA.118.009077.

S9. de Hoog VC, Timmers L, Schoneveld AH, et al. Serum extracellular vesicle protein levels are associated with acute coronary syndrome. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2013; 2(1):53-60. doi: 10.1177/2048872612471212.

S10. Derzhko R, Plaksej R, Przewlocka-Kosmala M, Kosmala W. Prediction of left ventricular dysfunction progression in patients with a first ST-elevation myocardial infarction--contribution of cystatin C assessment. *Coron Artery Dis.* 2009; 20(7):453-61. doi: 10.1097/MCA.0b013e32832fe5ec.

S11. Dong H, Xiao D, Tang Y. Serum cystatin C predicts the risk of non-ST-elevation acute coronary syndrome. *J Cardiothorac Surg.* 2023; 18(1):351. doi: 10.1186/s13019-023-02465-1.

S12. Eggers KM, Kempf T, Venge P, Wallentin L, Wollert KC, Lindahl B. Improving long-term risk prediction in patients with acute chest pain: The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) risk score is enhanced by selected nonnecrosis biomarkers. *Am Heart J.* 2010; 160(1):88-94. doi: 10.1016/j.ahj.2010.05.002.

S13. Ferraro S, Lupi A, Marano G, et al. Different patterns of NT-proBNP secretion in acute coronary syndromes. *Clin Chim Acta.* 2009; 402(1-2):176-81. doi: 10.1016/j.cca.2009.01.005.

S14. Flores-Blanco PJ, López-Cuenca Á, Januzzi JL, et al. Comparison of Risk Prediction With the CKD-EPI and MDRD Equations in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. *Clin Cardiol.* 2016; 39(9):507-15. doi: 10.1002/clc.22556.

S15. Fu Z, Yang X, Shen M, et al. Prognostic ability of cystatin C and homocysteine plasma levels for long-term outcomes in very old acute myocardial infarction patients. *Clin Interv Aging.* 2018; 13:1201-1209. doi: 10.2147/CIA.S151211.

S16. García Acuña JM, González-Babarro E, Grigorian Shamagian L, et al. Cystatin C Provides More information Than Other Renal Function Parameters for Stratifying Risk in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Rev Esp Cardiol.* 2009; 62(5):510-9. doi: 10.1016/s1885-5857(09)71833-x.

S17. Ge C, Ren F, Lu S, Ji F, Chen X, Wu X. Clinical Prognostic Significance of Plasma Cystatin C Levels among Patients With Acute Coronary Syndrome. *Clin Cardiol.* 2009; 32(11):644-8. doi: 10.1002/clc.20672.

S18. Grufman H, Yndigegn T, Gonçalves I, Nilsson J, Schiopu A. Elevated IL-27 in patients with acute coronary syndrome is associated with adverse ventricular remodeling and increased risk of recurrent myocardial infarction and cardiovascular death. *Cytokine.* 2019; 122:154208. doi: 10.1016/j.cyto.2017.11.002.

S19. Huang Q, Shen W, Li J, et al. Association of serum cystatin C levels with acute coronary syndrome in patients of advanced age. *J Int Med Res.* 2019; 47(5):1987-97. doi: 10.1177/0300060519833576.

S20. Ichimoto E, Jo K, Kobayashi Y, et al. Prognostic Significance of Cystatin C in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circ J.* 2009; 73(9):1669-73. doi: 10.1253/circj.cj-08-0943.

S21. Ix JH, Shlipak MG, Chertow GM, Whooley MA. Association of Cystatin C With Mortality, Cardiovascular Events, and Incident Heart Failure Among Persons With Coronary Heart Disease: Data From the Heart and Soul Study. *Circulation.* 2007; 115(2):173-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.644286.

S22. Jernberg T, Lindahl B, James S, Larsson A, Hansson LO, Wallentin L. Cystatin C A Novel Predictor of Outcome in Suspected or Confirmed Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome. *Circulation.* 2004; 110(16):2342-8. doi: 10.1161/01.CIR.0000145166.44942.E0.

S23. Kallel C, Cohen W, Saut N, et al. Association of soluble endothelial protein C receptor plasma levels and PROCR rs867186 with cardiovascular risk factors and cardiovascular events in coronary artery disease patients: The Athero Gene Study. *BMC Med Genet.* 2012; 13:103. doi: 10.1186/1471-2350-13-103.

S24. Kaski JC, Fernández-Bergés DJ, Consuegra-Sánchez L, et al. A comparative study of biomarkers for risk prediction in acute coronary syndrome—Results of the SIESTA (Systemic Inflammation Evaluation in non-ST-elevation Acute coronary syndrome) study. *Atherosclerosis.* 2010; 212(2):636-43. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.06.026.

S25. Keller T, Messow CM, Lubos E, et al. Cystatin C and cardiovascular mortality in patients with coronary artery disease and normal or mildly reduced kidney function: results from the AtheroGene study. *Eur Heart J.* 2009; 30(3):314-20. doi: 10.1093/eurheartj/ehn598.

S26. Kilic T, Oner G, Ural E, et al. Comparison of the long-term prognostic value of Cystatin C to other indicators of renal function, markers of inflammation and systolic

dysfunction among patients with acute coronary syndrome. *Atherosclerosis*. 2009; 207(2):552-8. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.05.015.

S27. Le QF, Liu J, Chen L. The value of serum lipoprotein-associated phospholipase A2, ischemia-modified albumin, and cystatin C in predicting coronary heart disease risk: a single center retrospective cohort study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2023; 27(21):10730-5. doi: 10.26355/eurrev_202311_34353.

S28. Lodh M, Parida A, Sanyal J, Ganguly A. CYSTATIN C IN ACUTE CORONARY SYNDROME. *EJIFCC*. 2013; 24(2): 61–7.

S29. Lou B, Luo Y, Zhang H, et al. Association between Cystatin C and Cardiac Function in Acute Myocardial Infarction Patients: A Real-World Analysis. *Dis Markers*. 2022; 2022:7267937. doi: 10.1155/2022/7267937.

S30. López-Cuenca Á, Manzano-Fernández S, Marín F, et al. Beta-Trace Protein and Cystatin C as Predictors of Major Bleeding in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. *Circ J*. 2013;7 7(8):2088-96. doi: 10.1253/circj.cj-13-0106.

S31. Ma L, Dai W, Lin Y, et al. Leukocyte Rho kinase activity and serum cystatin C affect cardiovascular events in acute coronary Syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99(28):e20060. doi: 10.1097/MD.00000000000020060.

S32. Mao Q, Zhao N, Wang Y, et al. Association of Cystatin C with Metabolic Syndrome and Its Prognostic Performance in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome with Preserved Renal Function. *Biomed Res Int*. 2019; 2019:8541402. doi: 10.1155/2019/8541402.

S33. Noto D, Cefalu' AB, Barbagallo CM, et al. Cystatin C levels are decreased in acute myocardial infarction Effect of cystatin C G73A gene polymorphism on plasma levels. *Int J Cardiol*. 2005; 101(2):213-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2004.03.018.

S34. Obeid S, Yousif N, Davies A, et al. Prognostic role of plasma galectin-3 levels in acute coronary syndrome. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2020; 9(8):869-78. doi: 10.1177/2048872620974612.

S35. Pan J, Sun X, Zhang P, Chen H, Lin J. Relationship between serum cystatin-c and coronary lesion severity in coronary artery disease patients with a normal glomerular filtration rate. *J Int Med Res*. 2021; 49(1):300060520985639. doi: 10.1177/0300060520985639.

S36. Přeček J, Hutýra M, Sněhota M, et al. Prognostic value of cystatin C in relation to other markers of renal function in early prediction of hospital mortality and major cardiac adverse events in patients with ST elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention. *cor et vasa* 2018; 60:e352–e60. Doi: 10.1016/j.crvasa.2017.11.005.

S37. Rathnayake N, Buhlin K, Kjellström B, et al. Saliva and plasma levels of cardiac related biomarkers in post myocardial infarction patients. *J Clin Periodontol*. 2017; 44(7):692-9. doi: 10.1111/jcpe.12740.

S38. Ristiniemi N, Lund J, Tertti R, et al. Cystatin C as a predictor of all-cause mortality and myocardial infarction in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Clin Biochem*. 2012; 45(7-8):535-40. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2012.02.012.

S39. Sai E, Shimada K, Miyauchi K, et al. Increased cystatin C levels as a risk factor of cardiovascular events in patients with preserved estimated glomerular filtration rate after elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents. *Heart Vessels*. 2016; 31(5):694-701. doi: 10.1007/s00380-015-0674-0.

S40. Saito T, Arashi H, Yamaguchi J, Mori F, Ogawa H, Hagiwara N. Elevated Cystatin-C Levels Are Associated with Increased Mortality in Acute Coronary Syndrome Patients: An HIJ-PROPER Sub-Analysis. *Cardiorenal Med.* 2022; 12(1):20-8. doi: 10.1159/000522412.

S41. Shaker AK, Al-Saad R, Jasim R, Al-Hindy HAAM. Biochemical Significance of Cystatin-C and High- Sensitive CRP in Patients with Acute Coronary Syndrome; any Clinical Correlation with Diagnosis and Ejection Fraction. *Sys Rev Pharm* 2020; 11(3): 301-8. Doi: 10.5530/srp.2020.3.35.

S42. Shalia KK, Mashru MR, Shah VK, Soneji SL, Payannavar S. Levels of cathepsins in acute myocardial infarction. *Indian Heart J.* 2012; 64(3):290-4. doi: 10.1016/S0019-4832(12)60089-3.

S43. Shantsila E, Tapp LD, Lip GY. Free Light Chains in patients with acute coronary syndromes: Relationships to inflammation and renal function. *Int J Cardiol.* 2015; 185:322-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.03.105.

S44. Shen G, Zhu H, Ding H, et al. Increased Cystatin C Level in ST-Elevation Myocardial Infarction Predisposes the Prognosis of Angioplasty. *Am J Med Sci.* 2018; 355(6):530-6. doi: 10.1016/j.amjms.2018.03.003.

S45. Shen C, Wang J, Tu S. Effects of Serum LDL-C, CysC, and D-D in Patients with Coronary Atherosclerotic Heart Disease. *Comput Intell Neurosci.* 2022; 2022:5771960. doi: 10.1155/2022/5771960.

S46. Shlipak MG, Ix JH, Bibbins-Domingo K, Lin F, Whooley MA. Biomarkers to Predict Recurrent Cardiovascular Disease: the Heart and Soul Study. *Am J Med.* 2008 Jan;121(1):50-7. doi: 10.1016/j.amjmed.2007.06.030.

S47. Silva D, Cortez-Dias N, Jorge C, et al. Cystatin C as Prognostic Biomarker in ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol.* 2012; 109(10):1431-8. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.01.356.

S48. Sun TW, Xu QY, Yao HM, et al. The predictive value of plasma cystatin C for acute coronary syndrome treated with percutaneous coronary intervention. *Heart Lung.* 2012; 41(5):456-62. doi: 10.1016/j.hrtlng.2012.04.007.

S49. Taglieri N, Fernandez-Berges DJ, Koenig W, et al. Plasma cystatin C for prediction of 1-year cardiac events in Mediterranean patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Atherosclerosis.* 2010; 209(1):300-5. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.09.022.

S50. Tayeh O, Rizk A, Mowafy A, Salah S, Gabr K. Cystatin-C as a predictor for major adverse cardiac events in patients with acute coronary syndrome . *Egypt Heart J* 2012; 64:87-95. Doi: 10.1016/j.ehj.2012.03.002

S51. Vaduganathan M, White WB, Charytan DM, et al. Relation of Serum and Urine Renal Biomarkers to Cardiovascular Risk in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Recent Acute Coronary Syndromes (From the EXAMINE Trial). *Am J Cardiol.* 2019; 123(3):382-91. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.10.035.

S52. von Jeinsen B, Kraus D, Palapies L, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and cystatin C compared to the estimated glomerular filtration rate to predict risk in patients with suspected acute myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2017; 245:6-12. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.07.086.

S53. Wasyanto T, Yasa A, Yudhistira Y. Cystatin C as a Predictor of Major Adverse Cardiovascular Event in Patients with Acute Myocardial Infarction Without

Cardiogenic Shock and Renal Impairment After Coronary Intervention. *Int J Gen Med.* 2023; 16:2219-27. doi: 10.2147/IJGM.S415595.

S54. Wei S, Mao L, Liu B, Zhong L. Serum biomarkers and the prognosis of AMI patients. *Herz.* 2014; 39(3):384-9. doi: 10.1007/s00059-013-3828-9.

S55. Widera C, Pencina MJ, Bobadilla M, et al. Incremental Prognostic Value of Biomarkers beyond the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) Score and High-Sensitivity Cardiac Troponin T in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome. *Clin Chem.* 2013; 59(10):1497-505. doi: 10.1373/clinchem.2013.206185.

S56. Windhausen F, Hirsch A, Fischer J, et al. Cystatin C for Enhancement of Risk Stratification in Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome Patients with an Increased Troponin T. *Clin Chem.* 2009; 55(6):1118-25. doi: 10.1373/clinchem.2008.119669.

S57. Yan L, Ding S, Gu B, Ma P. Clinical application of simultaneous detection of cystatin C, cathepsin S, and IL-1 in classification of coronary artery disease. *J Biomed Res.* 2017; 31(4):315-20. doi: 10.7555/JBR.31.20150152.

S58. Zhang J, Wu X, Gao P, Yan P. Correlations of serum cystatin C and glomerular filtration rate with vascular lesions and severity in acute coronary syndrome. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017; 17(1):47. doi: 10.1186/s12872-017-0483-8.

S59. Zhang L, Hailati J, Ma X, et al. Analysis of risk factors for different subtypes of acute coronary syndrome. *J Int Med Res.* 2021; 49(5):3000605211008326. doi: 10.1177/03000605211008326.

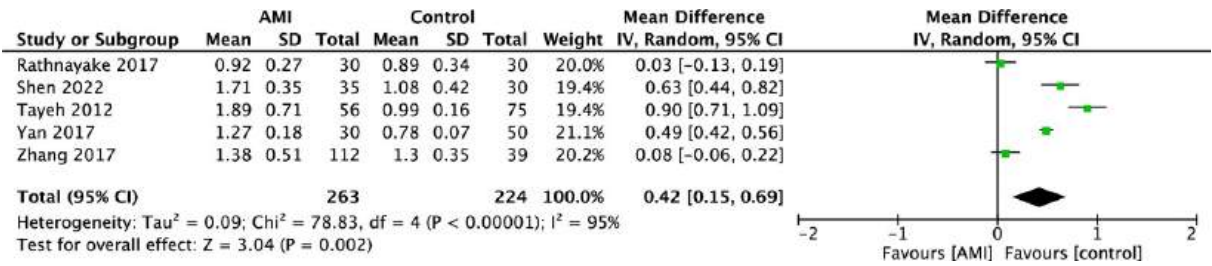


Figure S1. Forest pot demonstrating cystatin C concentrations among AMI and Control groups.

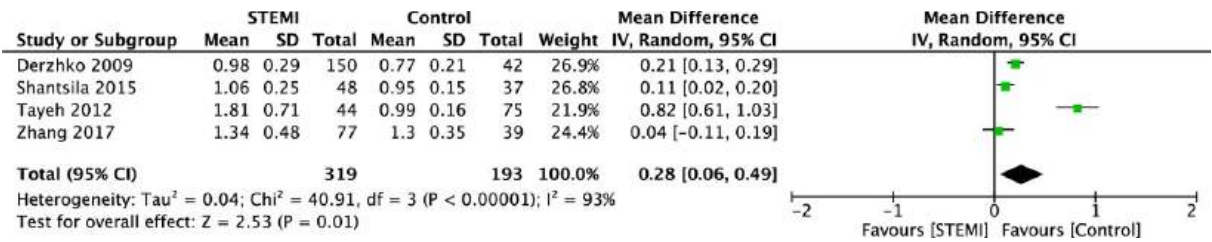


Figure S2. Forest pot demonstrating cystatin C concentrations among STEMI and Control groups.

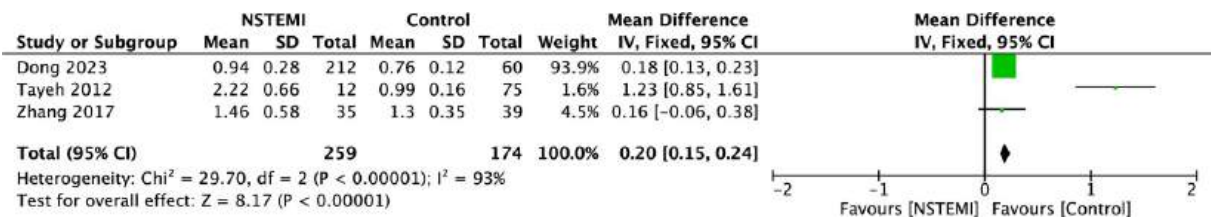


Figure S3. Forest pot demonstrating cystatin C concentrations among NSTEMI and Control groups.

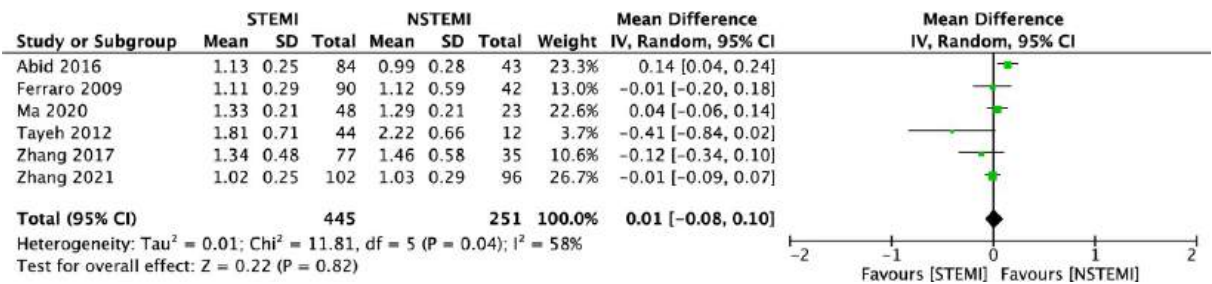


Figure S4. Forest pot demonstrating cystatin C concentrations among STEMI and NSTEMI groups.



Article

A Systematic Review and Meta-Analysis of the Diagnostic Value of Galectin-3 in Acute Coronary Syndrome

Michał Pruc^{1,2}, Zuzanna Gaca¹, Damian Swieczkowski^{1,3}, Jacek Kubica⁴, Sagar Galwankar⁵, Anna Salak⁶ and Łukasz Szarpak^{1,7,*}

¹ Department of Clinical Research and Development, LUX MED Group, 02-678 Warsaw, Poland; m.pruc@ptmk.org (M.P.); zuzanna.k.gaca@gmail.com (Z.G.)

² Department of Public Health, International European University, 03187 Kyiv, Ukraine

³ Department of Toxicology, Faculty of Pharmacy, Medical University of Gdańsk, 80-416 Gdańsk, Poland

⁴ Department of Cardiology and Internal Medicine, Nicolaus Copernicus University in Toruń, Collegium Medicum in Bydgoszcz, 85-094 Bydgoszcz, Poland; jwkubica@gmail.com

⁵ Department of Emergency, Florida State University College of Medicine, Emergency Medicine Residency Program, Sarasota Memorial Hospital, Sarasota, FL 32306, USA; gcsagar@yahoo.com

⁶ Institute of Outcomes Research, Maria Skłodowska-Curie Medical Academy, 00-136 Warsaw, Poland

⁷ Henry JN Taub Department of Emergency Medicine, Baylor College of Medicine, Houston, TX 77030, USA

* Correspondence: lukasz.szarpak@luxmed.pl; Tel.: +48-500-186-225

Abstract: Background/Objectives: We investigated the potential diagnostic role of galectin-3 (Gal-3) in patients presenting with suspected acute coronary syndromes (ACS). **Methods:** We searched PubMed Central, Scopus, EMBASE, and the Cochrane Library from inception until 20 June 2024. We measured effect sizes using odds ratios (OR) with 95% CIs for dichotomous data and mean differences (MD) with CIs for continuous data. Random synthesis analysis was performed if I² was less than 50% or Q test *p* values were less than 0.05. Otherwise, a fixed pooled meta-analysis was performed. **Results:** The meta-analysis includes 15 eligible studies. Gal-3 levels were substantially higher in the ACS group (12.84 ± 8.48 ng/mL) compared to the control group (7.23 ± 6.05 ng/mL; MD = 3.89; 95% CI: 2.83 to 4.95; *p* < 0.001). Gal-3 levels in acute myocardial infarction (AMI) and control groups differed (10.09 ± 8.16 vs. 4.64 ± 3.07 ng/mL, MD = 4.30; 95% CI: 0.41 to 8.18; *p* < 0.001). Statistical analysis revealed significant differences in Gal-3 levels between ST-elevated myocardial infarction (STEMI) and control groups (10.62 ± 7.34 vs. 5.54 ± 2.96 ng/mL; MD = 5.54; 95% CI: 3.12 to 7.97; *p* < 0.001). No significant differences were found between the non-ST-elevated myocardial infarction (NSTEMI) vs. control groups or patients with STEMI vs. patients with NSTEMI. **Conclusions:** Gal-3 may be beneficial for detecting acute coronary syndromes but not NSTEMI or differentiating between ACS types. This meta-analysis is promising, but further research is needed to prove Gal-3's potential diagnostic value, exact cut-offs, and advantages over cardiospecific troponins. Gal-3 may be a useful diagnostic biomarker; however, more clinical trials are needed to prove its utility.



Citation: Pruc, M.; Gaca, Z.; Swieczkowski, D.; Kubica, J.; Galwankar, S.; Salak, A.; Szarpak, L. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Diagnostic Value of Galectin-3 in Acute Coronary Syndrome. *J. Clin. Med.* **2024**, *13*, 4504. <https://doi.org/10.3390/jcm13154504>

Academic Editor: Gjini Ndrepepa

Received: 2 July 2024

Revised: 29 July 2024

Accepted: 29 July 2024

Published: 1 August 2024

Keywords: galectin-3; inflammation; biomarker; diagnosis; acute coronary syndrome



Copyright: © 2024 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Despite advances in diagnostics and therapeutic procedures in invasive cardiology, acute coronary syndrome (ACS) remains a significant clinical problem associated with a risk of premature death. A remarkable 50% reduction in age-standardised mortality rates has been observed over the past 20 years in developed countries. However, this positive trend is not mirrored in developing countries, where limited access to modern therapeutic methods impedes improvements in patient results [1].

To improve patient outcomes, there is a need for the development of new diagnostic models to identify patients at risk of ACS within the general population. Furthermore, it is crucial to identify patients at risk of adverse outcomes, such as rehospitalization or

cardiovascular death after ACS [2]. Current risk assessment tools, such as the GRACE score, are based on multifactorial risk estimation and require detailed history taking, laboratory tests, or other medical procedures [3,4], which are costly and time-consuming. As a result, there is growing interest in biomarkers, especially metabolomics, that can facilitate accelerated diagnosis, identification of high-risk patients, and prognosis [5].

There are many diagnostic and prognostic biomarkers with potential use in cardiovascular diseases. A significant group of these are based on inflammatory markers, e.g., the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and the platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) [6–8]. Inflammatory markers are sometimes combined with other markers with a well-known role in the pathogenesis of atherosclerosis, as seen with the monocyte-to-HDL ratio [9]. Another extensively studied group of biomarkers are microRNAs (miRNAs). Zhang et al. demonstrated that increased expression of miR-361-5p is observed among patients with ACS, suggesting it as a new potential diagnostic parameter [10].

Galectin-3 (Gal-3) has recently emerged as a biomarker of significant interest, prompting renewed research and investigation of its potential applications. Gal-3 belongs to the β -galactosidase-binding lectins and is located mainly in the cytoplasm, although it can also be found in other cellular organelles, such as the nucleus. Produced mainly by cells of the immune system, Gal-3 is a pro-inflammatory factor involved in the process of apoptosis and activation of cytokine pathways [11]. In the context of cardiac remodeling, Gal-3 plays a significant role in the process of fibrosis, especially following acute inflammation [12]. Regardless of the effect of Gal-3 on cardiac fibrosis, Gal-3 contributes to pro-inflammatory damage to the vascular endothelium, triggering a cascade of inflammatory reactions. It also contributes to thrombus formation and the destabilization of the atherosclerotic plaque. All these processes are fundamental to the pathophysiology of atherosclerosis, ultimately leading to ACS [13]. Given the complex influence of Gal-3 on the mechanisms leading to the development of ACS, it is not surprising that interest in Gal-3 as a potential diagnostic and prognostic biomarker after ACS is growing [14,15].

The aim of this systematic review and meta-analysis is to explore the potential significance of galectin-3 levels as a diagnostic biomarker in patients with coronary syndrome.

2. Materials and Methods

The present meta-analysis was planned, conducted, and reported in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis (PRISMA) guidelines [16]. The review protocol was registered in the PROSPERO International prospective register of systematic reviews, under registration number CRD42024553402, on 16 June 2024.

2.1. Search Strategy

A comprehensive literature search was conducted in databases including the PubMed/MEDLINE, Scopus, and EMBASE electronic databases (via the Ovid interface) and unpublished sources, such as the Cochrane Trial Registry and [Clinicaltrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov), covering all records until 20 June 2024. The following search keywords were used: “galectin-3” OR “galectin 3” OR “Gal-3” OR “Gal 3” AND “acute coronary syndrome” OR “ACS” or “ST Segment Elevation Myocardial Infarction” OR “ST Elevated Myocardial Infarction” OR “ST-elevation MI” OR “STEMI” OR “non-ST elevation myocardial infarction” OR “NSTEMI” OR “myocardial Infarction” OR “unstable angina”. Furthermore, an additional investigation was conducted using Google Scholar. To identify additional relevant studies, reference lists of systematic reviews and relevant individual studies were examined. For studies with overlapping patient data, only the most recent publication was considered.

2.2. Inclusion and Exclusion Criteria

The following inclusion criteria were used: (1) Patients: adult patients with ACS. (2) Articles discussing the levels of galectin-3 in various types of ACS. (3) Articles providing sufficient data to estimate standard mean differences (SMDs) among ACS types or the

relative risk (RR) of mortality or major adverse cardiovascular events. (4) The study type included both RCTs and non-RCTs. (5) Full-text articles published in English.

The exclusion criteria included: (1) incomplete data or unpublished literature; (2) duplicate publications; (3) animal studies; and (4) review articles, letters, editorials, case reports/series, or conference abstracts.

2.3. Selection Process

We imported all articles identified through the search into EndNote X6 (Clarivate, London, UK), a reference management software, and removed duplicates. Two reviewers, M.P. and Z.G., independently screened titles and abstracts of the identified studies against the eligibility criteria. Then the potentially eligible studies underwent a full-text review—the same reviewers evaluated full texts for final eligibility, documenting reasons for exclusion. A third reviewer (L.S.) resolved any disagreements.

2.4. Data Collection

Two investigators independently performed data extraction. Extracted data included the following: study characteristics (first author, country, study design, study groups, and sample sizes), patient demographics (baseline characteristics), types of major adverse cardiovascular events (MACEs), mortality outcomes across different follow-up periods, and galectin-3 values. We used a pre-prepared data abstraction form in Microsoft Excel. We contacted the corresponding authors for further clarification or any unpublished relevant data.

2.5. Risk of Bias Assessment

Two researchers (M.P. and Z.G.) independently assessed the risk of bias using the Newcastle Ottawa Quality Assessment Scale (NOS) [17]. Each study received a score from 0 to 9 based on three categories: group selection (four items), comparability between groups (one item), and outcome (three items). Group selection, outcome, and exposure assessment categories could each receive a maximum of one star, while comparability could be awarded up to two stars. Thus, the maximum score was nine points, and a total score of six or above indicated high quality [17].

2.6. Data Analysis

Statistical analyses were performed using Stata 18.0 (Stata Corp., College Station, TX, USA) and RevMan 5.4 (Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, Copenhagen, Denmark). A two-sided $p < 0.05$ was considered statistically significant for all statistical analyses. For continuous outcomes, such as galectin-3 levels, effect sizes were expressed as mean differences (MD) with 95% CIs. Dichotomous variables were evaluated using odds ratios (OR). When continuous outcomes were reported as medians, ranges, and interquartile ranges, the formula described by Hozo et al. [18] was used to estimate means and standard deviations. The heterogeneity across all eligible studies was assessed using Cochran's Q and I² statistics. The I² values of 25%, 50%, and 75% as cut-off points indicated low, moderate, and high degrees of heterogeneity, as per Cochrane's guidelines [19]. We performed DerSimonian and Laird random effect models with inverse variance weights without any additional corrections [20]. For analyses including more than 10 studies, potential publication bias was evaluated using funnel plots and Begg's or Egger's tests. Sensitivity analysis was performed using the single study removal method to assess the robustness of the combined data.

3. Results

3.1. Results of Study Selection

The flow diagram in Figure 1 shows the study's selection method. We removed 777 duplicates from the 3786 results that the search yielded. After the title and abstract sieve, we excluded a total of 2776 studies, selecting 234 for full text review. This meta-analysis included a final total of 15 studies [21–35].

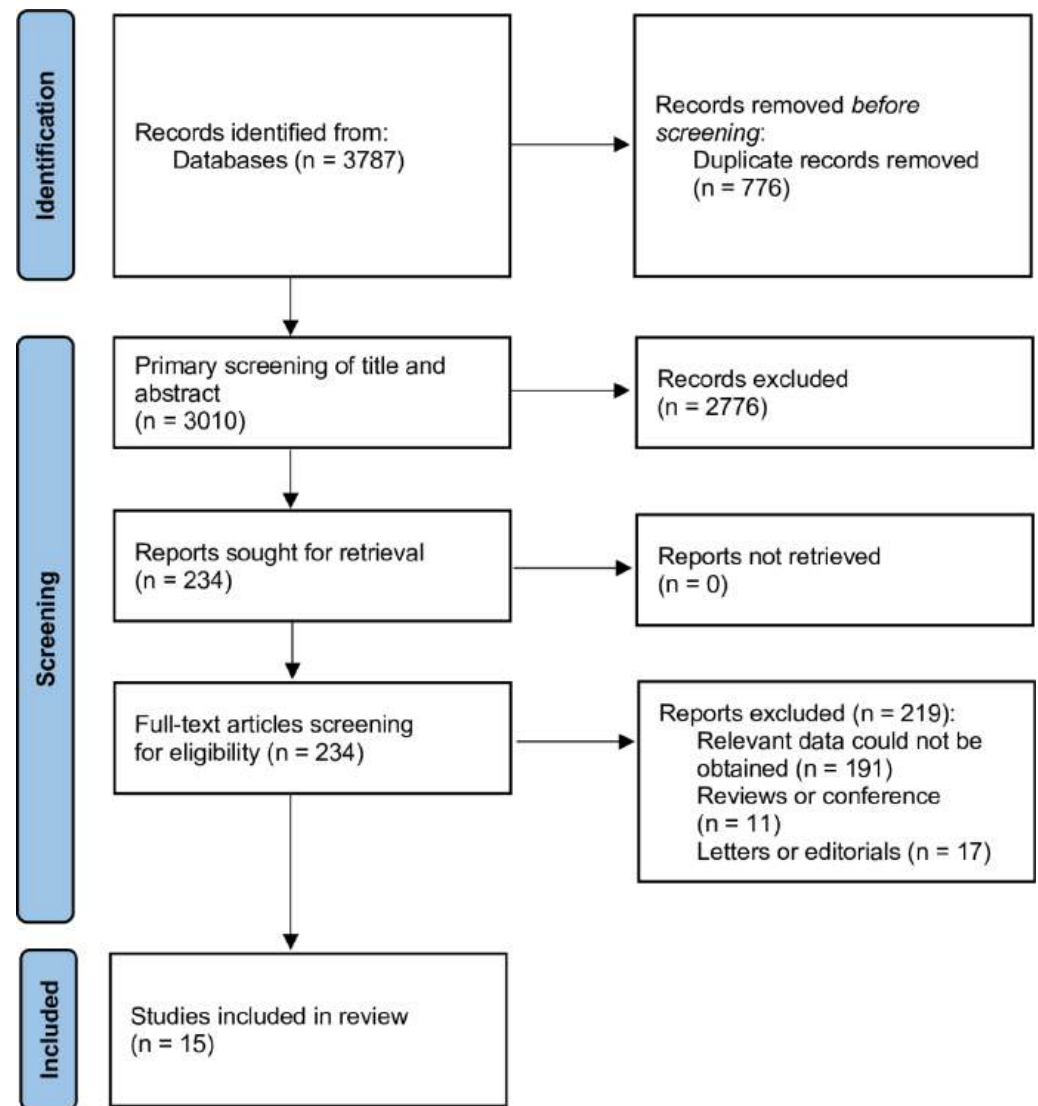


Figure 1. PRISMA flow diagram.

3.2. Description of the Included Trials

Table 1 summarizes the baseline characteristics of the included studies. A total of 2286 patients were involved in this analysis. We included 15 trials, published between 2012 and 2024. Among the 15 trials included in this meta-analysis, two studies were conducted in Egypt, Turkey, and India. The majority of the studies were prospective in design ($n = 15$). Most trials had two arms, while three arms were identified in four studies. The number of participants per arm varied between 17 and 196. Men constituted a significant proportion of participants included in the studies, ranging from 52.2% to 89.4%. The mean age of participants spanned from 34.6 to 67.4 years, with the notably younger cohort observed in the study by Winter et al. (2016) [35]. Table 1 illustrates considerable comorbidity among participants, including hypertension, diabetes mellitus, and hypercholesterolemia. A frequent reduction in left ventricular ejection fraction was also observed across the trials. Figure 2 displays a graphical representation of the origin of the studies included in the meta-analysis. Table 1 displays the NOS's assessment of quality studies, with all studies receiving a high-quality rating.

Table 1. Baseline characteristics of included trials.

Study	Country	Study Design	Study Group	No. of Patient's	Age, Years	Sex, Male	Comorbidities				LVEF, %	NOS Score
							HTN, %	DM, %	HCL, %	Smoking, %		
Alturfan et al., 2014 [21]	Turkey	Prospective study	MI	29	NS	19 (65.5%)	NS	12 (41%)	18 (62%)	NS	NS	7
			Control	29	NS	21 (72.4%)	NS	0 (0%)	3 (10%)	NS	NS	
Bivona et al., 2016 [22]	Italy	Prospective study	STEMI	125	63.9 (14)	97 (77.6%)	NS	NS	NS	NS	47.5 (37.2–55)	8
			NSTEMI	90	67.4 (13.5)	64 (71.1%)	NS	NS	NS	NS	NS	
George et al., 2015 [23]	India	Prospective study	STEMI	64	51.48 (10.6)	54 (84.4%)	26 (40.6%)	28 (43.8%)	30 (46.9%)	29 (45.3%)	44.18 (9.2)	8
			NSTEMI and UA	38	54.82 (10.03)	24 (63.2%)	15 (39.5%)	19 (50.0%)	15 (39.5%)	7 (18.4%)	53.3 (11.38)	
			Control	58	53.22 (9.45)	39 (67.2%)	28 (48.3%)	28 (48.3%)	23 (39.6%)	7 (12.5%)	52.82 (12.87)	
			STEMI	57	55.39 (11.88)	49 (86.0%)	15 (26.3%)	20 (35.1%)	5 (8.8%)	20 (35.1%)	46.00 (7.42)	
Goenka et al., 2017 [24]	India	Prospective study	NSTEMI and UA	63	54.10 (9.76)	42 (66.7%)	32 (50.8%)	28 (44.4%)	9 (14.3%)	13 (20.6%)	57.48 (8.56)	9
			Control	64	39.59 (12.94)	36 (56.2%)	13 (20.3%)	10 (15.6%)	4 (6.2%)	7 (10.9%)	60.13 (6.10)	
			ACS	100	65.7 (10.9)	73 (73.0%)	68 (68.0%)	32 (32.0%)	NS	NS	NS	
Grandin et al., 2012 [25]	USA	Case-control study	Control	100	65.7 (10.9)	73 (73.0%)	54 (54.0%)	23 (23.0%)	NS	NS	NS	7
Gucuk Ipek et al., 2016 [26]	Turkey	Prospective study	ACS	19	64.5 (7.6)	11 (57.9%)	7 (36.8%)	4 (21.1%)	4 (21.1%)	6 (31.6%)	NS	8
			Control	17	60.9 (7.6)	9 (52.9%)	4 (23.5%)	1 (5.9%)	6 (35.3%)	6 (35.3%)	NS	
Li et al., 2022 [27]	China	Retrospective study	STEMI	139	58.49 (13.19)	120 (89.4%)	76 (54.6%)	22 (15.8%)	3 (2.2%)	70 (50.4%)	58 (22–74)	9
			NSTEMI	97	61.95 (10.17)	82 (84.5%)	60 (75.9%)	22 (22.7%)	3 (3.1%)	37 (38.1%)	62 (30–80)	

Table 1. Cont.

Study	Country	Study Design	Study Group	No. of Patient's	Age, Years	Sex, Male	Comorbidities				LVEF, %	NOS Score
							HTN, %	DM, %	HCL, %	Smoking, %		
Lisowska et al., 2016 [28]	Poland	Prospective cohort study	STEMI	143	63.3 (9.9)	116 (81.1%)	97 (67.8%)	41 (28.7%)	52 (36.4%)	96 (67.1%)	44.5 (9.8)	9
			NSTEMI	90	63.5 (11.8)	62 (68.9%)	51 (56.7%)	12 (13.3%)	37 (41.1%)	57 (63.3%)	48.6 (10.5)	
			Control	100	61.5 (7.9)	67 (66.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	28 (28.0%)	55.0 (12.5)	
Milner et al., 2014 [29]	UK	Prospective study	STEMI	53	60.6	39 (73.8%)	24 (45.3%)	5 (9.4%)	19 (35.8%)	30 (56.6%)	NS	7
			Control	23	54.1	12 (52.2%)	8 (34.8%)	0 (0.0%)	7 (30.4%)	9 (39.1%)	NS	
Mitic et al., 2022 [30]	Serbia	Prospective study	STEMI	42	63.81 (9.84)	27 (64.3%)	NS	NS	NS	15 (35.7%)	50 (46.5–55.0)	8
			NSTEMI	23	64.00 (9.60)	18 (78.3%)	NS	NS	NS	6 (26.1%)	54 (50.0–58.0)	
Osman et al., 2024 [31]	Egypt	Prospective study	ACS	90	59.4 (6.49)	59 (65.6%)	48 (53.3%)	42 (44.6%)	44 (48.9%)	50 (55.6%)	50.86 (5.13)	8
			Control	50	57.9 (7.83)	33 (66.0%)	23 (46.0%)	11 (22.0%)	24 (48.0%)	17 (34.0%)	59.46 (6.3)	
Soltan et al., 2020 [32]	Egypt	Prospective study	ACS	72	56.3 (12.7)	54 (75.0%)	30 (41.7%)	33 (45.8%)	9 (12.5%)	56 (77.8%)	NS	7
			Control	20	51.6 (7.7)	14 (70.0%)	10 (50.0%)	7 (35.0%)	3 (15.0%)	12 (60.0%)	NS	
Tsai et al., 2012 [33]	Taiwan	Prospective study	AMI	196	62.2 (12.1)	126 (82.7%)	109 (55.6%)	67 (34.2%)	NS	115 (58.7%)	NS	8
			Control	30	62.1 (7.1)	23 (76.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	NS	0 (0.0%)	NS	
Wei et al., 2022 [34]	China	Prospective study	STEMI	35	57.25 (10.58)	22 (62.9%)	11 (31.4%)	NS	NS	16 (45.7%)	49.37 (7.97)	8
			Control	24	57.84 (10.32)	15 (62.5%)	6 (25.0%)	NS	NS	8 (33.3%)	58.33 (1.58)	
Winter et al., 2016 [35]	Austria	Multicenter case-control study	MI	72	35.6 (4.3)	64 (89%)	30 (42%)	19 (26%)	NS	55 (76%)	NS	8
			Control	72	34.6 (4.6)	64 (89%)	6 (8%)	4 (6%)	NS	37 (51%)	NS	

Legend: MI = myocardial infarction; STEMI = ST-elevation myocardial infarction; NSTEMI = non-ST-elevation myocardial infarction; UA—unstable angina; ACS—acute coronary syndrome; DM = diabetes mellitus; HCL = hypercholesterolemia; HTN = hypertension; NS = not specified; LVEF = left ventricle ejection fraction; NOS = Newcastle–Ottawa Scale.

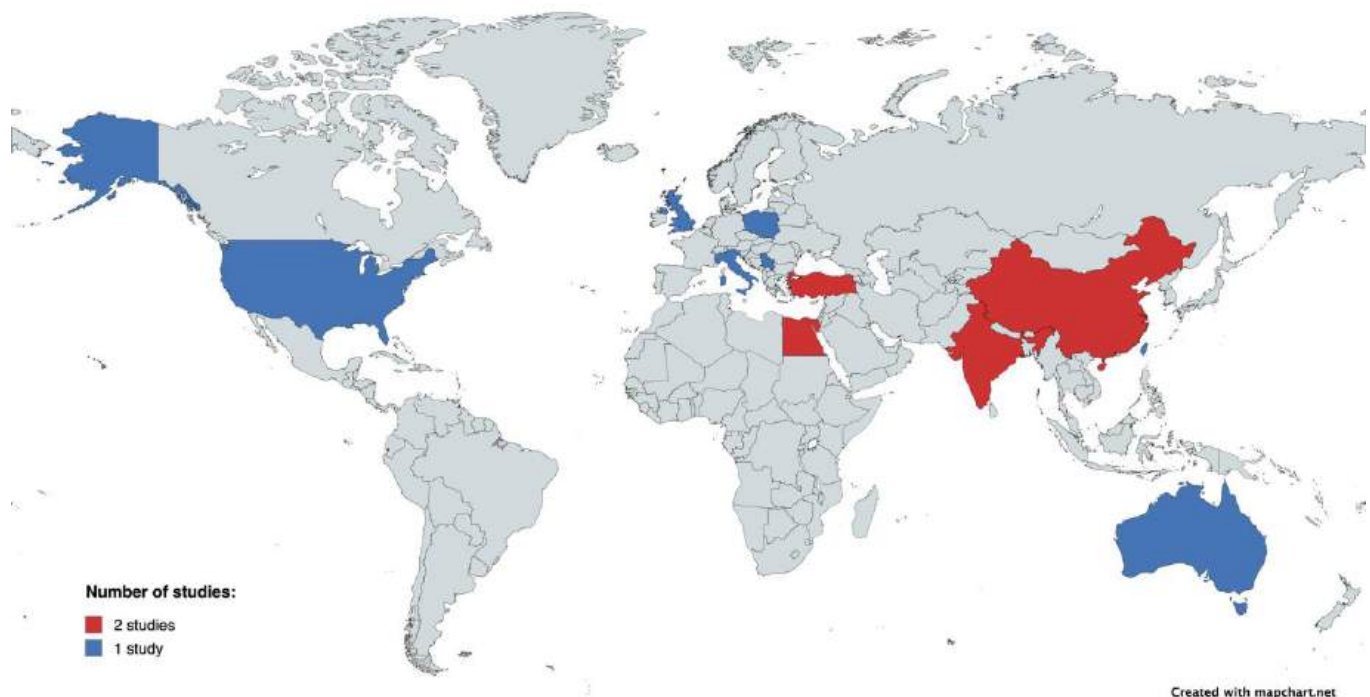


Figure 2. Worldwide distribution of studies included in the meta-analysis.

3.3. Meta-Analysis Outcomes

A pooled analysis of six studies showed that Gal-3 levels were statistically significantly higher in the ACS group (12.84 ± 8.48 ng/mL) compared to the control group (7.23 ± 6.05 ng/mL; MD = 3.89; 95% CI: 2.83 to 4.95; $p < 0.001$; Figure 3).

Four studies reported Gal-3 levels among acute myocardial infarction (AMI) and control groups. Pooled analysis of Gal-3 among AMI and control groups varied and amounted to 10.09 ± 8.16 vs. 4.64 ± 3.07 ng/mL, respectively (MD = 4.30; 95% CI: 0.41 to 8.18; $p < 0.001$).

Statistical analysis also showed statistically significant differences in Gal-3 levels between ST-elevated myocardial infarction (STEMI) and the control group (10.62 ± 7.34 vs. 5.54 ± 2.96 ng/mL; MD = 5.54; 95% CI: 3.12 to 7.97; $p < 0.001$).

In contrast, there were no statistically significant differences between the non-ST-elevated myocardial infarction (NSTEMI) and control group (8.81 ± 4.55 vs. 5.62 ± 3.43 ng/mL; MD = 2.84; 95% CI: -0.03 to 5.71; $p = 0.05$), or between patients with STEMI and patients with NSTEMI (13.35 ± 8.19 vs. 11.89 ± 4.75 ng/mL; MD = 3.12; 95% CI: -0.34 to 6.58; $p = 0.08$).

The sensitivity analysis carried out did not show an impact on the results obtained.

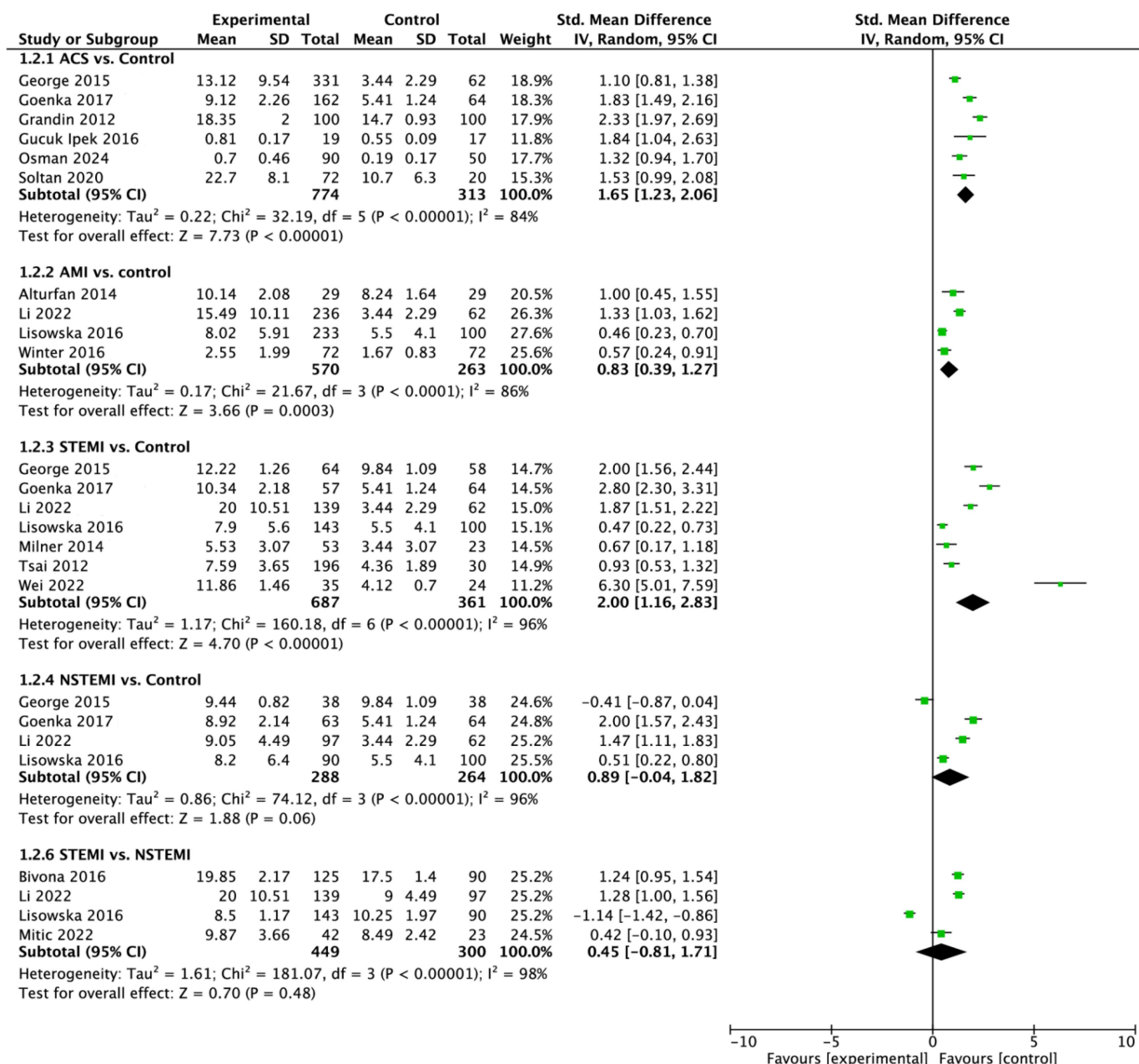


Figure 3. Forest plots of galectin-3 levels among different patient groups [21–35].

4. Discussion

Our meta-analysis showed significantly higher levels of Gal-3 in the group of patients with ACS compared to the control group. A statistically significant difference was also found when comparing patients with AMI or STEMI to the control group. Additionally, there were no statistically significant differences between the NSTEMI and control or between patients with STEMI and patients with NSTEMI. The elevated Gal-3 values in the experimental groups may indicate increased inflammation and fibrosis following ACS.

The potential diagnostic and prognostic properties of the Gal-3 biomarker have been extensively studied in the context of cardiovascular diseases. Agnello et al. described the possible use of Gal-3 as a prognostic biomarker in heart failure (HF) following ACS, including in the prediction of cardiovascular death or HF following ACS [36]. Similar conclusions are also supported by other meta-analyses [37,38]. In the context of atrial fibrillation (AF), Gong et al. showed that elevated Gal-3 values were observed among patients with persistent AF [39]. While the current meta-analysis focuses mainly on the

potential diagnostic utility of the Gal-3 biomarker, Chen et al. suggested that Gal-3 may also have potential prognostic value after acute heart failure, e.g., for predicting mortality and cardiovascular mortality [40]. Gal-3 has also shown predictive value in patients with aortic stenosis after transcatheter aortic valve replacement (TAVR) in terms of all-cause mortality [41]. Furthermore, elevated Gal-3 levels also correlate with an increased risk of cardiovascular events among patients with type 2 diabetes. Tan et al. defined a cardiovascular event as a composite endpoint including: first non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke, coronary revascularization, or cardiovascular-related death. In an observational study of 1495 patients, the authors demonstrated that Gal-3 levels were significantly elevated in patients who experienced a cardiovascular event during follow-up [42].

Gal-3 may offer certain advantages over cardiospecific troponins, which are widely used to diagnose and differentiate forms of ischemic heart disease and are a fundamental part of the diagnostic criteria for MI. Gal-3 may enable very early stratification of patients with an unfavourable prognosis or requiring intensified medical care or long-term secondary prevention [43]. However, it should be noted that Gal-3 is not a highly specific biomarker, which may significantly limit its application in the diagnosis utility of cardiovascular diseases. Syn et al. reported that elevated Gal-3 levels are also observed in chronic renal failure and may serve as a prognostic factor for disease progression [44], as well as a prognostic factor for renal failure following intensive care unit admission [45]. Some studies also indicate the potential diagnostic use of Gal-3 in certain cancers, such as pancreatic cancer [46]. King et al., showed that increased Gal-3 levels correlated with more severe depressive symptoms. However, this relationship is influenced by multiple variables such as multimorbidity, which may also be associated with increased depressive symptoms while also influencing increased Gal-3 values [47]. In chronic obstructive pulmonary disease (COPD), Gal-3 may predict symptom exacerbation [48]. These examples highlight the fact that the lack of specificity of Gal-3 may pose a significant challenge to its use as a potential diagnostic biomarker in cardiovascular diseases. The clinical superiority of Gal-3 compared to established biomarkers, such as B-type natriuretic peptide (BNP), has not been conclusively demonstrated. Both cardiospecific troponins and Gal-3 are useful in cardiovascular risk stratification, but their prognostic value is not statistically significant after accounting for clinical factors [49].

In the context of pathophysiological mechanisms, it is worth noting that Gal-3 is known to induce inflammation, e.g., by activating macrophages; and inflammation itself plays an important role in promoting the development of atherosclerotic changes and atherosclerotic plaque instability. Thus, Gal-3 itself is sometimes referred to as a “biomarker of plaque progression and destabilization” [50,51]. Sygitowicz et al. noted that one reason for Gal-3’s impact on cardiovascular disease progression is its promotion of lipid accumulation in macrophages. Additionally, Gal-3’s pro-inflammatory properties contribute to endothelial dysfunction [52].

Gal-3’s impact on apoptosis also plays an important role in the pathophysiology of ACS. Gal-3 seems to be responsible for promoting apoptosis, which may initially increase the damage resulting from myocardial ischemia. Moreover, in the long term, the influence of Gal-3 on apoptosis may lead to increased fibrosis and, consequently, remodelling, contributing to the development of heart failure. Despite many studies, the pro- or anti-apoptotic properties of Gal-3 require further investigation, especially since inhibition or promotion of Gal-3 may potentially constitute a new target for drug development in cardiovascular diseases [53].

Regardless of its effect on fibrosis and apoptosis, Gal-3 may destabilise atherosclerotic plaque [36]. Gal-3 also contributes to increased oxidative stress [54]. It is worth noting that only a small number of compounds have been tested in the context of Gal-3 inhibition, mainly in animal models, including N-acetyllactosamine or LacDiNAc. TDI 139 is in early clinical trials for idiopathic pulmonary fibrosis. Zaborska et al. indicated that one of the

main obstacles to advancing Gal-3 inhibitors from preclinical to clinical phases is the lack of appropriate animal models reflecting the complexity of HF [55].

The results of our meta-analysis are not entirely consistent with the pathophysiology discussed earlier. Gal-3 levels were higher in both patients with ACS and patients with MI, as compared to the control groups. While Gal-3 levels are elevated in patients with STEMI compared to controls, there were no statistically significant differences between the NSTEMI group and controls, as well as between patients with STEMI and patients with NSTEMI. These findings suggest that Gal-3 may be useful for diagnosing acute coronary syndromes, but it appears less effective for diagnosing NSTEMI or differentiating between all ACS types.

When interpreting the results of this meta-analysis, several limitations of the study must be considered. First, subgroup analyses revealed significant heterogeneity. A high level of heterogeneity indicates that the trials included in the meta-analysis differ widely in terms of the magnitude of change of Gal-3 in patients with acute coronary syndromes. Hence, the high heterogeneity indicates that meta-analysis results should be interpreted with caution. Future research should aim to standardise methodologies and include more consistent trials to mitigate the above-mentioned limitations.

Furthermore, the definition of controls varied between the included studies. Another limitation is the lack of a clearly defined cut-off, a typical limitation of diagnostic biomarker meta-analyses. Further studies are necessary to validate the use of Gal-3 as a potential diagnostic biomarker, particularly in establishing cut-offs in prospective clinical trials as well as to determine its advantage over commonly used biomarkers of cardiovascular diseases, such as cardiospecific troponins.

Finally, we cannot perform a meta-analysis with specific diagnostic parameters such as ROC curves and C-statistics or estimate sensitivity and specificity since there is currently insufficient evidence to conduct such comprehensive analyses. Moreover, these indicators are particularly useful in assessing the clinical utility of diagnostic tests during their implementation in clinical practice, such as evaluating the clinical effectiveness of in vitro diagnostic medical devices. This meta-analysis is focused on exploring the potential diagnostic properties of Gal-3 and remains at the exploratory stage.

5. Conclusions

Our meta-analysis demonstrated significantly higher levels of Gal-3 in patients with ACS, AMI, or STEMI compared to controls, but with no differences between both NSTEMI compared to controls and STEMI vs. NSTEMI groups. These findings suggest that Gal-3 may have potential utility in diagnosing ACSs, but it appears less effective for diagnosing NSTEMI or differentiating between all ACS types. However, high heterogeneity in all subgroups indicates a lot of variability between studies, alongside the lack of standardised cut-off values, and should be considered when interpreting the results. Gal-3's roles in inflammation, endothelial dysfunction, lipid accumulation in macrophages, apoptosis, and oxidative stress underscore its complex involvement in cardiovascular pathophysiology. Despite its diagnostic potential in cardiovascular diseases, the lack of specificity of Gal-3 limits its clinical use. While the findings of this meta-analysis are promising, additional studies are needed to explore Gal-3's diagnostic utility, establish precise cut-offs, and confirm its advantages over established biomarkers such as cardiospecific troponins. Although the results suggest the potential value of Gal-3 as a diagnostic biomarker, further clinical studies are needed to confirm its utility and implementation in clinical practice.

Author Contributions: Conceptualization, M.P. and L.S.; methodology, M.P.; software, M.P. and L.S.; validation, M.P., Z.G. and L.S.; formal analysis, M.P. and L.S.; investigation, M.P., D.S., Z.G. and L.S.; resources, M.P.; data curation, M.P. and L.S.; writing—original draft preparation, M.P., Z.G., D.S. and L.S.; writing—review and editing, M.P., Z.G., D.S., J.K., S.G., A.S. and L.S.; visualization, M.P. and L.S.; supervision, L.S. and J.K.; project administration, M.P. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: Not applicable.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: The data that support the findings of this study are available on request from the corresponding author (L.S.).

Conflicts of Interest: Author Michal Pruc, Zuzanna Gaca, Damian Swieczkowski and Lukasz Szarpak were employed by the LUX MED Group. The remaining authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

References

1. Timmis, A.; Kazakiewicz, D.; Townsend, N.; Huculeci, R.; Aboyans, V.; Vardas, P. Global epidemiology of acute coronary syndromes. *Nat. Rev. Cardiol.* **2023**, *20*, 778–788. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
2. Bettinger, N.; Palmerini, T.; Caixeta, A.; Dressler, O.; Litherland, C.; Francese, D.P.; Giustino, G.; Mehran, R.; Leon, M.B.; Stone, G.W.; et al. Risk stratification of patients undergoing medical therapy after coronary angiography. *Eur. Heart J.* **2016**, *37*, 3103–3110. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
3. Moumneh, T.; Sun, B.C.; Baecker, A.; Park, S.; Redberg, R.; Ferencik, M.; Lee, M.S.; Douillet, D.; Roy, P.M.; Sharp, A.L. Identifying Patients with Low Risk of Acute Coronary Syndrome Without Troponin Testing: Validation of the HEAR Score. *Am. J. Med.* **2021**, *134*, 499–506.e2. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
4. Tscherny, K.; Kienbacher, C.; Fuhrmann, V.; van Tulder, R.; Schreiber, W.; Herkner, H.; Roth, D. Risk stratification in acute coronary syndrome: Evaluation of the GRACE and CRUSADE scores in the setting of a tertiary care centre. *Int. J. Clin. Pract.* **2020**, *74*, e13444. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
5. Pouralijan Amiri, M.; Khoshkam, M.; Salek, R.M.; Madadi, R.; Faghanzadeh Ganji, G.; Ramazani, A. Metabolomics in early detection and prognosis of acute coronary syndrome. *Clin. Chim. Acta* **2019**, *495*, 43–53. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
6. Afari, M.E.; Bhat, T. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and cardiovascular diseases: An update. *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* **2016**, *14*, 573–577. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
7. Pruc, M.; Kubica, J.; Banach, M.; Swieczkowski, D.; Rafique, Z.; Peacock, W.F.; Siudak, Z.; Kurek, K.; Nanayakkara, P.; Szarpak, L. Diagnostic and prognostic performance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in acute coronary syndromes: A meta-analysis of 90 studies including 45 990 patients. *Kardiol. Pol.* **2024**, *82*, 276–284. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
8. Pruc, M.; Peacock, F.W.; Rafique, Z.; Swieczkowski, D.; Kurek, K.; Tomaszewska, M.; Katipoglu, B.; Koselak, M.; Cander, B.; Szarpak, L. The Prognostic Role of Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Acute Coronary Syndromes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Clin. Med.* **2023**, *12*, 6903. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
9. Dziedzic, E.A.; Gašior, J.S.; Tuzimek, A.; Dąbrowski, M.; Kochman, W. Correlation between Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentration, Monocyte-to-HDL Ratio and Acute Coronary Syndrome in Men with Chronic Coronary Syndrome-An Observational Study. *Nutrients* **2023**, *15*, 4487. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
10. Zhang, W.; Chang, G.; Cao, L.; Ding, G. Dysregulation of serum miR-361-5p serves as a biomarker to predict disease onset and short-term prognosis in acute coronary syndrome patients. *BMC Cardiovasc. Disord.* **2021**, *21*, 74. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
11. Li, Y.; Li, T.; Zhou, Z.; Xiao, Y. Emerging roles of Galectin-3 in diabetes and diabetes complications: A snapshot. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* **2022**, *23*, 569–577. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
12. Făgărășan, A.; Săsăran, M.; Gozar, L.; Crauciuc, A.; Bănescu, C. The Role of Galectin-3 in Predicting Congenital Heart Disease Outcome: A Review of the Literature. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24*, 10511. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
13. Blanda, V.; Bracale, U.M.; Di Taranto, M.D.; Fortunato, G. Galectin-3 in Cardiovascular Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, 9232. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
14. Filipe, M.D.; Meijers, W.C.; van der Velde, R.A.; de Boer, R.A. Galectin-3 and heart failure: Prognosis, prediction & clinical utility. *Clin. Chim. Acta* **2015**, *443*, 48–56. [\[PubMed\]](#)
15. Hara, A.; Niwa, M.; Kanayama, T.; Noguchi, K.; Niwa, A.; Matsuo, M.; Kuroda, T.; Hatano, Y.; Okada, H.; Tomita, H. Galectin-3: A Potential Prognostic and Diagnostic Marker for Heart Disease and Detection of Early Stage Pathology. *Biomolecules* **2020**, *10*, 1277. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
16. Page, M.J.; McKenzie, J.E.; Bossuyt, P.M.; Boutron, I.; Hoffmann, T.C.; Mulrow, C.D.; Shamseer, L.; Tetzlaff, J.M.; Akl, E.A.; Brennan, S.E.; et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* **2021**, *372*, n71. [\[CrossRef\]](#)
17. Stang, A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur. J. Epidemiol.* **2010**, *25*, 603e5. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
18. Hozo, S.P.; Djulbegovic, B.; Hozo, I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. *BMC Med. Res. Methodol.* **2005**, *5*, 13. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
19. Higgins, J.P.T.; Thompson, S.G.; Deeks, J.J.; Altman, D.G. Measuring inconsistency in meta-analyses. *Br. Med. J.* **2003**, *327*, 557–560. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

20. DerSimonian, R.; Laird, N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin. Trials* **1986**, *7*, 177. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
21. Alturfan, A.A.; Basar, I.; Emekli-Alturfan, E.; Ayan, F.; Koldas, L.; Emekli, N. Galectin-3 and plasma cytokines in patients with acute myocardial infarction. *Lab. Med.* **2014**, *45*, 336–341. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
22. Bivona, G.; Bellia, C.; Lo Sasso, B.; Agnello, L.; Scazzone, C.; Novo, G.; Ciaccio, M. Short-term Changes in Gal 3 Circulating Levels After Acute Myocardial Infarction. *Arch. Med. Res.* **2016**, *47*, 521–525. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
23. George, M.; Shanmugam, E.; Srivatsan, V.; Vasanth, K.; Ramraj, B.; Rajaram, M.; Jena, A.; Sridhar, A.; Chaudhury, M.; Kaliappan, I. Value of pentraxin-3 and galectin-3 in acute coronary syndrome: A short-term prospective cohort study. *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* **2015**, *9*, 275–284. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
24. Goenka, L.; George, M.; Singh, V.; Jena, A.; Seshadri, D.; Karunakaran, V.; Elumalai, D.V.; Rani, J.; Kaliappan, I. Do ANGPTL-4 and galectin-3 reflect the severity of coronary artery disease? *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* **2017**, *11*, 261–270. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
25. Grandin, E.W.; Jarolim, P.; Murphy, S.A.; Ritterova, L.; Cannon, C.P.; Braunwald, E.; Morrow, D.A. Galectin-3 and the development of heart failure after acute coronary syndrome: Pilot experience from PROVE IT-TIMI 22. *Clin. Chem.* **2012**, *58*, 267–273. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
26. Gucuk Ipek, E.; Akin Suljevic, S.; Kafes, H.; Basyigit, F.; Karalok, N.; Guray, Y.; Dinc Asarcikli, L.; Acar, B.; Demirel, H. Evaluation of galectin-3 levels in acute coronary syndrome. *Ann. Cardiol. Angeiol.* **2016**, *65*, 26–30. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
27. Li, M.; Guo, K.; Huang, X.; Feng, L.; Yuan, Y.; Li, J.; Lao, Y.; Guo, Z. Association Between Serum Galectin-3 Levels and Coronary Stenosis Severity in Patients with Coronary Artery Disease. *Front. Cardiovasc. Med.* **2022**, *9*, 818162. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
28. Lisowska, A.; Knapp, M.; Tycińska, A.; Motybel, E.; Kamiński, K.; Świącki, P.; Musiał, W.J.; Dymicka-Piekarska, V. Predictive value of Galectin-3 for the occurrence of coronary artery disease and prognosis after myocardial infarction and its association with carotid IMT values in these patients: A mid-term prospective cohort study. *Atherosclerosis* **2016**, *246*, 309–317. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
29. Milner, T.D.; Viner, A.C.; Mackinnon, A.C.; Sethi, T.; Flapan, A.D. Temporal expression of galectin-3 following myocardial infarction. *Acta Cardiol.* **2014**, *69*, 595–602. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
30. Mitić, B.; Jovanović, A.; Nikolić, V.N.; Stokanović, D.; Andrejić, O.M.; Vučić, R.M.; Pavlović, M.; Ignjatović, A.; Momčilović, S. Trend of Galectin-3 Levels in Patients with Non-ST-Elevation and ST-Elevation Myocardial Infarction. *Medicina* **2022**, *58*, 286. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
31. Osman, A.M.; Algamal, A.M.; Elshal, A.M.; Elhennawy, E.S.; Bedier, A.I. Correlation between Coronary Artery Disease and Galectin 3 Serum Level: Angiographic Based Study. *Ain Shams Med. J.* **2024**, *75*, 47–57. [\[CrossRef\]](#)
32. Soltan, G.M.; Samy, N.I.; Mashal, A.N.A. Galectin 3 Level in Patients with Acute Coronary Syndrome and its Relation to Severity of Coronary Artery Disease. *World J. Cardiovasc. Dis.* **2020**, *10*, 784–795. [\[CrossRef\]](#)
33. Tsai, T.H.; Sung, P.H.; Chang, L.T.; Sun, C.K.; Yeh, K.H.; Chung, S.Y.; Chua, S.; Chen, Y.L.; Wu, C.J.; Chang, H.W.; et al. Value and level of galectin-3 in acute myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *J. Atheroscler. Thromb.* **2012**, *19*, 1073–1082. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
34. Wei, P.; Wang, X.; Fu, Q.; Zong, B.; Liu, X.; Zhang, M.; Cao, B.; Zhu, K. Association between Endothelial Cell-Specific Molecule 1 and Galectin-3 in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Pilot Study. *Oxid. Med. Cell Longev.* **2022**, *2022*, 1723309. [\[CrossRef\]](#)
35. Winter, M.P.; Wiesbauer, F.; Alimohammadi, A.; Blessberger, H.; Pavo, N.; Schillinger, M.; Huber, K.; Wojta, J.; Lang, I.M.; Maurer, G.; et al. Soluble galectin-3 is associated with premature myocardial infarction. *Eur. J. Clin. Investig.* **2016**, *46*, 386–391. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
36. Agnello, L.; Bivona, G.; Lo Sasso, B.; Scazzone, C.; Bazan, V.; Bellia, C.; Ciaccio, M. Galectin-3 in acute coronary syndrome. *Clin. Biochem.* **2017**, *50*, 797–803. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
37. Wu, C.; Lv, Z.; Li, X.; Zhou, X.; Mao, W.; Zhu, M. Galectin-3 in Predicting Mortality of Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Heart Surg. Forum* **2021**, *24*, E327–E332. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
38. Chen, Y.S.; Gi, W.T.; Liao, T.Y.; Lee, M.T.; Lee, S.H.; Hsu, W.T.; Chang, S.S.; Lee, C.C. Using the galectin-3 test to predict mortality in heart failure patients: A systematic review and meta-analysis. *Biomark. Med.* **2016**, *10*, 329–342. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
39. Gong, M.; Cheung, A.; Wang, Q.S.; Li, G.; Goudis, C.A.; Bazoukis, G.; Lip, G.Y.H.; Baranchuk, A.; Korantzopoulos, P.; Letsas, K.P.; et al. Galectin-3 and risk of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Lab. Anal.* **2020**, *34*, e23104. [\[CrossRef\]](#)
40. Chen, H.; Chen, C.; Fang, J.; Wang, R.; Nie, W. Circulating galectin-3 on admission and prognosis in acute heart failure patients: A meta-analysis. *Heart Fail. Rev.* **2020**, *25*, 331–341. [\[CrossRef\]](#)
41. Zhang, H.L.; Song, G.Y.; Zhao, J.; Wang, Y.B.; Wang, M.Y.; Xu, Y.L.; Wang, B.C.; Niu, G.N.; Liu, Z.H.; Wu, Y.J. Preprocedural circulating galectin-3 and the risk of mortality after transcatheter aortic valve replacement: A systematic review and meta-analysis. *Biosci. Rep.* **2020**, *40*, BSR20202306. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
42. Tan, K.C.B.; Cheung, C.L.; Lee, A.C.H.; Lam, J.K.Y.; Wong, Y.; Shiu, S.W.M. Galectin-3 and risk of cardiovascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Metab. Res. Rev.* **2019**, *35*, e3093. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
43. Cheng, W.; Fuernau, G.; Desch, S.; Freund, A.; Feistritzer, H.J.; Pöss, J.; Besler, C.; Lurz, P.; Büttner, P.; Thiele, H. Circulating Galectin-3 in Patients with Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction Treated with Mild Hypothermia: A Biomarker Sub-Study of the SHOCK-COOL Trial. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 7168. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

44. Syn, G.; Lee, Y.Q.; Lim, Z.Y.; Chan, G.C. Galectin-3: Action and clinical utility in chronic kidney disease. *Int. Urol. Nephrol.* **2024**, 1–9. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. Boutin, L.; Legrand, M.; Sadoune, M.; Mebazaa, A.; Gayat, E.; Chadjichristos, C.E.; Dépret, F. Elevated plasma Galectin-3 is associated with major adverse kidney events and death after ICU admission. *Crit. Care* **2022**, 26, 13. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
46. Yi, N.; Zhao, X.; Ji, J.; Xu, M.; Jiao, Y.; Qian, T.; Zhu, S.; Jiang, F.; Chen, J.; Xiao, M. Serum galectin-3 as a biomarker for screening, early diagnosis, prognosis and therapeutic effect evaluation of pancreatic cancer. *J. Cell. Mol. Med.* **2020**, 24, 11583–11591. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
47. King, D.R.; Salako, D.C.; Arthur-Bentil, S.K.; Rubin, A.E.; Italiya, J.B.; Tan, J.S.; Macris, D.G.; Neely, H.K.; Palka, J.M.; Grodin, J.L.; et al. Relationship between novel inflammatory biomarker galectin-3 and depression symptom severity in a large community-based sample. *J. Affect. Disord.* **2021**, 281, 384–389. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
48. Berber, N.K.; Atli, S.; Geçkil, A.A.; Erdem, M.; Kıran, T.R.; Otlı, Ö.; İn, E. Diagnostic Value of Galectin-3 in Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Medicina* **2024**, 60, 529. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
49. Yamamoto, M.; Seo, Y.; Ishizua, T.; Nakagawa, D.; Sato, K.; Machino-Ohtsuka, T.; Nishi, I.; Hamada-Harimura, Y.; Sai, S.; Sugano, A.; et al. Comparison of Soluble ST2, Pentraxin-3, Galectin-3, and High-Sensitivity Troponin T of Cardiovascular Outcomes in Patients with Acute Decompensated Heart Failure. *J. Card. Fail.* **2021**, 27, 1240–1250. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
50. Novak, R.; Dabelic, S.; Dumic, J. Galectin-1 and galectin-3 expression profiles in classically and alternatively activated human macrophages. *Biochim. Biophys. Acta* **2012**, 1820, 1383–1390. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
51. Madrigal-Matute, J.; Lindholt, J.S.; Fernandez-Garcia, C.E.; Benito-Martin, A.; Burillo, E.; Zalba, G.; Belouqui, O.; Llamas-Granda, P.; Ortiz, A.; Egido, J.; et al. Galectin-3, a biomarker linking oxidative stress and inflammation with the clinical outcomes of patients with atherothrombosis. *J. Am. Heart Assoc.* **2014**, 3, e000785. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
52. Sygitowicz, G.; Maciejak-Jastrzębska, A.; Sitkiewicz, D. The Diagnostic and Therapeutic Potential of Galectin-3 in Cardiovascular Diseases. *Biomolecules* **2021**, 12, 46. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
53. Seropian, I.M.; Cassaglia, P.; Miksztoewicz, V.; González, G.E. Unraveling the role of galectin-3 in cardiac pathology and physiology. *Front. Physiol.* **2023**, 14, 1304735. [[CrossRef](#)]
54. Seropian, I.M.; Fontana Estevez, F.S.; Villaverde, A.; Cacciagiú, L.; Bustos, R.; Touceda, V.; Penas, F.; Selser, C.; Morales, C.; Miksztoewicz, V.; et al. Galectin-3 contributes to acute cardiac dysfunction and toxicity by increasing oxidative stress and fibrosis in doxorubicin-treated mice. *Int. J. Cardiol.* **2023**, 393, 131386. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
55. Zaborska, B.; Sikora-Frac, M.; Smarż, K.; Pilichowska-Paszkiel, E.; Budaj, A.; Sitkiewicz, D.; Sygitowicz, G. The Role of Galectin-3 in Heart Failure-The Diagnostic, Prognostic and Therapeutic Potential-Where Do We Stand? *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, 24, 13111. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Disclaimer/Publisher’s Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

Diagnostic value of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor in patients with acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis

Michał Pruc^{1, 2}, Iwona Jannasz³, Damian Swieczkowski⁴, Grzegorz Procyk⁵, Aleksandra Gasecka⁵, Zubaid Rafique⁶, Francesco Chirico⁷, Nicola Luigi Bragazzi⁸, Miłosz J. Jaguszewski⁹, Jarosław Wysocki¹⁰, Łukasz Szarpak^{6, 11, 12}

¹Research Unit, Polish Society of Disaster Medicine, Warsaw, Poland

²Department of Public Health, International Academy of Ecology and Medicine, Kyiv, Ukraine

³Department of Geriatrics, National Institute of Geriatrics, Rheumatology, and Rehabilitation, Warsaw, Poland

⁴Department of Toxicology, Faculty of Pharmacy, Medical University of Gdansk, Poland

⁵1st Chair and Department of Cardiology, Medical University of Warsaw, Poland

⁶Henry JN Taub Department of Emergency Medicine, Baylor College of Medicine, Houston, TX, United States

⁷Post-Graduate School of Occupational Health, Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome, Italy

⁸Department of Mathematics and Statistics, Laboratory for Industrial and Applied Mathematics (LIAM), York University, Toronto, Canada

⁹1st Department of Cardiology, Medical University of Gdansk, Poland

¹⁰Institute of Outcomes Research, Maria Skłodowska-Curie Medical Academy, Warsaw, Poland

¹¹Research Unit, Maria Skłodowska-Curie Białystok Oncology Center, Białystok, Poland

¹²Department of Clinical Research and Development, LUXMED Group, Warsaw, Poland

Abstract

Background: *In contemporary clinical practice, there is an increasing need for new clinically relevant biomarkers potentially optimizing management strategies in patients with suspected acute coronary syndrome (ACS). This study aimed to determine the diagnostic utility of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (suPAR) levels in individuals with suspected ACS.*

Methods: *A literature search was performed in Web of Science, PubMed, Scopus, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials databases, for studies comparing suPAR levels among patients with and without ACS groups. The methodological quality of the included papers was assessed using the Newcastle-Ottawa Scale. A fixed-effects model was used if $I^2 < 50\%$; otherwise, the random-effects model was performed.*

Results: *Five studies with 3417 participants were included in the meta-analysis. Pooled analysis showed that mean suPAR levels in the ACS group were statistically significantly higher than in the control group (3.56 ± 1.38 vs. 2.78 ± 0.54 ng/mL, respectively; mean difference: 1.04; 95% confidence interval: 0.64–1.44; $I^2 = 99\%$; $p < 0.001$).*

Conclusions: *In the context of ACS, suPAR is a potential biomarker for the early identification of medical conditions in individuals who are being treated in emergency rooms. (Cardiol J 2024; 31, 4: 564–572)*

Keywords: soluble urokinase plasminogen activator receptor, suPAR, acute coronary syndrome, ACS, biomarker, meta-analysis

Address for correspondence: Łukasz Szarpak, Assoc. Prof., PhD, DPH, DBA, LL.D., Henry JN Taub Department of Emergency Medicine, Baylor College of Medicine, One Baylor Plaza — BCM285, Houston, TX 77030, USA, tel: +48 500186225, e-mail: Łukasz.szarpak@gmail.com

Received: 26.06.2023

Accepted: 19.08.2023

Early publication date: 26.09.2023

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.

Introduction

Globally, an estimated 7 million persons are diagnosed with acute coronary syndrome (ACS) yearly [1]. ACS refers to a group of thrombotic coronary artery diseases (CAD) that include unstable angina (UA), myocardial infarction with ST-segment elevation (STEMI), and myocardial infarction without ST-segment elevation (NSTEMI) [2]. The differentiation between STEMI and NSTEMI is crucial in applying appropriate treatment according to guidelines [3–5].

In past decades cardiac troponin (cTn) emerged as a potent and widely used biomarker of myocardial infarction (MI) [6]. Elevated cTn values are still required to diagnose MI according to the Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction published in 2018. Moreover, the change (rise or fall) in the cTn level is needed to diagnose the acute nature of MI [7]. Despite the undeniable usefulness of cTn in MI diagnosis, some drawbacks significantly limit its infallibility. First, cTn is a biomarker of myocardial necrosis. Thus, it is elevated in STEMI and NSTEMI but may not be increased in UA patients, who should also be diagnosed with ACS [8]. Next, despite the high sensitivity of cTn, its specificity hovers around 80% because it can also be elevated in other conditions [9]. Last, the increase in cTn levels following MI may be observed even after more than 4 hours [10], significantly limiting early revascularization crucial in STEMI.

The above limitations of cTn advocate the search for novel diagnostic biomarkers of ACS that could complement cTn in the areas where its usefulness is limited, particularly at an early stage of ACS, among patients with renal dysfunctions, and cardiac conditions other than ACS. Extensive research in this field will eventually establish an ACS biomarker mini-panel. Many molecules have been investigated as potential biomarkers in ACS [11]. Heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP) was extensively evaluated and gave hope for an early diagnosis of AMI. Nevertheless, a meta-analysis showed that H-FABP had limited usefulness alone [12]. Copeptin is another important biomarker widely studied in terms of AMI diagnosis. It was established to diagnose AMI early after the onset of symptoms, even though cTn was still negative. The most efficient combination of both biomarkers was copeptin and cTn, which had a very high negative predictive value [13, 14]. More recently, microRNAs (miRs) have been comprehensively investigated in various cardiovascular conditions, including ACS [15–17].

Ling et al. [18] demonstrated that patients with ACS had higher levels of miR-21 and miR-126 than healthy controls. MicroRNAs play a diagnostic role; they were established as potential prognostic and treatment-predictive biomarkers in many cardiovascular conditions [19–22].

Another potential diagnostic biomarker in ACS is soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) because of its involvement in inflammatory processes essential for plaque formation in ACS [23, 24]. It can be detected in different body fluids, including blood, plasma, serum, urine, and cerebrospinal fluid. suPAR is primarily found in plasma. When collecting blood for suPAR measurement, anticoagulants such as ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA), citrate, or heparin are commonly used to prevent clotting and preserve the plasma [25]. suPAR is formed from urokinase plasminogen activator receptor (uPAR), a protein linked to the cell membrane by glycosylphosphatidylinositol, which can be cut off from the cell surface, resulting in the release of a soluble form called soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR). uPAR is mainly found in immune, endothelial, and smooth muscle cell membranes [26]. Due to the predominant presence of uPAR on immune cells, suPAR may be elevated in conditions with inflammation [27]. suPAR was shown to be associated with different diseases, including the recently widespread coronavirus disease 2019 (COVID-19), in which suPAR levels are elevated and may predict mortality [28]. Importantly, suPAR levels were shown to predict cardiovascular mortality and morbidity as assessed in the general population [29]. suPAR was indicated as a promising prognostic biomarker in emergency patients with ACS (Fig. 1) [30].

Ischemic symptoms, abnormalities on an electrocardiogram, and an increase in blood biomarkers were generally required to make a diagnosis of ACS. However, the symptoms are sometimes rather unusual or absent, and around 33% of patients who arrive at the hospital's emergency department with a MI may not be experiencing chest pains [31]. Similarly, alterations in an electrocardiogram that aid in early diagnosis may be insufficient or completely absent in around 40% of individuals [32]. Furthermore, anomalies in the ST segment may be detected in other cardiac conditions, such as pericarditis, left ventricular hypertrophy, cardiomyopathies, and channelopathies, which may add to difficulties in diagnosis of the illness. As a result of these concerns, we must find the most suitable and reliable biomarker for early diagnosis, prognosis, and classification of ACS patients to enhance the

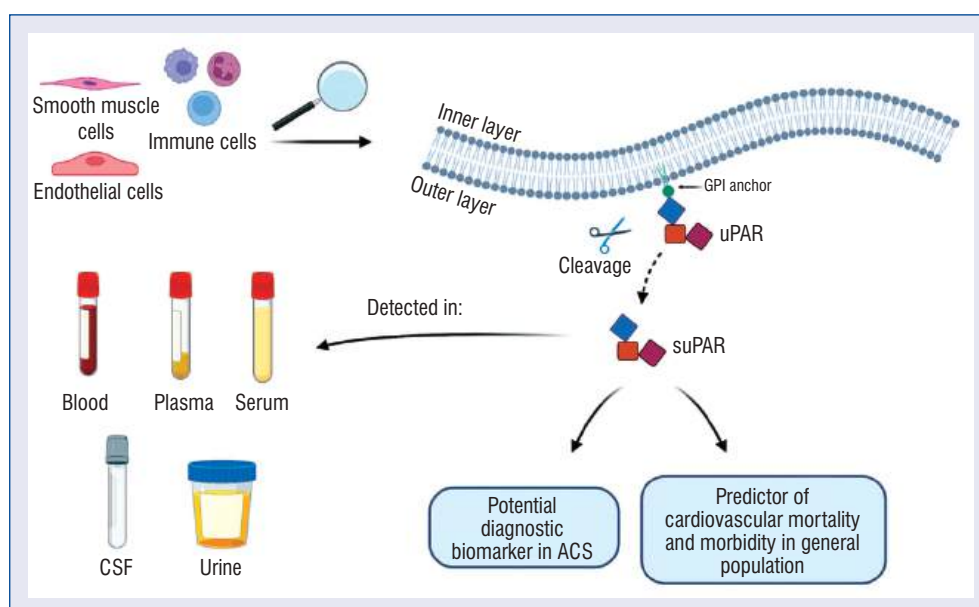


Figure 1. The potential utility of soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) in acute coronary syndrome (ACS); CSF — cerebrospinal fluid; GPI — glycosyl-phosphatidylinositol; uPAR — urokinase plasminogen activator receptor

treatment that these patients get and to ensure the best possible outcome. This systematic review and meta-analysis were conducted to highlight suPAR as a developing ACS biomarker that can be categorized according to its clinical value and function in diagnosing ACS.

Methods

This meta-analysis was carried out following the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines [33], and we pre-registered its protocol with PROSPERO (CRD42023431413).

Search strategy and study selection

From January 1st, 2000, to June 16th, 2023, we conducted a comprehensive systematic literature search in the following medical electronic databases: Web of Science, PubMed, Scopus, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials, to find papers investigating the diagnostic significance of suPAR in adults with ACS. In addition to the online database search, Google Scholar was employed. A distinct and appropriate search strategy was employed for each source. We were looking for the following terms: “su-PAR” OR “soluble urokinase plasminogen activator receptor” AND

“acute coronary syndrome” OR “ACS” OR “STEMI” OR “ST-elevation myocardial infarction” OR “NSTEMI” OR “non-ST-elevation myocardial infarction” OR “myocardial infarction” OR “MI” OR “UA” OR “unstable angina”. In addition, we also manually reviewed the reference lists of relevant articles for potential studies. EndNote (version X7; Thomson Reuters) was used to manage the search results. Following an initial search, the duplicate results were deleted.

Two reviewers (M.P. and N.L.B.) independently examined the search criteria and compared the titles and abstracts of the publications found by the databases. The same reviewers then independently examined the full texts of all possibly relevant publications. If there was a disagreement on which literature papers to select, it was resolved with the assistance of another reviewer (L.S.).

Eligibility criteria

All research studies that matched the following criteria were included: (1) cross-sectional or cohort studies; and (2) comparisons of suPAR levels between ACS and control patients. The following were the exclusion criteria: (1) children or pregnant women; (2) reviews; (3) editorials, letters, and conference papers; and (4) non-English-language research.

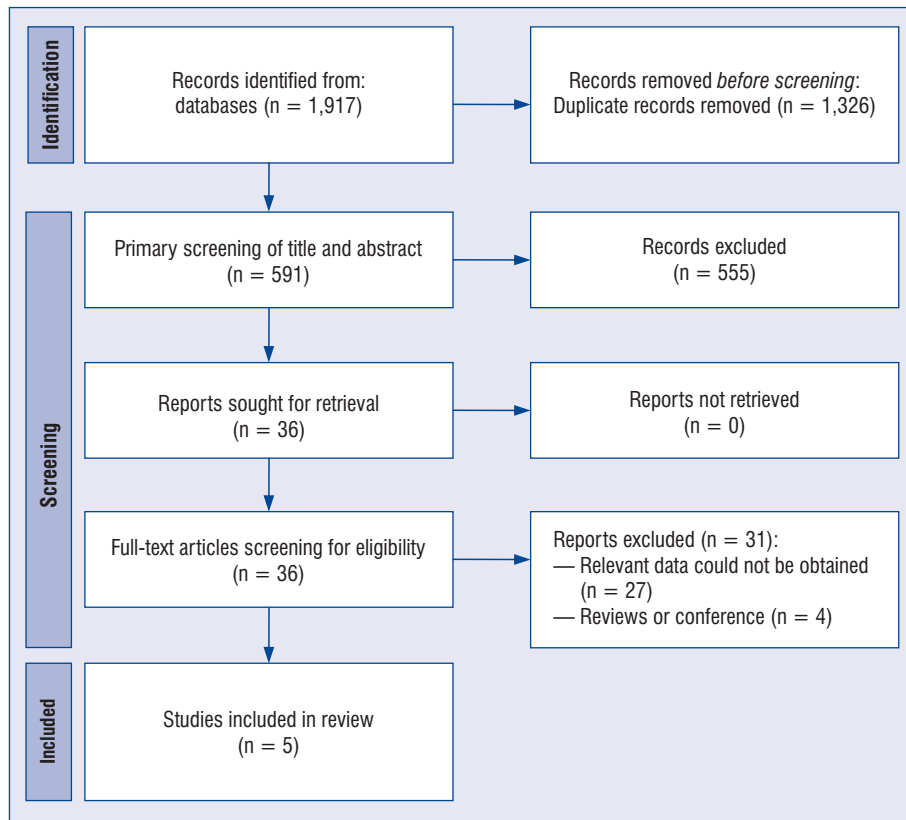


Figure 2. Flowchart detailing selection and screening of the studies included in this review

Data extraction

Two investigators (M.M. and M.P.) worked separately to choose studies that matched the aforementioned inclusion criteria. Any disagreements were resolved through discussion or referral to a third author (A.N.). Two different writers extracted the data using the standardized form. First author's name, year of publication, research origin, sample size, proportion of male subjects, age, study design, and suPAR levels among study groups were retrieved.

Risk of bias assessment

Five reviewers (M.P., L.S., N.L.B., F.C., and Z.R.) independently assessed the risk of bias in the individual studies. Inconsistencies were resolved through the consensus of all researchers.

First, the methodological quality of the included papers was assessed using the Newcastle-Ottawa Scale (NOS) [34]. The NOS evaluates each publication based on three general criteria: "selection of study groups," "comparability of study groups," and "determination of either the exposure or outcome of interest for case-control or cohort studies," respectively. As a result, NOS

can quantify article biases such as selection and information bias. The quality of the papers spans from poor (0–4) to moderate (5–6) to high (7–9), signifying 3 distinct degrees of research quality.

In addition, we performed a sensitivity analysis in which we attempted to eliminate one research study at a time from a meta-analysis, re-estimated the overall effect size, and compared it to the results of the meta-analysis prior to this exclusion. If the results before and after were not significantly different, it showed that a single study had no discernible influence on heterogeneity.

Statistical analysis

To perform a meta-analysis, Review Manager 5.4 (Copenhagen: The Cochrane Collaboration, 2014, Denmark) and Stata version 16 (StataCorp LP, Texas, USA) were used.

To assess suPAR levels, we used mean differences as the effect metric, with 95% confidence intervals (CIs). Hozo's approach was used to determine estimated means and standard deviations when suPAR values were reported as medians with an interquartile range [35]. Cochran's Q statistics and Higgins' index (I^2) were used to calculate

heterogeneity, with 25%, 50%, and 75% representing moderate, substantial, and significant heterogeneity, respectively [36]. The fixed-effects model was used when $I^2 < 50\%$; otherwise, the random-effects model was used. If there were more than 10 trials in a single meta-analysis, Egger’s test and funnel plots were employed to analyze possible bias, and funnel plot tests were used for asymmetry to investigate potential publication bias. All p values were calculated using a two-sided test and were defined as < 0.05 .

Results

The search method produced 1917 items (Fig. 2). Due to duplication, 1326 papers were discarded, and 591 articles were further excluded following a preliminary evaluation of titles and abstracts, resulting in 36 research papers. Finally, 5 items from Austria, Germany, and Turkey remained [37–41]. The 5 included studies had available data on 3417 patients (1148 with ACS and 2269 in the control group). They were published between 2015 and 2022. The mean age of ACS patients was 63.9 ± 5.8 years, compared to 62.6 ± 4.2 years in the non-ACS patient group. The general characteristics of the studies are shown in Table 1. The methodologic quality of the included trials was low, as summarized in Table 1.

All 5 studies reported differences in suPAR values between ACS and non-ACS (control) patients. Pooled analysis showed that mean suPAR levels in the ACS group were 3.56 ± 1.38 ng/mL, compared to 2.78 ± 0.54 ng/ml for the control group (mean differences: 1.04; 95% CI: 0.64–1.44; $I^2 = 99\%$; $p < 0.001$; Fig. 3). The results from the sensitivity analysis did not alter the direction.

Discussion

The meta-analysis showed that the mean suPAR level for the ACS was 3.56 (1.38), and the mean suPAR level for the control group was 2.78 (0.54). The mean difference was 1.04 [0.64, 1.44]. This indicates that the average suPAR level increased after ACS statistically significantly compared to the control group. This fact is rationally explained by the pathomechanisms of ACS. Conducted studies have indicated that suPAR is involved in the pathogenesis of ACS. It is related to inflammation in the endothelium affected by the atherosclerotic process. suPAR also increases macrophage infiltration, leading to an increased pro-inflammatory response in the endothelium.

Table 1. Baseline characteristics of studies included in the meta-analysis

Study	Country	Acute coronary syndrome group			Control group			Newcastle-Ottawa Score
		No.	Age	Female sex	No.	Age	Female sex	
Can et al., 2015 [37]	Turkey	55	55.85 ± 11.26	10 (18.2%)	70	54.03 ± 6.89	22 (31.4%)	8
Nikorowitsch et al., 2020 [38]	Germany	626	62.5 ± 2.3	138 (22.0%)	1077	63.3 ± 2.2	230 (21.4%)	9
Scherthaner et al., 2017 [39]	Austria	118	63.5 ± 11.2	32 (27.1%)	76	62.9 ± 9.7	51 (67.1%)	8
Sörensen et al., 2019 [40]	Germany	308	67.5 ± 3.0	101 (32.8%)	1006	62.3 ± 4.2	367 (36.5%)	8
Topf et al., 2022 [41]	Austria	41	70.3 ± 4.3	37 (92.5%)	40	65.3 ± 4.7	38 (92.7%)	8

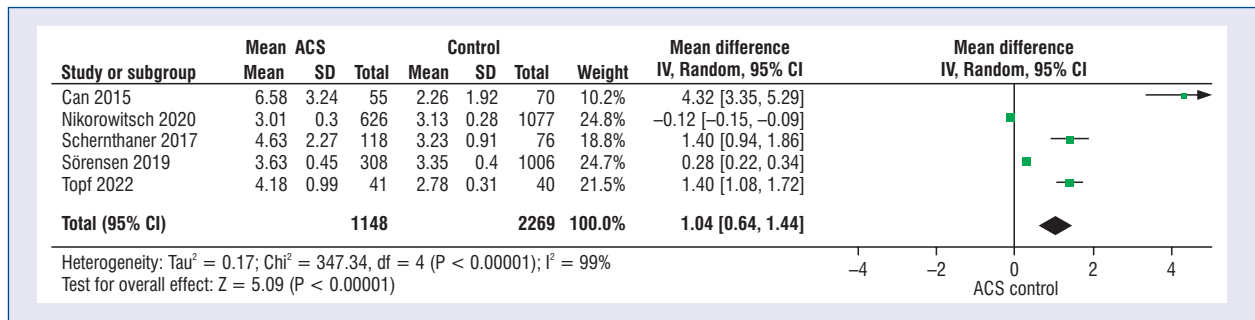


Figure 3. Forest plot of soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) values among patients with and without acute coronary syndrome (ACS). The center of each square represents the mean ratio for individual trials, and the corresponding horizontal line stands for the 95% confidence interval (CI). The diamonds represent pooled results; SD — standard difference

In addition, increased infiltration with macrophages promotes the formation of lipid-laden foam cells within plaques.

Moreover, when bound to cells bearing the uPAR receptor, plasminogen activators play a role in promoting fibrinolysis, tissue remodeling, and cell signaling. Consequently, an increase in the inflammatory reaction and an increase in the susceptibility of the atherosclerotic plaque to rupture, deepening its instability, is observed [23]. Based on the ACS pathophysiology, suPAR may be a valuable biomarker in cardiovascular diseases [42, 43].

Soluble urokinase plasminogen activator receptor has been studied as a potentially useful biomarker in patients diagnosed with a first acute MI (AMI) treated with percutaneous coronary intervention, and it is a good predictor of all-cause mortality and cardiovascular mortality [44]. Another analysis indicated that a suPAR level ≥ 3.5 ng/mL is an independent predictor of the risk of MI (hazard ratio [HR]: 3.2, $p < 0.0001$) and cardiovascular death (HR: 2.62; $p < 0.0001$). suPAR predicted not only the occurrence of CAD, but also the suPAR level correlated with the severity of CAD [45]. The suPAR level and advanced echocardiography turned out to be a good stratifier in patients diagnosed with diabetes but without heart disease (preserved left ventricular ejection fraction), allowing the selection of patients requiring intensified medical care [46]. A meta-analysis of patients with chronic kidney disease showed that in this patient population, elevated suPAR levels are also predictive of increased risk of cardiovascular disease ($p < 0.001$; HR: 3.06; 95% CI: 2.21–4.22; $I^2 = 0.0\%$). This prediction makes it possible, similarly to the population of patients with diabetes, to intensify the treatment and isolate the population requiring in-depth cardiological diagnostics [47].

In turn, another study showed a good correlation between the suPAR level and N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) concentration (and heart failure), but the suPAR level was not a predictor of atrial fibrillation [48]. An interesting phenomenon is a transient and initial increase in suPAR level after transcatheter aortic valve implantation. This increase is probably related to the implantation procedure itself, which inevitably leads to endothelial damage even with minimally invasive techniques. Although interesting, the increase in the suPAR level observed in this case seems to be of no clinical significance [49]. A recently published meta-analysis of 14,738 patients diagnosed with CAD confirmed that patients with elevated suPAR levels had a significantly higher risk of all-cause mortality (HR: 2.24; 95% CI: 1.97–2.55) and death due to a cardiovascular event (HR: 2.02; 95% CI: 1.58–2.58). Meta-analysis failed to support the predictive power of suPAR for major cardiovascular events (HR: 1.63; 95% CI: 0.86–3.11) [50].

It is worth mentioning that there are some indications in the literature that suPAR is a better predictor than a diagnostic biomarker. Moreover, compared to other markers of inflammation, particularly C-reactive protein, the increase in suPAR level is directly related to endothelial degradation and an increase in endothelial inflammation. In addition, increased C-reactive protein is observed with increasing body mass index or waist circumference. At the same time, the suPAR level is more independent of these indicators, which are also well-known factors in the development of cardiovascular disease. Although this meta-analysis focuses on the diagnostic usefulness of suPAR, given its potential prognostic properties, directions for further research should focus on

the prospective follow-up of patients with ACS over a longer period. The 1-year time horizon adopted most often in publications is too short to determine the relationship between the suPAR level and cardiovascular events and mortality. The longest follow-up period in the studies included in this meta-analysis (3.5 years) is too short. In addition, it is necessary to conduct a study in which the measurement of the suPAR level is repeated periodically, at strictly defined time intervals. The time distance from an acute coronary event should lead to a decrease in suPAR level, especially when intensive treatment is initiated, e.g., optimal doses of statins. Nevertheless, our meta-analysis aimed to assess the diagnostic utility of suPAR.

The limitations of the studies included in this meta-analysis should be briefly summarized. Can et al. [37], in the limitations of their paper, emphasized that the suPAR level was not measured immediately after the onset of symptoms of AMI, and there were no laboratory measurements in the longer follow-up, i.e., after the second day following the coronary event [37]. In comparison, the study presented by Nikorowitsch et al. [38] included a 3.5-year follow-up. It showed that the suPAR level could independently predict cardiovascular death and reinfarction in patients with clinically and hemodynamically confirmed CAD. In addition, the cohort included as many as 1703 patients. A critical methodological limitation of the study was the inclusion of CAD patients requiring coronary angiography. The authors emphasized that there was a large population of patients with CAD who did not require invasive intervention. Therefore, the predictive properties of suPAR in this population are not sufficiently understood currently. Schernthaner et al. [39], in turn, pointed out that their study was from a single center and included a relatively small number of patients. However, it is worth noting that it is still larger than the study presented by Can et al. [37] (194 vs. 125 patients). Clinical parameters (e.g., ejection fraction), as well as other laboratory tests (e.g., NT-proBNP or inflammatory markers), correlated significantly with new biomarkers determined in the study, including the suPAR level [39].

Sörensen et al. [40] indicated that the population included in their study was very heterogeneous. Of the 1314 patients, 1006 were diagnosed as non-AMI. Patients were admitted to the emergency department with symptoms suggestive of AMI; however, in the vast majority (approximately 75.56%), AMI was excluded. Although the average suPAR level in AMI patients vs. non-AMI did not

differentiate, the suPAR level was a good predictor of 1-year mortality. The study's authors also emphasized that no other pro-inflammatory markers were determined in the study, so it was impossible to draw conclusions as to whether suPAR is superior to other pro-inflammatory markers in predicting mortality [40]. Topf et al. [41], in turn, focused their study on Takotsubo syndrome, which led to a significant overrepresentation of women in the population of patients with ACS and the control group. This translates into a limited ability to generalize the results [41].

Limitations of the study

The main limitation of our meta-analysis is the small number of included studies. However, considering the inclusion and exclusion criteria and the proposed article selection strategy, all possible papers were included in the study. The I^2 statistic indicates high heterogeneity in the meta-analysis. Nevertheless, it should be noted that the heterogeneity may be overestimated with the small number of included studies. The greatest diversity is observed in the definition of the control group in the studies included in the meta-analysis. However, this problem is typical of observational studies, including cohort studies, where we identify significant difficulties in selecting patients included in the control group.

Conclusions

In the context of ACS, suPAR is a potential biomarker for the early identification of medical conditions in individuals who are being treated in emergency rooms.

Conflict of interest: None declared.

References

1. Bhatt DL, Lopes RD, Harrington RA. Diagnosis and treatment of acute coronary syndromes: a review. *JAMA*. 2022; 327(7): 662–675, doi: [10.1001/jama.2022.0358](https://doi.org/10.1001/jama.2022.0358), indexed in Pubmed: [35166796](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35166796/).
2. Sarkees ML, Bavry AA. Acute coronary syndrome (unstable angina and non-ST elevation MI). *BMJ Clin Evid*. 2009; 2009, indexed in Pubmed: [19445778](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19445778/).
3. Montalescot G, Dallongeville J, Van Belle E, et al. STEMI and NSTEMI: are they so different? 1 year outcomes in acute myocardial infarction as defined by the ESC/ACC definition (the OPERA registry). *Eur Heart J*. 2007; 28(12): 1409–1417, doi: [10.1093/eurheartj/ehm031](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm031), indexed in Pubmed: [17412730](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17412730/).
4. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for

- the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011; 32: 2999–3054, doi: [10.1093/eurheartj/ehr236](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr236), indexed in Pubmed: [21873419](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21873419/).
5. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018; 39(2): 119–177, doi: [10.1093/eurheartj/ehx393](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393), indexed in Pubmed: [28886621](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28886621/).
6. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med*. 2009; 361(9): 858–867, doi: [10.1056/NEJMoa0900428](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0900428), indexed in Pubmed: [19710484](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19710484/).
7. Thygesen K, Alpert J, Jaffe A, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation*. 2018; 138(20): e618–e651, doi: [10.1161/cir.0000000000000617](https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000617).
8. D'Souza M, Sarkisian L, Saaby L, et al. Diagnosis of unstable angina pectoris has declined markedly with the advent of more sensitive troponin assays. *Am J Med*. 2015; 128(8): 852–860, doi: [10.1016/j.amjmed.2015.01.044](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2015.01.044), indexed in Pubmed: [25820165](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25820165/).
9. Brush JE, Kaul S, Krumholz HM. Troponin testing for clinicians. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68(21): 2365–2375, doi: [10.1016/j.jacc.2016.08.066](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.08.066), indexed in Pubmed: [27884254](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27884254/).
10. Daubert MA, Jeremias A. The utility of troponin measurement to detect myocardial infarction: review of the current findings. *Vasc Health Risk Manag*. 2010; 6: 691–699, doi: [10.2147/vhrm.s5306](https://doi.org/10.2147/vhrm.s5306), indexed in Pubmed: [20859540](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20859540/).
11. Zimodro JM, Gasecka A, Jaguszewski M, et al. Role of copeptin in diagnosis and outcome prediction in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Biomarkers*. 2022; 27(8): 720–726, doi: [10.1080/1354750X.2022.2123042](https://doi.org/10.1080/1354750X.2022.2123042), indexed in Pubmed: [36083024](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36083024/).
12. Bruins Slot MHE, Reitsma JB, Rutten FH, et al. Heart-type fatty acid-binding protein in the early diagnosis of acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2010; 96(24): 1957–1963, doi: [10.1136/hrt.2010.208272](https://doi.org/10.1136/hrt.2010.208272), indexed in Pubmed: [21088120](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21088120/).
13. Keller T, Tzikas S, Zeller T, et al. Copeptin improves early diagnosis of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55(19): 2096–2106, doi: [10.1016/j.jacc.2010.01.029](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.01.029), indexed in Pubmed: [20447532](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20447532/).
14. Szarpak L, Lapinski M, Gasecka A, et al. Performance of copeptin for early diagnosis of acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis of 14,139 patients. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2021; 9(1): 6, doi: [10.3390/jcdd9010006](https://doi.org/10.3390/jcdd9010006), indexed in Pubmed: [35050216](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35050216/).
15. Qiao XR, Zheng T, Xie Y, et al. MiR-146a rs2910164 (G/C) polymorphism is associated with the development and prognosis of acute coronary syndromes: an observational study including case control and validation cohort. *J Transl Med*. 2023; 21(1): 325, doi: [10.1186/s12967-023-04140-4](https://doi.org/10.1186/s12967-023-04140-4), indexed in Pubmed: [37189131](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37189131/).
16. Masoodi Khabar P, Ghaydari ME, Vazifeh Shiran N, et al. Platelet microRNA-484 as a novel diagnostic biomarker for acute coronary syndrome. *Lab Med*. 2023; 54(3): 256–261, doi: [10.1093/labmed/lmac102](https://doi.org/10.1093/labmed/lmac102), indexed in Pubmed: [36214592](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36214592/).
17. Gager GM, Eyileten C, Postula M, et al. Expression patterns of MiR-125a and MiR-223 and their association with diabetes mellitus and survival in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Biomedicines*. 2023; 11(4), doi: [10.3390/biomedicines11041118](https://doi.org/10.3390/biomedicines11041118), indexed in Pubmed: [37189736](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37189736/).
18. Ling H, Guo Z, Shi Y, et al. Serum exosomal microRNA-21, microRNA-126, and PTEN are novel biomarkers for diagnosis of acute coronary syndrome. *Front Physiol*. 2020; 11: 654, doi: [10.3389/fphys.2020.00654](https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00654), indexed in Pubmed: [32595526](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32595526/).
19. Grodzka O, Procyk G, Gasecka A. The role of microRNAs in myocarditis-what can we learn from clinical trials? *Int J Mol Sci*. 2022; 23(24), doi: [10.3390/ijms232416022](https://doi.org/10.3390/ijms232416022), indexed in Pubmed: [36555663](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36555663/).
20. Procyk G, Klimczak-Tomaniak D, Sygitowicz G, et al. Circulating and platelet micrornas in cardiovascular risk assessment and antiplatelet therapy monitoring. *J Clin Med*. 2022; 11(7), doi: [10.3390/jcm11071763](https://doi.org/10.3390/jcm11071763), indexed in Pubmed: [35407371](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35407371/).
21. Martinez-Arroyo O, Ortega A, Flores-Chova A, et al. High miR-126-3p levels associated with cardiovascular events in a general population. *Eur J Intern Med*. 2023; 113: 49–56, doi: [10.1016/j.ejim.2023.04.013](https://doi.org/10.1016/j.ejim.2023.04.013), indexed in Pubmed: [37080818](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37080818/).
22. Choi YY, Kim A, Lee Y, et al. The miR-126-5p and miR-212-3p in the extracellular vesicles activate monocytes in the early stage of radiation-induced vascular inflammation implicated in atherosclerosis. *J Extracell Vesicles*. 2023; 12(5): e12325, doi: [10.1002/jev2.12325](https://doi.org/10.1002/jev2.12325), indexed in Pubmed: [37140946](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37140946/).
23. Hodges GW, Bang CN, Wachtell K, et al. suPAR: a new biomarker for cardiovascular disease? *Can J Cardiol*. 2015; 31(10): 1293–1302, doi: [10.1016/j.cjca.2015.03.023](https://doi.org/10.1016/j.cjca.2015.03.023), indexed in Pubmed: [26118447](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26118447/).
24. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, et al. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis*. 2000; 148(2): 209–214, doi: [10.1016/s0021-9150\(99\)00463-3](https://doi.org/10.1016/s0021-9150(99)00463-3), indexed in Pubmed: [10657556](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10657556/).
25. Backes Y, van der Sluijs KF, Mackie DP, et al. Usefulness of suPAR as a biological marker in patients with systemic inflammation or infection: a systematic review. *Intensive Care Med*. 2012; 38(9): 1418–1428, doi: [10.1007/s00134-012-2613-1](https://doi.org/10.1007/s00134-012-2613-1), indexed in Pubmed: [22706919](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22706919/).
26. Sidenius N, Andolfo A, Fesce R, et al. Urokinase regulates vitronectin binding by controlling urokinase receptor oligomerization. *J Biol Chem*. 2002; 277(31): 27982–27990, doi: [10.1074/jbc.M111736200](https://doi.org/10.1074/jbc.M111736200), indexed in Pubmed: [12034711](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12034711/).
27. Thunø M, Macho B, Eugen-Olsen J. suPAR: the molecular crystal ball. *Dis Markers*. 2009; 27(3): 157–172, doi: [10.3233/DMA-2009-0657](https://doi.org/10.3233/DMA-2009-0657), indexed in Pubmed: [19893210](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19893210/).
28. Matuszewski M, Ładny J, Rafique Z, et al. Prediction value of soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) in COVID-19 patients — a systematic review and meta-analysis. *Ann Agric Environ Med*. 2023; 30(1): 142–147, doi: [10.26444/aaem/160084](https://doi.org/10.26444/aaem/160084), indexed in Pubmed: [36999867](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36999867/).
29. Lyngbæk S, Marott JL, Sehestedt T, et al. Cardiovascular risk prediction in the general population with use of suPAR, CRP, and Framingham Risk Score. *Int J Cardiol*. 2013; 167(6): 2904–2911, doi: [10.1016/j.ijcard.2012.07.018](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.07.018), indexed in Pubmed: [22909410](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22909410/).
30. Chenevier-Gobeaux C, Lemarechal H, Doumenc B, et al. Prognostic value of soluble urokinase plasminogen activator receptor in patients presenting to the emergency department with chest pain suggestive of acute coronary syndrome. *Clin Biochem*. 2021; 92: 19–24, doi: [10.1016/j.clinbiochem.2021.02.009](https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2021.02.009), indexed in Pubmed: [33662350](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33662350/).
31. Canto JG, Shlipak MG, Rogers WJ, et al. Prevalence, clinical characteristics, and mortality among patients with myocardial infarction presenting without chest pain. *JAMA*. 2000; 283(24):

- 3223–3229, doi: [10.1001/jama.283.24.3223](https://doi.org/10.1001/jama.283.24.3223), indexed in Pubmed: [10866870](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10866870/).
32. Rouan GW, Lee TH, Cook EF, et al. Clinical characteristics and outcome of acute myocardial infarction in patients with initially normal or nonspecific electrocardiograms (a report from the Multicenter Chest Pain Study). *Am J Cardiol*. 1989; 64(18): 1087–1092, doi: [10.1016/0002-9149\(89\)90857-6](https://doi.org/10.1016/0002-9149(89)90857-6), indexed in Pubmed: [2683709](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2683709/).
33. Page M, McKenzie J, Bossuyt P, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021; 372: n71, doi: [10.1136/bmj.n71](https://doi.org/10.1136/bmj.n71).
34. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol*. 2010; 25(9): 603–605, doi: [10.1007/s10654-010-9491-z](https://doi.org/10.1007/s10654-010-9491-z), indexed in Pubmed: [20652370](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20652370/).
35. Hozo SP, Djulbegovic B, Hozo I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. *BMC Med Res Methodol*. 2005; 5: 13, doi: [10.1186/1471-2288-5-13](https://doi.org/10.1186/1471-2288-5-13), indexed in Pubmed: [15840177](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15840177/).
36. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011; 343: d5928, doi: [10.1136/bmj.d5928](https://doi.org/10.1136/bmj.d5928), indexed in Pubmed: [22008217](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22008217/).
37. Can Ü, Yerlikaya F, Tokar A, et al. Serum level of suPAR and YKL-40, a new biomarker in patients with acute myocardial infarction? *Acta Med Anatol*. 2015; 3(4): 137, doi: [10.15824/actamedica.70033](https://doi.org/10.15824/actamedica.70033).
38. Nikorowitsch J, Borchardt T, Appelbaum S, et al. Cardio-Renal biomarker soluble urokinase-type plasminogen activator receptor is associated with cardiovascular death and myocardial infarction in patients with coronary artery disease independent of troponin, C-reactive protein, and renal function. *J Am Heart Assoc*. 2020; 9(8): e015452, doi: [10.1161/JAHA.119.015452](https://doi.org/10.1161/JAHA.119.015452), indexed in Pubmed: [32299288](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32299288/).
39. Scherthaner C, Lichtenauer M, Wernly B, et al. Multibiomarker analysis in patients with acute myocardial infarction. *Eur J Clin Invest*. 2017; 47(9): 638–648, doi: [10.1111/eci.12785](https://doi.org/10.1111/eci.12785), indexed in Pubmed: [28683166](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28683166/).
40. Sörensen NA, Nikorowitsch J, Neumann JT, et al. Predictive value of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor for mortality in patients with suspected myocardial infarction. *Clin Res Cardiol*. 2019; 108(12): 1386–1393, doi: [10.1007/s00392-019-01475-1](https://doi.org/10.1007/s00392-019-01475-1), indexed in Pubmed: [30989318](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30989318/).
41. Topf A, Mirna M, Paar V, et al. The differential diagnostic value of selected cardiovascular biomarkers in Takotsubo syndrome. *Clin Res Cardiol*. 2022; 111(2): 197–206, doi: [10.1007/s00392-021-01956-2](https://doi.org/10.1007/s00392-021-01956-2), indexed in Pubmed: [34727211](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34727211/).
42. Velissaris D, Zareifopoulos N, Koniari I, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor as a diagnostic and prognostic biomarker in cardiac disease. *J Clin Med Res*. 2021; 13(3): 133–142, doi: [10.14740/jocmr4459](https://doi.org/10.14740/jocmr4459), indexed in Pubmed: [33854652](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33854652/).
43. Hindy G, Tyrrell DJ, Vashbinder A, et al. Increased soluble urokinase plasminogen activator levels modulate monocyte function to promote atherosclerosis. *J Clin Invest*. 2022; 132(24): e158788, doi: [10.1172/JCI158788](https://doi.org/10.1172/JCI158788), indexed in Pubmed: [36194491](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36194491/).
44. Wlazeł RN, Migala M, Zielińska M, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor in one-year prediction of major adverse cardiac events in patients after first myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Arch Med Sci*. 2019; 15(1): 72–77, doi: [10.5114/aoms.2016.63596](https://doi.org/10.5114/aoms.2016.63596), indexed in Pubmed: [30697255](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30697255/).
45. Eapen DJ, Manocha P, Ghasemzadeh N, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor level is an independent predictor of the presence and severity of coronary artery disease and of future adverse events. *J Am Heart Assoc*. 2014; 3(5): e001118.
46. Theilade S, Rossing P, Eugen-Olsen J, et al. SuPAR level is associated with myocardial impairment assessed with advanced echocardiography in patients with type 1 diabetes with normal ejection fraction and without known heart disease or end-stage renal disease. *Eur J Endocrinol*. 2016; 174(6): 745–753, doi: [10.1530/EJE-15-0986](https://doi.org/10.1530/EJE-15-0986), indexed in Pubmed: [26951602](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26951602/).
47. Shuai T, Yan P, Xiong H, et al. Association between soluble urokinase-type plasminogen activator receptor levels and chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int*. 2019; 2019: 6927456, doi: [10.1155/2019/6927456](https://doi.org/10.1155/2019/6927456), indexed in Pubmed: [31886242](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31886242/).
48. Borné Y, Persson M, Melander O, et al. Increased plasma level of soluble urokinase plasminogen activator receptor is associated with incidence of heart failure but not atrial fibrillation. *Eur J Heart Fail*. 2014; 16(4): 377–383, doi: [10.1002/ejhf.49](https://doi.org/10.1002/ejhf.49), indexed in Pubmed: [24464777](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24464777/).
49. Mirna M, Wernly B, Paar V, et al. Multi-biomarker analysis in patients after transcatheter aortic valve implantation (TAVI). *Biomarkers*. 2018; 23(8): 773–780, doi: [10.1080/1354750X.2018.1499127](https://doi.org/10.1080/1354750X.2018.1499127), indexed in Pubmed: [30041555](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30041555/).
50. Li Y, Ding Y, Zhao Y, et al. Prognostic value of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor in coronary artery disease: a meta-analysis. *Eur J Clin Invest*. 2022; 52(12): e13867, doi: [10.1111/eci.13867](https://doi.org/10.1111/eci.13867), indexed in Pubmed: [36039688](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36039688/).

Diagnostic and Prognostic Value of Endocan in Acute Coronary Syndromes: A Meta-Analysis Comparing STEMI, NSTEMI, and Control Groups

Lukasz Szarpak^a, Michal Pruc^b, Damian Swieczkowski^{b,c}, Monika Tomaszewska^b, Togay Evrin^d, Burak Katipoglu^e, Michał Zembala^f

^a Baylor College of Medicine, United States

^b LUX MED Group, Poland

^c Medical University of Gdansk Poland

^d Yüksek İhtisas University, Türkiye

^e Ufuk University, Türkiye

^f John Paul II Catholic University of Lublin, Poland

ABSTRACT

Background: The aim of this study is to evaluate the clinical utility of endocan as a biomarker for differentiating among the various forms of acute coronary syndromes (ACS), including STEMI, NSTEMI, and unstable angina.

Methods: We conducted a thorough literature search using the Medline, Scopus, Embase, and Cochrane Library databases, encompassing publications from the databases' inceptions to August 1, 2024.

Results: The meta-analysis includes four studies. The pooled analysis demonstrates endocan levels to be elevated in the STEMI group, with a mean of 1.68 (0.84), compared to 1.20 (0.38) in the control group ($MD = 0.58$; 95% CI [0.10, 1.05]; $p = 0.02$). Endocan levels in the NSTEMI patients and control groups revealed respective levels of 1.16 (0.38) and 1.06 ($MD = 0.17$; 95% CI [0.01, 0.33]; $p = 0.03$). The pooled analysis indicates no statistically significant difference in endocan levels between the STEMI and UA/NSTEMI groups, with levels at 2.22 (1.22) and 2.64 (1.22), respectively ($MD = 0.01$; 95% CI [-0.20, 0.21]; $p = 0.95$).

Conclusions: The findings indicate endocan levels to be notably higher in patients with STEMI and NSTEMI compared to control groups, suggesting its potential involvement in the pathogenesis of acute myocardial infarction.

ARTICLE HISTORY

Received 18 May 2024

Revised 2 July 2024

Accepted 9 August 2024

KEYWORDS

endothelial cell-specific molecular 1 • endocan • ESM-1 • biomarker • STEMI • NSTEMI • diagnosis

Despite the progress in cardiovascular medicine, acute coronary syndrome (ACS) remains a challenging clinical problem (Costello & Younis, 2020; Vafaie, 2016). Prognosis is closely correlated with the subtype of ACS, with ST-elevated myocardial infarction (STEMI) associated with higher mortality rates than other subtypes of ACS (Martínez et al., 2022). Regardless of the clinical course of ACS, early risk stratification after an ACS event plays a crucial role in improving prognosis, particularly in terms of long-term outcomes. The use of biomarkers has significantly improved ACS diagnosis through the popularization of cardio-selective troponins. A strong effort is now underway to find well-suited biomarkers that facilitate the estimation of a patient's prognosis, thus enabling early risk stratification (Bauer & Toušek, 2021).

As stated by Balta et al., endothelial-specific molecule 1 (endocan) belongs to the novel biomarkers that have yet to be well-characterized. Its mechanism of action is strictly related to endothelial dysfunction and the activation of pro-inflammatory cascades (Balta et al., 2015) (Figure 1). During the COVID-19 pandemic, researchers thoroughly investigated endocan as a potential diagnostic and prognostic biomarker (Görgün et al., 2021; Khalaji et al., 2024). Laloglu and Alay determined a diagnostic cut-off level of 444.2 pg/mL, which differentiates patients with COVID-19 from healthy individuals. At this level, endocan's sensitivity and specificity were 92% and 80%, respectively. Furthermore, what was particularly useful during the COVID-19 pandemic was that endocan could predict the severity of the dis-

CORRESPONDENCE TO: Baylor College of Medicine, Henry JN Taub Department of Emergency Medicine, One Baylor Plaza - BCM285, Houston 77030-3411 United States. Email: lukasz.szarpak@gmail.com ORCID: 0000-0002-0973-5455

To cite this article: Szarpak, L., Pruc, M., Swieczkowski, D., Tomaszewska, M., Evrin, T., Katipoglu, B., & Zembala, M. (2024). Diagnostic and prognostic value of endocan in acute coronary syndromes: A meta-analysis comparing STEMI, NSTEMI, and control groups. *TRC Journal of Medicine*, 2, 33–41.

<http://dx.doi.org/10.55280/trcjm.2024.2.1.0004>

ease's clinical course (Laloglu & Alay, 2022). A preliminary study was also conducted to determine whether endocan levels can distinguish patients with mild, moderate, and severe erectile dysfunction. Karabakan et al. found the average Endocan level to statistically differ between the stages of erectile dysfunction severity (Karabakan et al., 2017). Interest in endocan continues to increase in various fields. It is primarily regarded as an indicator of very early endothelial damage, which can occur in the course of hypertension, even asymptomatic, as well as among patients with metabolic syndrome (Hirooka, 2024; Iwańczyk et al., 2022). Khalaji et al. conducted a meta-analysis suggesting that endocan can also be useful for identifying patients with chronic kidney diseases (Khalaji et al., 2023).

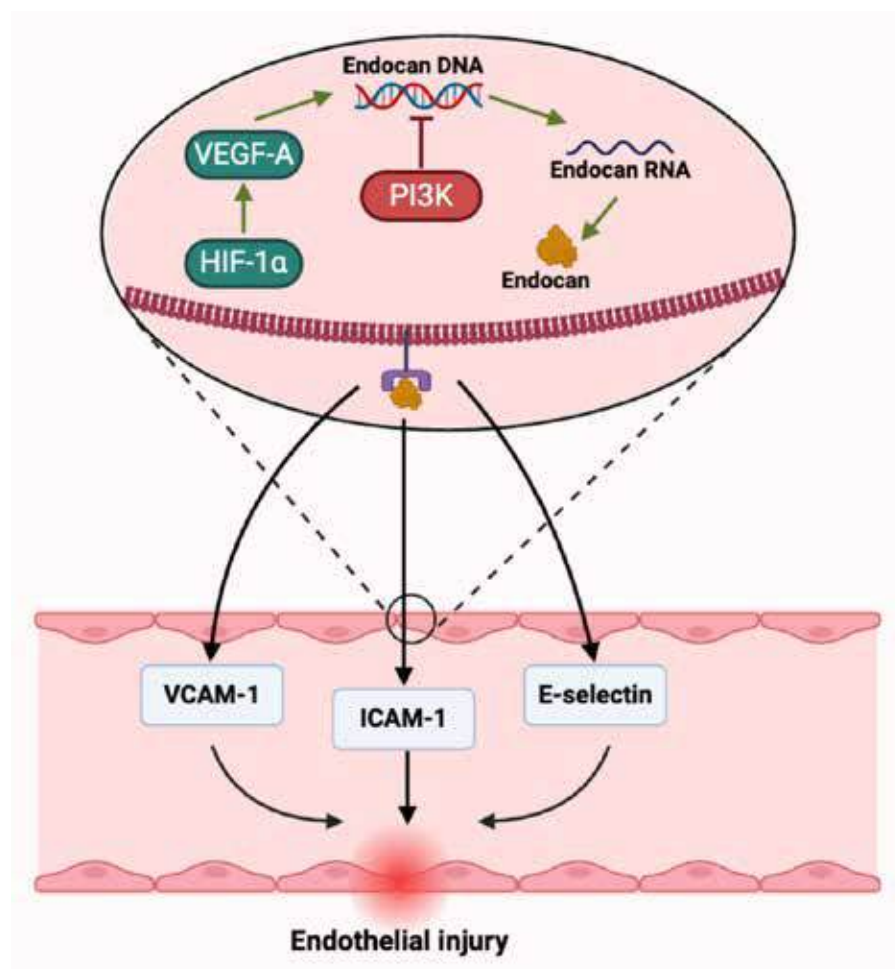


Figure 1. Endocan's mechanism of action.

Katsioupa et al. summarized the use of Endocan in cardiovascular medicine, highlighting its potential for risk stratification following major cardiovascular events (MACEs). Additionally, the difference in endocan levels between ST-elevated myocardial infarction (STEMI) and non-ST-elevated myocardial infarction (NSTEMI) or unstable angina (UA) may have potential diagnostic properties (Katsioupa et al., 2023). A pilot study from 2015 revealed a statistically significant difference in endocan levels among patients with acute myocardial infarction (AMI). However, the results had limited impact due to the small sample size, with only 30 controls and 53 participants with AMI (Kose et al., 2015). Interest in endocan has increased since Qiu et al.'s study, which found endocan serum levels to be significantly higher among patients with AMI compared to controls without AMI. Although the results of this cross-sectional study were ambiguous (no statistically significant difference between endocan and Gensini score), they remain important (Qiu et al., 2017). Based on a small study with a limited number of participants, Cimen et al. revealed endocan levels to significantly decrease after successful coronary artery bypass grafting (CABG). This is not surprising, as successful reperfusion of the ischemic tissues stabilizes endothelial damage, leading to a decrease in biomarkers associated with endothelial dysfunction (Cimen et al., 2019).

As a result, we have conducted this meta-analysis to provide more comprehensive evidence of the predictive value of endocan in patients with ACS.

Methods

This study follows the established recommendations of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement (Page et al., 2021). The protocol was registered after the search but in advance of the data extraction using the Prospective Register of Systematic Reviews (CRD42024575085).

Search Strategy

We conducted a thorough literature search in the Medline, Scopus, Embase, and Cochrane Library databases to find original articles that reported on endocan levels among ACS patients. Articles published between the databases' inceptions and August 1, 2024, were selected for review. The keywords applied to the literature retrieval included: "endothelial cell-specific molecular 1" OR "endocan" OR "ESM-1" AND "acute coronary syndrome" OR "ACS" OR "ST Segment Elevation Myocardial Infarction" OR "ST Elevated Myocardial Infarction" OR "ST-elevation MI" OR "STEMI" OR "non-ST elevation myocardial infarction" OR "NSTEMI" OR "myocardial infarction" OR "unstable angina". We also evaluated the reference lists of the included papers to determine if they met the inclusion criteria for this study by taking into account the presence of relevant parameters.

Inclusion and Exclusion Criteria

Two reviewers independently investigated the full texts of eligible studies that met the following inclusion criteria: (1) adult patients (aged ≥ 18 years); (2) studies reporting sufficient information about endocan levels among ACS and healthy patients (at baseline); (3) outcomes involving functional recovery, cognitive dysfunction, death, hemorrhagic transformation, vascular events, depression, and recurrence; (4) cohort studies or case-control studies; and (5) studies published in English. Exclusion criteria: (1) duplicated publication; (2) studies with no primary data (review articles, editorials, comments); (3) animal studies; (4) studies with a sample size of five or less or ongoing studies with no results; and (5) conference abstracts, case reports, and letters.

Two authors (MP and DS) independently screened the titles and abstracts after removing duplicate studies both automatically (Endnote X8, Clarivate, Philadelphia, PA, USA) and by hand. We consulted a third and fourth author (ER for screening and AK for full-text review) in order to reach a consensus on the inclusion and exclusion of each article. We also searched the references cited in the identified publications to find additional studies.

Data Extraction

We extracted the first author, year of publication, study design, type of ACS, number of patients, age, sex, patient comorbidities, and endocan levels from each eligible study. Additionally, the image digitization software GetData Graph Digitizer 2.26 extracted the corresponding results from studies that provided bar charts or curve graphs but did not provide relevant data. Two authors (M.P. and D.S.) performed these processes independently, with a third author (L.S.) participating in the discussion in case of disagreement.

Risk of Bias Assessment

Two reviewers (D.S. and M.P.) separately rated the quality of the included studies using the Newcastle-Ottawa Quality Scale (NOS) (Stang, 2010). We discussed any concerns about the quality score with the third reviewer (L.S.). The NOS instrument's score consists of three components: selection and representativeness, study group comparability, and subjective perception of the outcome or exposure. A star rating system ranging from 0-9 determines the quality score. A study with a NOS score of 4 was classified as low quality, research with a score of 4-6 was categorized as moderate quality, and a NOS score greater than or equal to seven was classified as high quality.

Statistical Analysis

We performed statistical analyses using Review Manager software version 5.4 (Nordic Cochrane Centre, Cochrane Collaboration, Denmark). The p values are two-sided, with significance at $p < 0.05$. Dichotomous outcomes were expressed as relative risks (RRs) with 95% confidence intervals (CIs), and continuous outcomes were expressed as the mean difference (MD) with 95% CI. When reporting the continuous outcome as a median and interquartile range, we estimated the means and standard deviations using the formula described by Hozo et al. (2005). We visualized the re-

sults using forest plots. We examined the statistical heterogeneity between studies using Cochran's Q test and Higgins I^2 statistics, with $I^2 < 25\%$ indicating low, $25\% < I^2 < 50\%$ moderate, $50\% < I^2 < 75\%$ high, and $I^2 > 75\%$ extreme heterogeneity (Higgins et al., 2011). A random-effects model was used in accordance with significant heterogeneity ($I^2 > 50\%$, $p < 0.05$); otherwise, the fixed-effect model was exerted. Additionally, we assessed publication bias using funnel plots and Egger's test. We created funnel plots from a meta-analysis that included at least 10 studies, with $p < 0.05$ in Egger's test indicating the presence of publication bias (Egger et al., 1997). Lastly, we conducted a leave-one-out meta-analysis during the sensitivity analyses.

Results

Search Results and Study Characteristics

In total, 126 studies were identified based on the search strategy. After screening studies according to the inclusion and exclusion criteria and removing duplicates, four articles were at last included in this meta-analysis (Kundi et al., 2017; Qiu et al., 2017; Wei et al., 2021; Ziaee et al., 2019). The selection process and result are shown in Figure 2, and characteristics of the included studies are summarized in Table 1. All studies had high quality based on NOS (Table 1).

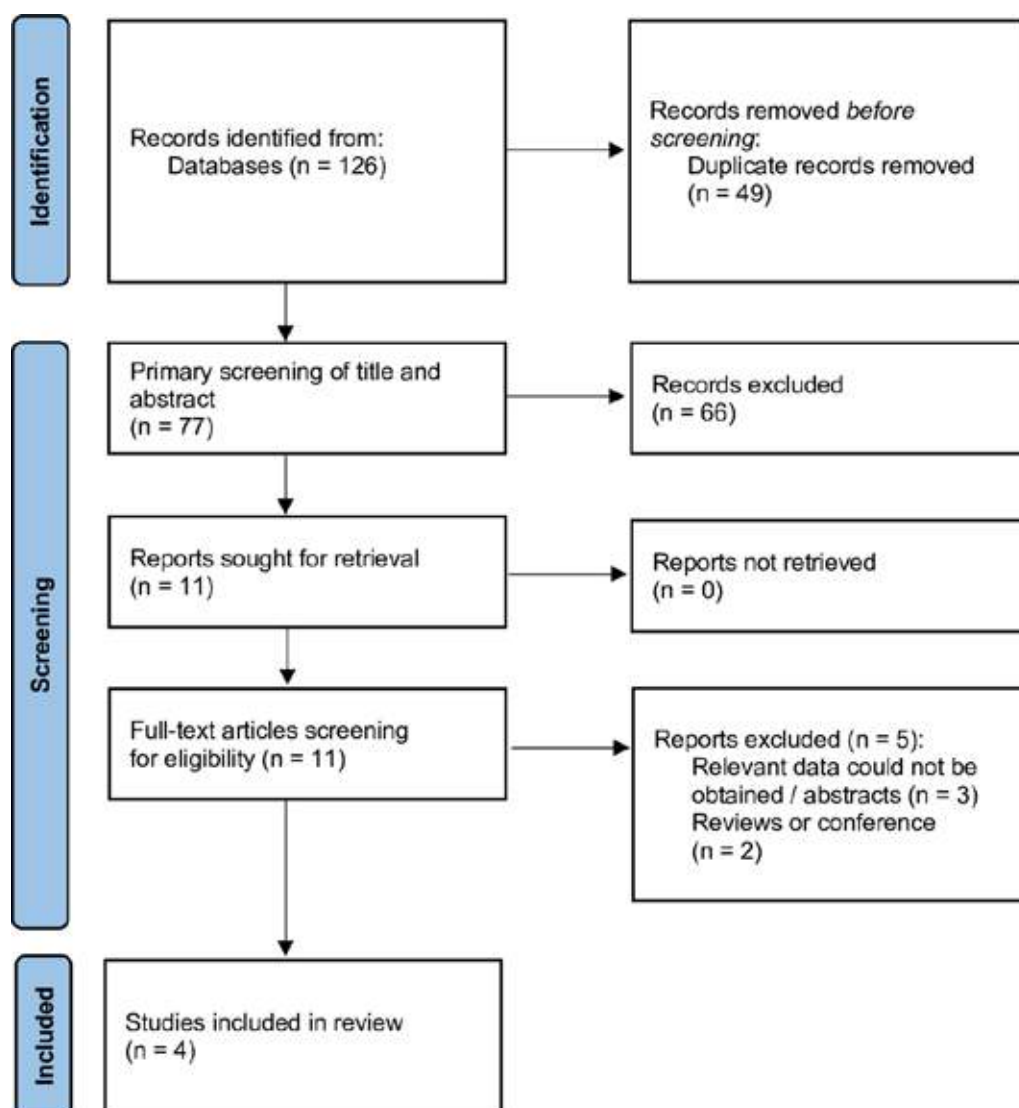


Figure 2. PRISMA flow chart of the included studies.

Table 1

Baseline Characteristics of Included Trials

Study	Country	Study design	Study group	No. of patients	Age	Male gender	BMI	Comorbidities			NOS score
								HTN	DM	DL	
Kundi et al., 2016	Turkey	PS	STEMI	88	64 ± 12	51 (59.1)	26.5 ± 3.8	34 (38.6)	21 (23.9)	58 (42.9)	8
			Control	45	62 ± 15	27 (60.0)	26.9 ± 3.9	15 (33.3)	10 (22.2)	55 (40.7)	
Qiu et al., 2016	China	CCS	AMI	216	65.3 ± 12.7	137 (63.4)	25.0 ± 4.0	109 (50.5)	46 (21.3)	NS	8
			Control	60	63.8 ± 8.8	32 (53.3)	24.2 ± 3.0	23 (38.3)	10 (16.7)	NS	
Wei et al., 2021	China	PS	STEMI	37	57.4 ± 11.6	23 (62.2)	24.9 ± 2.6	12 (32.4)	NS	NS	8
			Control	24	57.2 ± 10.3	15 (62.5)	24.0 ± 2.1	6 (25.0)	NS	NS	
Ziaee et al., 2018	Iran	PCCS	STEMI	160	58.4 ± 9.8	126 (78.8)	26.8 ± 3.1	66 (41.3)	29 (18.1)	56 (35.0)	8
			NSTEMI	160	56.1 ± 9.5	110 (68.8)	26.8 ± 3.8	80 (50.0)	32 (20.0)	68 (42.5)	

AMI = acute myocardial injury; BMI = body mass index; CCS = cross-sectional study; DM = diabetes mellitus; DL = dyslipidemia; HTN = hypertension; NS = not specified; PCCS = prospective cross-sectional study; PS = prospective study; STEMI = ST-elevation myocardial infarction.

Meta-analysis

Three studies reported endocan levels among STEMI and control groups. Pooled analysis showed endocan levels to vary at 1.68 ± 0.84 for the STEMI group compared to 1.20 ± 0.38 for the control group ($MD = 0.58$; 95% CI [0.10, 1.05]; $p = 0.02$).

Only Qiu et al.'s (2017) study reported endocan levels among NSTEMI and control groups (1.16 ± 0.38 vs. 1.06 ± 0.19 , respectively; $MD = 0.17$; 95% CI [0.01, 0.33]; $p = 0.03$). Pooled analysis showed no statistical significance difference between endocan levels for the STEMI vs. UA/NSTEMI groups (2.22 ± 1.22 vs. 2.64 ± 1.22 , respectively; $MD = 0.01$; 95% CI [-0.20, 0.21]; $p = 0.95$).

Discussion

The present meta-analysis has aimed to assess the diagnostic and prognostic value of endocan in patients with acute coronary syndromes (ACS) by focusing on comparisons among STEMI, NSTEMI, and control groups. Our results demonstrate endocan levels to be significantly elevated in patients with STEMI and NSTEMI compared to control groups, reinforcing the biomarker's potential role in the pathophysiology of myocardial infarction. Specifically, the pooled analysis showed a notable increase in endocan levels in the STEMI group ($MD = 0.58$, $p = 0.02$) and the NSTEMI group ($MD = 0.17$, $p = 0.03$) compared to controls. However, no significant differences were observed between STEMI and NSTEMI/UA groups, indicating endocan to perhaps be an insufficient marker for differentiating between these subtypes of ACS.

The association between elevated endocan levels and ACS likely reflects the underlying endothelial damage and pro-inflammatory state associated with acute myocardial infarction (AMI). This is particularly relevant in the case of STEMI, where the rupture of atherosclerotic plaque and the subsequent thrombus formation result in complete occlusion of the coronary artery, leading to extensive myocardial ischemia and necrosis. Several studies have supported the prognostic value of endocan in cardiovascular disease. Ziaee et al.'s (2019) study, which included 340 patients with ACS, reported serum endocan levels to be positively correlated with the myocardial infarction thrombolysis risk score and the occurrence of major adverse cardiac events (MACE), such as recurrent MI, heart failure, and cardiovascular death. In their cohort, patients with higher endocan levels had a significantly higher risk of adverse outcomes, suggest-

ing endocan to perhaps serve as a valuable biomarker for risk stratification in ACS. Despite its evident role in reflecting endothelial damage, our analysis found no statistically significant differences between endocan levels in patients with STEMI and those with NSTEMI or UA ($MD = 0.01$; 95% CI $[-0.20, 0.21]$; $p = 0.95$). This finding suggests that, while endocan levels are elevated in ACS patients, the biomarker may lack the specificity needed to differentiate among the various subtypes of myocardial infarction. This is consistent with the findings of previous studies, such as Cimen et al.'s (2019), which demonstrated endocan levels to decrease following successful coronary artery bypass grafting (CABG) but to not vary significantly between different ACS presentations (Chen et al., 2021; Lin et al., 2024). The inability of endocan to distinguish between STEMI and NSTEMI could be attributed to the shared pathophysiological mechanisms underlying both conditions. While STEMI is characterized by complete coronary artery occlusion, NSTEMI typically results from partial occlusion; however, both conditions involve similar processes of endothelial damage, inflammation, and atherosclerosis (Chen et al., 2021). Thus, as a marker of endothelial dysfunction, endocan may plausibly reflect the presence of these common underlying mechanisms rather than the specific clinical manifestations of ACS. Additionally, the relatively small sample sizes of the included studies may have limited the power of our meta-analysis to detect subtle differences between STEMI and NSTEMI. Larger studies with more comprehensive data on endocan levels in ACS subgroups are needed to fully elucidate the potential of this biomarker in differentiating among the various forms of myocardial infarction.

Endocan's role as a biomarker of endothelial dysfunction places it alongside other well-established cardiovascular biomarkers such as high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), troponins, and B-type natriuretic peptide (BNP). While troponins remain the gold standard for diagnosing myocardial infarction due to their high specificity for cardiac injury, endocan offers unique advantages in that it reflects systemic endothelial dysfunction, a key driver of atherosclerosis and vascular disease (Behnouch et al., 2023; Chen et al., 2021). Endocan has also been compared to hsCRP, a widely used marker of inflammation in cardiovascular disease. Unlike hsCRP, which is a general marker of inflammation, endocan is specifically linked to endothelial activation and has been shown to correlate with endothelial cell injury in conditions such as hypertension, metabolic syndrome, and chronic kidney disease (Behnouch et al., 2023; Chen et al., 2021; Lin et al., 2024). This makes endocan a promising candidate for assessing endothelial health in patients with ACS and for potentially improving the identification of those at higher risk of adverse cardiovascular outcomes. However, the use of endocan as a clinical biomarker is notably still in its early stages, and its diagnostic and prognostic value in ACS remains to be fully established. While our study provides evidence of its potential utility in identifying endothelial dysfunction and myocardial injury, further research is needed to determine whether Endocan can complement existing biomarkers such as troponins and BNP for guiding clinical decision-making regarding ACS patients.

While our meta-analysis provides valuable insights into the role of endocan in ACS, acknowledging the limitations of the available data is important. First, the number of studies included in the analysis was relatively small, and the sample sizes of the individual studies were limited. This may have reduced the statistical power of our findings, particularly in the comparison between STEMI and NSTEMI groups. Second, considerable heterogeneity was present among the included studies in terms of study design, patient populations, and methods for measuring endocan levels. This variability may have influenced the results of our pooled analysis and should be taken into account when interpreting the findings. Third, the lack of longitudinal data on endocan levels limits our ability to assess its prognostic value over time. While elevated endocan levels have been associated with adverse cardiovascular outcomes in some studies, further research is needed to determine whether endocan can reliably predict long-term outcomes in ACS patients and whether it has any incremental value beyond traditional risk factors and biomarkers (Chen et al., 2021; Lin et al., 2024).

Future research on endocan should focus on larger, multicenter studies that include diverse populations of ACS patients. These studies should aim to standardize the measurement of endocan levels and explore its potential utility in combination with other biomarkers for risk stratification and prognosis. Additionally, longitudinal studies are needed to evaluate the temporal changes in endocan levels following ACS and their relationship to clinical outcomes. The integration of endocan into existing risk prediction models such as GRACE or TIMI scores should also be investigated to determine whether it can improve the accuracy of these tools for predicting adverse outcomes in ACS patients. Finally, studies examining the impact of therapeutic interventions (e.g., statins or antiplatelet agents) on endocan levels could provide valuable insights into the role of endothelial dysfunction in managing ACS (Behnouch et al., 2023; Chen et al., 2021; Lin et al., 2024).

Conclusion

In summary, our meta-analysis suggests endocan to be a promising biomarker for detecting endothelial dysfunction and myocardial injury in patients with ACS. While elevated endocan levels were observed in both STEMI and NSTEMI patients, the lack of significant differences between these groups indicates endocan to perhaps not be specific enough for distinguishing among the different types of ACS. Nevertheless, endocan's association with adverse cardiovascular outcomes highlights its potential role in risk stratification, and further research is warranted to fully establish its clinical utility.

Funding

This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement

Not applicable.

Informed Consent Statement

Not applicable.

Data Availability Statement

Not applicable.

Acknowledgments

Not applicable.

Conflicts of Interest

The authors declare no conflict of interest.

Author's ORCID numbers

Lukasz Szarpak	0000-0002-0973-5455
Michal Pruc	0000-0002-2140-9732
Damian Swieczkowski	0000-0002-5648-4652
Monika Tomaszewska	0000-0001-9913-2406
Togay Evrin	0000-0002-8306-4303
Burak Katipoglu	0000-0002-4347-6258
Michal Zembala	0000-0001-6043-3762

References

- Balta, S., Mikhailidis, D. P., Demirkol, S., Ozturk, C., Celik, T., & Iyisoy, A. (2015). Endocan: A novel inflammatory indicator in cardiovascular disease? *Atherosclerosis*, 243(1), 339–343. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.09.030>
- Bauer, D., & Toušek, P. (2021). Risk stratification of patients with acute coronary syndrome. *J Clin Med.*, 10(19), 4574. PMID: 34640592; PMCID: PMC8509298. <https://doi.org/10.3390/jcm10194574>
- Behnouch, A. H., Khalaji, A., Bahiraie, P., Alehossein, P., Shobeiri, P., Peisepar, M., & Cannavo, A. (2023). Endocan as a marker of endothelial dysfunction in hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Hypertens Res.*, 46(10), 2388–2399. <https://doi.org/10.1038/s41440-023-01402-y>
- Chen, J., Jiang, L., Yu, X. H., Hu, M., Zhang, Y.-K., Liu, X., He, P., & Ouyang, X. (2021). Endocan: A key player of cardiovascular disease. *Front Cardiovasc Med.*, 8, 798699. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.798699>
- Cimen, A. O., Emet, S., & Elitok, A. (2019). Endocan: A biomarker predicting successful reperfusion after coronary artery by-pass surgery of acute coronary syndrome patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.*, 23(1), 338–342. https://doi.org/10.26355/eurrev_201901_16781
- Costello, B. T., & Younis, G. A. (2020). Acute coronary syndrome in women: An overview. *Tex Heart Inst J.*, 47(2), 128–129. <https://doi.org/10.14503/THIJ-19-7077>
- Egger, M., Davey-Smith, G., Schneider, M., & Minder, C. (1997). Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*, 315(7109), 629–634. <https://doi.org/10.1136/bmj.315.7109.629>
- Görgün, S., Cindoruk, Ş., Özgen, E., Yedigaroğlu, M., Tevfik Demir, M., Yücel, M., Kürşad Akpınar, Ç., & Güzel, M.. (2021). Diagnostic and prognostic value of serum endocan levels in patients with COVID-19. *Angiology*, 72(10), 942–946. <https://doi.org/10.1177/00033197211026044>
- Higgins, J. P. T., Altman, D. G., Gøtzsche, P. C., Jüni, P., Moher, D., Oxman, A. D., Savović, J., Schulz, K. F., Weeks, L., & Sterne, J. A. C. (2011). The Cochrane collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*, 343, d5928. <https://doi.org/10.1136/bmj.d5928>

- Hirooka, Y. (2024). How can endocan be used as a specific biomarker of endothelial dysfunction in hypertension? *Hypertens Res.*, 47(3), 794–795. <https://doi.org/10.1038/s41440-023-01542-1>
- Hozo, S. P., Djulbegovic, B., & Hozo, I. (2005). Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. *BMC Med Res Methodol.*, 5, 13. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-5-13>
- Iwańczyk, S., Smukowska-Gorynia, A., Woźniak, P., Grygier, M., Lesiak, M., & Araszkiewicz, A. (2022). Increased endocan expression as a biomarker of endothelial dysfunction in patients with metabolic syndrome. *Pol Arch Intern Med.*, 132(7-8), 16292. <https://doi.org/10.20452/pamw.16292>
- Karabakan, M., Bozkurt, A., Akdemir, S., Gunay, M., & Keskin, E. (2017). Significance of serum endothelial cell specific molecule-1 (Endocan) level in patients with erectile dysfunction: A pilot study. *Int J Impot Res.*, 29(4), 175–178. <https://doi.org/10.1038/ijir.2017.19>
- Katsiouna, M., Kourampi, I., Oikonomou, E., Tsigkou, V., Theofilis, P., Charalמוש, G., Marinos, G., Gialamas, I., Zisimos, K., Anastasiou, A., Katsianos, E., Kalogeras, K., Katsarou, O., Vavuranakis, M., Siaos, G., & Tousoulis, D. (2023). Novel biomarkers and their role in the diagnosis and prognosis of acute coronary syndrome. *Life (Basel)*, 13(10), 1992. <https://doi.org/10.3390/life13101992>
- Khalaji, A., Amirkhani, N., Sharifkashani, S., Peiman, S., & Behnoush, A. H. (2024). Systematic review of endocan as a potential biomarker of COVID-19. *Angiology*, 75(2), 107–115. <https://doi.org/10.1177/00033197231152941>
- Khalaji, A., Behnoush, A. H., Mohtasham, K. Y., Alehossein, P., & Bahiraie, P. (2023). High circulating endocan in chronic kidney disease? A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 18(8), e0289710. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0289710>
- Kose, M., Emet, S., Akpınar, T. S., Kocaaga, M., Cakmak, R., Akarsu, M., Yuruyen, G., Arman, Y., & Tukek, T. (2015). Serum endocan level and the severity of coronary artery disease: A pilot study. *Angiology*, 66(8), 727–731. <https://doi.org/10.1177/0003319714548870>
- Kundi, H., Balun, A., Cicekcioglu, H., Karayigit, O., Topcuoglu, C., Kilinckaya, M. F., Kiziltunc, E., Cetin, M., & Ornek, E. (2017). Admission endocan level may be a useful predictor for in-hospital mortality and coronary severity index in patients with st-segment elevation myocardial infarction. *Angiology*, 68(1), 46–51. <https://doi.org/10.1177/0003319716646932>
- Laloglu, E., & Alay, H. (2022). Endocan as a potential marker in diagnosis and predicting disease severity in COVID-19 patients: A promising biomarker for patients with false-negative RT-PCR. *Ups J Med Sci.*, 127(1). <https://doi.org/10.48101/ujms.v127.8211>
- Lin, L. Y., Chang, T. T., Leu, H. B., Huang, C.-C., Wu, T.-C., Chou, R.-H., Huang, P.-H., Yin, W.-H., Tseng, W.-K., Lin, T.-H., Yeh, H.-I., Chang, K.-C., Wang, J.-H., Wu, C.-C., & Chen, J.-W. (2024). Novel prognostic impact and cell specific role of endocan in patients with coronary artery disease. *Clin Res Cardiol.* <https://doi.org/10.1007/s00392-024-02458-7>
- Martínez, M. J., Rueda, F., Labata, C., Oliveras, T., Montero, S., Ferrer, M., el Quaddi, N., Serra, J., Lupon, J., Bayes-Genis, A. & Garcia-Garcia, C. (2022). Non-STEMI vs. STEMI cardiogenic shock: Clinical profile and long-term outcomes. *J Clin Med.*, 11(12), 3558. <https://doi.org/10.3390/jcm11123558>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., McGuinness, L. A., Stewart, L. A., Thomas, J., Tricco, A. C., Welch, V. A., Whiting, P., & Moher, D. (2021) The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar 29;372:n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Qiu, C. R., Fu, Q., Sui, J., Zhang, Q., Wei, P., Wu, Y., Zhu, K., Lu, Y., & Zong, B. (2017). Serum endothelial cell-specific molecule 1 (endocan) levels in patients with acute myocardial infarction and its clinical significance: A pilot study. *Angiology*, 68(4), 354–359. <https://doi.org/10.1177/0003319716651349>

- Stang, A. (2010). Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol*, 25, 603–605. <https://doi.org/10.1007/s10654-010-9491-z>
- Vafaie, M. (2016). State-of-the-art diagnosis of myocardial infarction. *Diagnosis (Berl)*, 3(4), 137–142. <https://doi.org/10.1515/dx-2016-0024>
- Wei, P., Zong, B., Liu, X., Zhang, M., Yang, C., Wang, H., Fu, Q., Wang, L., & Cao, B. (2021). The relationship between the level of serum esm-1 and lp-pla2 in patients with acute st-segment elevation myocardial infarction. *Clin Transl Sci.*, 14(1), 179–183. <https://doi.org/10.1111/cts.12838>
- Ziaee, M., Mashayekhi, S., Ghaffari, S., Mahmoudi, J., Sarbakhsh, P., & Garjani, A. (2019). Predictive value of endocan based on TIMI risk score on major adverse cardiovascular events after acute coronary syndrome. *Angiology*, 70(10), 952–959. <https://doi.org/10.1177/0003319718815241>

4. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Zbiór artykułów dotyczących diagnostycznej i prognostycznej roli wybranych biomarkerów u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi stanowiących monotematyczny zbiór publikacji będących podstawą rozprawy doktorskiej obejmuje osiem publikacji opublikowanych w renomowanych recenzowanych czasopismach [74-81]. W skład niniejszego cyklu monotematycznych publikacji wchodzi jedno badanie retrospektywne, natomiast pozostałe siedem prac to przeglądy systematyczne wraz z metaanalizami.

Celem pierwszej pracy była ocena wartości diagnostycznej i prognostycznej współczynnika neutrofili do limfocytów (NLR) u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi (OZW/ACS) [74]. W tym celu przeprowadzono systematyczny przegląd literatury z meta-analizą, zgodnie z wytycznymi PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Przeszukano następujące bazy danych: PubMed Central, Medline, Scopus, EMBASE oraz Cochrane Central, a ostatnia aktualizacja wyszukiwania miała miejsce 10 stycznia 2024 roku. Protokół badawczy został uprzednio zaakceptowany przez wszystkich autorów i zarejestrowany w międzynarodowej bazie PROSPERO (CRD42023468529). Do analizy włączono wyłącznie artykuły opublikowane w języku angielskim w recenzowanych czasopismach, natomiast wykluczono publikacje w innych językach oraz prace o charakterze edytoriale, listów do redakcji, opisów przypadków, badań dotyczących populacji pediatrycznej, przeglądów narracyjnych oraz materiałów konferencyjnych. Przeszukiwanie baz danych ujawniło 1148 potencjalnych referencji, z których po selekcji do ostatecznej analizy włączono 90 artykułów obejmujących łącznie 45 990 pacjentów. Ryzyko stroniczości poszczególnych badań oceniono za pomocą skali Newcastle-Ottawa Scale [82].

Kolejna publikacja miała na celu ocenę wartości prognostycznej współczynnika płytek do limfocytów (PLR) u pacjentów z OZW [75]. Analogicznie do pierwszego badania, przeprowadzono systematyczny przegląd literatury z meta-analizą, a jego protokół zarejestrowano prospektywnie w bazie PROSPERO (CRD42023447572). Strategia wyszukiwania obejmowała te same bazy danych – PubMed Central, Medline, Scopus, EMBASE oraz Cochrane Central – z dodatkowym uwzględnieniem Google Scholar. Ostatnia aktualizacja wyszukiwania miała miejsce 20 sierpnia 2023 roku. Do analizy

włączono wyłącznie artykuły w języku angielskim, które porównywały wartości PLR u pacjentów z OZW. Kryteria wykluczenia były identyczne jak w poprzednim badaniu. Początkowe wyszukiwanie ujawniło 2236 artykułów. Po eliminacji duplikatów oraz selekcji na podstawie tytułów i abstraktów, a następnie pełnej oceny wybranych publikacji, do ostatecznej analizy włączono 19 artykułów. Ryzyko stroniczości oceniono również zgodnie z metodologią Newcastle-Ottawa Scale (NOS).

Trzecie badanie miało charakter retrospektywny i zostało przeprowadzone w celu oceny potencjalnej przydatności wskaźników pochodzenia płytkowego w różnicowaniu pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW/ACS), klasyfikowanych do grup STEMI i NSTEMI [76]. Analizie poddano pacjentów hospitalizowanych na Oddziale Kardiologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersyteckiego Szpitala nr 1 w Bydgoszczy w okresie od 1 września do 21 grudnia 2023 roku. Dane kliniczne oraz laboratoryjne uzyskano retrospektywnie na podstawie elektronicznej dokumentacji medycznej. Do badania włączono 65 pacjentów, z czego 25 spełniało kryteria STEMI, a 40 zakwalifikowano do grupy NSTEMI. W celu porównania parametrów hematologicznych oraz wartości wskaźników płytkowych pomiędzy obiema grupami przeprowadzono szczegółowe analizy statystyczne. Dane ciągłe przedstawiono jako średnie $\pm$ odchylenie standardowe (SD) i analizowano za pomocą testu t-Studenta dla prób niezależnych, pod warunkiem spełnienia założeń o normalnym rozkładzie (ocenianym testem Shapiro-Wilka). W przypadku zmiennych o rozkładzie odmiennym od normalnego zastosowano test U Manna-Whitneya. Zmienne katégoryczne porównywano przy użyciu testu chi-kwadrat lub dokładnego testu Fishera, gdy oczekiwane wartości były mniejsze niż pięć. Dodatkowo przeprowadzono analizę korelacji z wykorzystaniem współczynnika Pearsona w celu oceny zależności pomiędzy zmiennymi hematologicznymi, w tym wskaźnikami pochodzenia płytkowego. Aby określić zdolność diagnostyczną wybranych wskaźników w różnicowaniu STEMI i NSTEMI, przeprowadzono analizę krzywych ROC (Receiver Operating Characteristic). Wartość pola pod krzywą (AUC) obliczono dla każdego wskaźnika, a optymalne wartości odcięcia określono na podstawie indeksu Youdena, co umożliwiło oszacowanie ich czułości i swoistości. Wszystkie testy statystyczne były dwustronne, a poziom istotności ustalono na $p < 0,05$. Analizy przeprowadzono w środowisku RStudio (wersja 2024.12.0+467) z wykorzystaniem dedykowanych pakietów statystycznych, w tym tidyverse, pROC oraz corrplot.

Czwarta publikacja miała na celu ocenę wartości prognostycznej wskaźnika monocytołów do lipoprotein o wysokiej gęstości - HDL (MHR) u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi [77]. W tym celu przeprowadzono systematyczny przegląd literatury z meta-analizą zgodnie z wytycznymi PRISMA, a protokół badania został prospektywnie zarejestrowany w bazie PROSPERO (CRD42023480204). W celu identyfikacji badań dotyczących związku MHR z rokowaniem pacjentów z OZW przeanalizowano publikacje indeksowane w bazach PubMed, EMBASE, Scopus, Web of Science oraz Cochrane Library. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana w taki sposób, aby uwzględnić szeroki zakres synonimów i terminów kluczowych związanych zarówno z MHR, jak i OZW, co pozwoliło na uzyskanie możliwie najbardziej kompleksowego zbioru danych. Ostateczna aktualizacja wyszukiwania literatury miała miejsce 26 lutego 2024 roku. Po eliminacji duplikatów oraz wstępnej selekcji na podstawie tytułów i abstraktów do pełnej analizy włączono 11 badań obejmujących łącznie 7421 pacjentów. W celu oceny wiarygodności i jakości włączonych badań zastosowano skalę Newcastle-Ottawa Scale (NOS).

Piąta publikacja miała na celu ocenę wartości diagnostycznej oraz prognostycznej cystatyny C (CysC) u pacjentów z OZW [78]. W tym celu przeprowadzono systematyczny przegląd literatury z meta-analizą zgodnie z wytycznymi PRISMA, a protokół badania został prospektywnie zarejestrowany w bazie PROSPERO (CRD42024575092). Aby ocenić przydatność cystatyny C jako markera diagnostycznego i prognostycznego w populacji pacjentów z OZW, przeprowadzono kompleksowe wyszukiwanie literatury w bazach PubMed, Web of Science, Cochrane Library oraz Embase. Strategia wyszukiwania została starannie opracowana, aby uwzględnić szeroki zakres synonimów i terminów kluczowych związanych zarówno z cystatyną C, jak i różnymi postaciami OZW, w tym zawałem z uniesieniem odcinka ST (STEMI), zawałem bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI) oraz niestabilną dławicą piersiową (UAP). Wyszukiwanie ograniczono do artykułów opublikowanych do 1 sierpnia 2024 roku i obejmowało wyłącznie publikacje w języku angielskim. Po eliminacji duplikatów oraz wstępnej selekcji na podstawie tytułów i abstraktów do pełnej analizy zakwalifikowano 59 badań, które łącznie obejmowały 43 189 pacjentów. Kryteria włączenia obejmowały badania kohortowe oraz case-control, w których analizowano stężenie cystatyny C w odniesieniu do wyników klinicznych pacjentów z OZW. W celu minimalizacji ryzyka stronniczości jakość włączonych badań

oceniono przy użyciu skali Newcastle-Ottawa Scale, a wszelkie rozbieżności w ocenie rozwiązywano w drodze konsensusu między autorami.

Szósta publikacja, również w formie systematycznego przeglądu literatury z meta-analizą, miała na celu szczegółową ocenę wartości diagnostycznej i prognostycznej cystatyny C (CysC) u pacjentów z OZW [79]. Cystatyna C, jako biomarker zaangażowany w procesy zapalne, stres oksydacyjny i dysfunkcję śródbłonna, budzi coraz większe zainteresowanie jako potencjalny wskaźnik prognostyczny w kardiologii. Podobnie jak w poprzednich analizach, badanie przeprowadzono zgodnie z wytycznymi PRISMA, a jego protokół został prospektywnie zarejestrowany w bazie PROSPERO (CRD42024575092). Przegląd literatury obejmował bazy PubMed, Web of Science, Cochrane Library oraz Embase, a strategia wyszukiwania została zoptymalizowana pod kątem uwzględnienia szerokiego spektrum synonimów i terminów związanych z CysC i OZW (STEMI, NSTEMI, UAP). Wyszukiwanie ograniczono do publikacji w języku angielskim opublikowanych do 1 sierpnia 2024 roku. Po usunięciu duplikatów i wstępnej selekcji na podstawie tytułów oraz abstraktów do pełnej analizy włączono 59 badań, obejmujących łącznie 43 189 pacjentów. Kryteria włączenia obejmowały badania kohortowe oraz case-control, w których analizowano poziom cystatyny C w kontekście wyników klinicznych pacjentów z OZW. Uwzględniono wyłącznie badania dostarczające szczegółowych danych na temat stężenia CysC oraz jego związku z rokowaniem pacjentów, w tym z powikłaniami sercowo-naczyniowymi, takimi jak śmiertelność, ponowny zawał serca, niewydolność serca oraz konieczność ponownej rewaskularyzacji. Aby zapewnić wysoką jakość i wiarygodność wyników, ryzyko stroniczości oceniono przy użyciu skali Newcastle-Ottawa Scale (NOS), a wszelkie rozbieżności w ocenie, podobnie jak w poprzednich analizach, rozwiązywano w drodze konsensusu między autorami.

Siódma publikacja miała na celu ocenę wartości diagnostycznej rozpuszczalnego receptora aktywatora plazminogenu typu urokinazy (suPAR) jako biomarkera ostrych zespołów wieńcowych [80]. Współczesna medycyna koncentruje się na identyfikacji nowych biomarkerów o wysokiej wartości prognostycznej i diagnostycznej, które mogłyby usprawnić wczesne rozpoznanie OZW oraz stratyfikację ryzyka u pacjentów hospitalizowanych z podejrzeniem zawału serca. suPAR, jako marker aktywacji układu immunologicznego oraz stanu zapalnego, wzbudza rosnące zainteresowanie w kontekście jego potencjalnej roli w chorobach sercowo-naczyniowych. Podobnie jak w poprzednich

meta-analizach, badanie przeprowadzono zgodnie z wytycznymi PRISMA, a jego protokół został prospektywnie zarejestrowany w bazie PROSPERO (CRD42023431413). W celu kompleksowej oceny przydatności suPAR jako markera diagnostycznego w OZW przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie literatury w bazach Web of Science, PubMed, Scopus oraz Cochrane Central Register of Controlled Trials. Dodatkowo, w celu zwiększenia kompletności przeglądu, przeanalizowano wyniki z Google Scholar oraz ręcznie przeszukano listy referencyjne wybranych publikacji. Strategia wyszukiwania obejmowała szeroki zakres synonimów i terminów kluczowych związanych zarówno z suPAR, jak i różnymi postaciami OZW, w tym STEMI, NSTEMI oraz niestabilną dławicą piersiową (UA). Wyszukiwanie ograniczono do artykułów opublikowanych do 16 czerwca 2023 roku i uwzględniono wyłącznie badania w języku angielskim. Po eliminacji duplikatów oraz selekcji na podstawie tytułów i abstraktów do pełnej analizy zakwalifikowano pięć badań obejmujących łącznie 3417 pacjentów. Kryteria włączenia obejmowały badania kohortowe i case-control, w których porównywano poziomy suPAR u pacjentów z OZW oraz w grupach kontrolnych, publikacje dostarczające szczegółowych danych dotyczących stężeń suPAR oraz jego związku z wynikami klinicznymi pacjentów, a także badania raportujące związek suPAR z powikłaniami sercowo-naczyniowymi, takimi jak śmiertelność, ponowny zawał serca oraz niewydolność serca.

Ósma i zarazem ostatnia publikacja koncentrowała się na ocenie wartości diagnostycznej oraz prognostycznej endokanu (ESM-1) u pacjentów z OZW [81]. Endokan, jako marker dysfunkcji śródbłonna i procesów zapalnych, budzi coraz większe zainteresowanie w kontekście patofizjologii zawału mięśnia sercowego oraz jego potencjalnej roli w stratyfikacji ryzyka u pacjentów z OZW. Podobnie jak w poprzednich meta-analizach, badanie przeprowadzono zgodnie z wytycznymi PRISMA, a jego protokół został prospektywnie zarejestrowany w bazie PROSPERO (CRD42024575085). W celu kompleksowej oceny przydatności endokanu w diagnostyce i rokowaniu OZW przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie literatury w bazach PubMed, Scopus, Embase oraz Cochrane Library. Strategia wyszukiwania obejmowała szeroki zakres synonimów i terminów kluczowych związanych z endokanem oraz różnymi postaciami OZW, w tym STEMI, NSTEMI i niestabilną dławicą piersiową (UA). Wyszukiwanie ograniczono do publikacji opublikowanych do 1 sierpnia 2024 roku, uwzględniając wyłącznie artykuły w języku angielskim. Po eliminacji duplikatów oraz selekcji

na podstawie tytułów i abstraktów do pełnej analizy zakwalifikowano cztery badania obejmujące łącznie 741 pacjentów. Kryteria włączenia obejmowały badania kohortowe i case-control, w których analizowano stężenie endokanu w odniesieniu do wyników klinicznych pacjentów z OZW, publikacje dostarczające szczegółowych danych dotyczących poziomu ESM-1 oraz jego związku z powikłaniami sercowo-naczyniowymi, a także badania raportujące związek endokanu z kluczowymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi, takimi jak śmiertelność, ponowny zawał serca, niewydolność serca oraz konieczność ponownej rewaskularyzacji. We wszystkich meta-analizach zastosowano analogiczne kryteria wykluczenia, co pozwoliło na zachowanie spójności metodologicznej i umożliwiło wiarygodną ocenę porównawczą różnych biomarkerów w kontekście OZW.

4.1. Stosunek neutrofili do limfocytów (NLR) w diagnostyce i prognostyce OZW

Stosunek neutrofili do limfocytów (NLR) jest prostym wskaźnikiem stanu zapalnego, obliczanym jako iloraz liczby neutrofili do liczby limfocytów w krwi obwodowej. Jego podwyższone wartości były wielokrotnie łączone z gorszym rokowaniem u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi (OZW). We własnym przeglądzie systematycznym i meta-analizie obejmującej 90 badań z udziałem 45 990 pacjentów, wykazano, że wyższe wartości NLR są związane z cięższymi postaciami OZW, takimi jak zawał serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI), w porównaniu do zawału bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI) [74]. Ponadto, wyższe NLR korelowało z wyższą śmiertelnością oraz częstszym występowaniem poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE) w ciągu 30 dni od incydentu.

Podwyższony NLR w OZW jest wynikiem zaburzonej homeostazy układu odpornościowego, w której dominuje komponent zapalny przy jednoczesnym osłabieniu odpowiedzi limfocytarnej [83]. Ta nierównowaga przyczynia się do nasilonego stresu oksydacyjnego, niestabilności blaszek miażdżycowych oraz zwiększonego ryzyka powikłań zakrzepowych, co istotnie pogarsza rokowanie pacjentów.

Neutrofile jako kluczowe komórki układu odpornościowego, odgrywają centralną rolę w procesach zapalnych towarzyszących miażdżycy. Ich nadmierna aktywacja prowadzi do wzmożonej produkcji reaktywnych form tlenu (ROS), które uszkadzają śródbłonek naczyniowy i przyspieszają utlenianie lipidów, co sprzyja destabilizacji blaszki miażdżycowej [84,85]. Dodatkowo, neutrofile uwalniają enzymy proteolityczne, takie jak

elastaza i mieloperoksydaza, które degradują macierz zewnątrzkomórkową i osłabiają strukturę blaszki, czyniąc ją bardziej podatną na pęknięcie. Innym istotnym mechanizmem jest formowanie przez neutrofile pułapek zewnątrzkomórkowych (NETs), które zawierają DNA, histony i enzymy proteolityczne, nasilając miejscowy stan zapalny i aktywację płytek krwi, co dodatkowo zwiększa ryzyko zakrzepicy [86].

Jednocześnie limfopenia, obserwowana u pacjentów z wysokim NLR, odzwierciedla osłabienie odpowiedzi immunologicznej, co może wynikać z przewlekłego stresu zapalnego i wzrostu poziomu kortyzolu, który działa immunosupresyjnie i indukuje apoptozę limfocytów [87]. Zmniejszenie liczby limfocytów, w szczególności limfocytów T-regulatorowych (Treg), prowadzi do osłabienia mechanizmów ochronnych przed nadmiernym stanem zapalnym, co sprzyja dalszemu uszkodzeniu naczyń i progresji miażdżycy. Dodatkowo, wysoka aktywność prozapalnych cytokin, takich jak interleukina 6 (IL-6) czy czynnik martwicy nowotworów (TNF- α), dodatkowo hamuje proliferację limfocytów, przyczyniając się do wzrostu ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Podwyższony NLR nie tylko odzwierciedla nasilony stan zapalny, ale także wskazuje na zwiększoną aktywność prozakrzepową [88]. Neutrofile promują ekspresję czynnika tkankowego (TF), aktywującego kaskadę krzepnięcia i prowadzącego do tworzenia zakrzepów w naczyniach wieńcowych. Ponadto, neutrofile mogą powodować dysfunkcję śródbłonna poprzez zmniejszenie biodostępności tlenku azotu (NO), co skutkuje skurczem naczyń i wzrostem ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych [89]. Wysokie wartości NLR są również skorelowane z podwyższonymi poziomami fibrynogenu, D-dimerów oraz wskaźnikami nadkrzepliwości, co czyni go użytecznym markerem do oceny ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z OZW.

Istnieje także silna korelacja pomiędzy podwyższonym NLR a innymi markerami stanu zapalnego i uszkodzenia naczyń. W badaniach wykazano, że NLR koreluje dodatnio z poziomem białka C-reaktywnego (CRP), które jest klasycznym wskaźnikiem ostrego stanu zapalnego oraz markerem ryzyka sercowo-naczyniowego [90]. Dodatkowo, podwyższony NLR wiąże się z wyższymi poziomami troponiny I i troponiny T, co wskazuje na większy stopień martwicy mięśnia sercowego [91,92]. Ponadto, u pacjentów z wysokim NLR stwierdzono podwyższone stężenie interleukin prozapalnych, co potwierdza związek między nasileniem reakcji zapalnej a ryzykiem incydentów sercowych [93].

Nie bez znaczenia jest także długoterminowy wpływ wysokiego NLR na rokowanie pacjentów z OZW. Badania wykazały, że podwyższony NLR jest niezależnym czynnikiem predykcyjnym większego ryzyka rehospitalizacji oraz śmiertelności w ciągu pierwszego roku po epizodzie wieńcowym [94]. U pacjentów po OZW wysoki NLR był związany z większą częstością występowania przewlekłej niewydolności serca oraz progresją miażdżycy, co podkreśla jego wartość prognostyczną [95]. Dong i wsp. przeprowadzili metaanalizę obejmującą 8 badań z łączną liczbą 9 406 pacjentów z OZW [96]. Wyniki wykazały, że podwyższony wskaźnik neutrofili do limfocytów (NLR) był istotnie związany z wyższym ryzykiem śmiertelności wewnątrzszpitalnej oraz długoterminowej. Autorzy podkreślili znaczenie NLR jako prostego i łatwo dostępnego wskaźnika prognostycznego w praktyce klinicznej.

W badaniu przeprowadzonym przez Kurniawana i wsp. stwierdzono, że podwyższony NLR jest związany z wyższym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz śmiertelności u pacjentów z chorobą tętnic obwodowych (PAD) [97]. Metaanaliza obejmująca 5243 pacjentów wykazała, że wysoki NLR wiązał się z co najmniej dwukrotnym wzrostem ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny (ACM), poważnych zdarzeń dotyczących kończyn (MALE) oraz poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE).

Podobnie, w badaniu dotyczącym chorób aorty wykazano, że podwyższony NLR jest związany z wyższą śmiertelnością wewnątrzszpitalną. Metaanaliza obejmująca pacjentów z tętniakiem aorty oraz rozwarstwieniem aorty wykazała, że podwyższony NLR był istotnie związany z wyższym ryzykiem zgonu w szpitalu [98].

W artykule Kuźniar-Placek i wsp., autorzy stwierdzili, że NLR ma istotne znaczenie w niektórych chorobach sercowo-naczyniowych, takich jak choroba niedokrwienności serca, zaburzenia rytmu serca oraz nadciśnienie tętnicze [99]. W tych jednostkach chorobowych NLR stanowi istotny czynnik predykcyjny gorszego rokowania, krótszego czasu przeżycia oraz wystąpienia groźnych dla życia zaburzeń rytmu.

W kontekście nadciśnienia tętniczego, stan zapalny niskiego stopnia odgrywa istotną rolę w jego rozwoju. Podwyższone wartości NLR istotnie korelują ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia nadciśnienia, co sugeruje, że NLR może być użyteczny w ocenie klinicznej tego schorzenia [100].

Zastosowanie NLR zaobserwowano także w chorobach naczyń obwodowych. Wśród pacjentów z chorobą Kawasaki okazało się, że NLR jest wyższy u chorych, u których

stwierdzono oporność na podane dożylnie immunoglobuliny niż u chorych, którzy dobrze zareagowali na leczenie immunoglobulinami [101]. Wśród pacjentów z wyższymi wartościami NLR znacznie częściej obserwowano powikłania, takie jak poszerzenie naczyń wieńcowych oraz tętniaki [101,102].

Znaczenie NLR obserwuje się także u pacjentów z zaburzeniami rytmu serca [103]. Wśród pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków zaobserwowano istotnie wyższy NLR, jeśli doszło do rozwoju skrzepliny w lewym przedsionku [104].

4.2. Wskaźniki płytkowo-hematologiczne w diagnostyce i prognostyce OZW

Kolejnym markerem poddanym ewaluacji był wskaźnik płytkowo-limfocytny (PLR), będący prostym stosunkiem liczby płytek krwi do limfocytów, który w ostatnich latach stał się przedmiotem intensywnych badań jako potencjalny biomarker prognostyczny i diagnostyczny w kardiologii, szczególnie w kontekście ostrych zespołów wieńcowych (OZW) [76]. Jego rosnąca popularność wynika z faktu, że odzwierciedla jednocześnie dwa kluczowe procesy patofizjologiczne: aktywację płytek, związaną z tendencją do zakrzepicy, oraz stan zapalny, który odgrywa centralną rolę w destabilizacji blaszek miażdżycowych. Choć PLR nie jest jeszcze rutynowo stosowany w praktyce klinicznej, liczne badania sugerują jego przydatność w stratyfikacji ryzyka u pacjentów z OZW, co otwiera nowe możliwości w personalizacji leczenia [75,76,105]. Odzwierciedlenie tego faktu można znaleźć w przeprowadzonej meta-analizie obejmującej 19 badań, w której uzyskane wyniki badań potwierdziły istotność kliniczną wskaźnika płytkowo-limfocytnego (PLR) w prognozowaniu stanu pacjentów z OZW. Aby zweryfikować przydatność PLR jako narzędzia stratyfikacji ryzyka, niezbędne są prospektywne badania kliniczne, które określą jego wartość w populacji kardiologicznej. Obserwacje sugerują, że PLR może pełnić funkcję zastępczego markera niedrożności mikrokrażenia wieńcowego oraz ryzyka wystąpienia zjawiska braku przepływu (no-reflow), co mogłoby wpłynąć na optymalizację postępowania terapeutycznego, np. poprzez wcześniejsze wdrożenie inhibitorów GPIIb/IIIa u pacjentów wysokiego ryzyka. W praktyce klinicznej istotnym wyzwaniem pozostaje identyfikacja chorych z wysokim prawdopodobieństwem wystąpienia no-reflow. Wykorzystanie PLR w tym kontekście mogłoby umożliwić opracowanie precyzyjnych strategii profilaktycznych lub terapeutycznych, co w konsekwencji

przekładałoby się na redukcję śmiertelności zarówno w okresie hospitalizacji, jak i w obserwacji długoterminowej.

Podstawą zainteresowania PLR w kardiologii jest ścisły związek między układem immunologicznym a progresją miażdżycy. Proces zapalny inicjowany przez cytokiny, takie jak interleukina-6 (IL-6) czy czynnik martwicy nowotworów α (TNF- α), prowadzi do destabilizacji blaszek poprzez aktywację metaloproteinaz (MMP), które osłabiają włóknistą pokrywę blaszki. Jednocześnie, zwiększona liczba płytek krwi, obserwowana w podwyższonym PLR, sprzyja tworzeniu się zakrzepów w miejscu pęknięcia blaszki. Metaanaliza Li i wsp., obejmująca dane aż 12 619 pacjentów, wykazała, że wartość PLR powyżej 180 przy przyjęciu do szpitala koreluje z 35% wzrostem ryzyka zgonu w ciągu 30 dni oraz 28% wzrostem ryzyka wystąpienia zjawiska „no-reflow” po przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI) [105,106]. Co istotne, efekt ten utrzymywał się w długoterminowej obserwacji – po 82 miesiącach pacjenci z wysokim PLR mieli o 22% wyższe ryzyko ponownego zawału w porównaniu do grupy z prawidłowym wskaźnikiem. Wnioski te potwierdzają badania Donga i wsp., którzy dodatkowo zaobserwowali, że PLR może być szczególnie przydatny u pacjentów z niestabilną dławicą piersiową, u których wartość powyżej 190 wiązała się z 3-krotnie wyższym ryzykiem nagłego zatrzymania krążenia [107].

W ostrym niedokrwieniu mięśnia sercowego dochodzi do masywnej aktywacji płytek krwi, które uwalniają mediatory prozakrzepowe, takie jak tromboksan A2 (TXA2) i adenozynodifosforan (ADP). Te cząsteczki indukują agregację płytek poprzez aktywację receptorów GPIIb/IIIa, co prowadzi do formowania niestabilnej skrzepliny w miejscu pęknięcia blaszki miażdżycowej [108]. Własna Metaanaliza 19 badań z 2023 r. wykazała, że u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi (OZW) i wartością PLR > 164 ryzyko wystąpienia poważnych incydentów sercowo-naczyniowych (MACE) było o 40% wyższe niż w grupie z PLR < 115 (MD = 40,14; p < 0,001) [75]. Dodatkowo, aktywowane płytki uwalniają cytokiny prozapalne, takie jak interleukina 1 β (IL-1 β) i transformujący czynnik wzrostu β (TGF- β), które nasilają migrację makrofagów do ściany naczynia, przyspieszając destabilizację blaszek miażdżycowych.

Uszkodzenie kardiomiocytów w przebiegu OZW wyzwała lokalną i systemową reakcję immunologiczną, w wyniku której limfocyty T i B migrują do strefy niedokrwienia, co skutkuje przejściową limfopenią obwodową. To zjawisko, określane mianem "przecieku

immunologicznego", zostało potwierdzone w badaniach na modelach zwierzęcych, gdzie zmniejszenie liczby limfocytów we krwi obwodowej o 30–40% korelowało z rozległością martwicy mięśnia sercowego [109]. Metaanaliza 8 badań z 2017 r. wykazała, że pacjenci z $PLR > 150$ mieli 2,27-krotnie wyższe ryzyko zgonu w porównaniu do grupy z $PLR \leq 150$ ($RR = 2,27$; 95% CI: 1,35–3,80; $p = 0,002$) [106]. Kluczową rolę w regulacji odpowiedzi immunologicznej odgrywają limfocyty T regulatorowe (Treg), których liczba spada w ostrych stanach zapalnych [110]. Komórki te hamują nadmierną odpowiedź zapalną poprzez wydzielanie IL-10 i TGF- β , ograniczając tym samym uszkodzenie reperfuzyjne [111]. Badania na myszach z niedoborem limfocytów T regulatorowych (Treg) wykazały, że ich brak prowadzi do zwiększonej akumulacji neutrofili w mięśniu sercowym oraz upośledzenia procesów regeneracyjnych. W jednym z eksperymentów wykorzystano myszy z modyfikacją genetyczną Foxp3DTR/GFP, u których możliwe było selektywne usunięcie Treg poprzez podanie toksyny błoniczej [112]. Zaobserwowano, że u tych gryzoni dochodziło do wzmożonej infiltracji neutrofili w obszarze zawału, a także do pogorszenia funkcji skurczowej lewej komory, zwiększenia obszaru zwłóknienia i zmniejszenia gęstości naczyń krwionośnych w strefie uszkodzenia [113].

Systemowa reakcja stresowa w przebiegu OZW, związana z wyrzutem kortyzolu i katecholamin, znacząco wpływa na profil hematologiczny pacjentów. Kortyzol indukuje demarginalizację neutrofili ze śledziony i szpiku kostnego, co skutkuje względną neutrofilią, natomiast katecholaminy, takie jak adrenalina, aktywują receptory β_2 -adrenergiczne na limfocytach, przyspieszając ich apoptozę. Niski poziom limfocytów w PLR może również zaburzać procesy naprawcze w mięśniu sercowym. Limfocyty B uczestniczą w usuwaniu martwiczych komórek poprzez fagocytozę, podczas gdy limfocyty T CD4+ stymulują angiogenezę poprzez wydzielanie czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF).

Mimo obiecujących danych, zastosowanie PLR w praktyce klinicznej napotyka poważne wyzwania. Najważniejszym jest brak jednolitego progu odcięcia – w różnych badaniach wartości uznawane za patologiczne wahają się od 130 do 220 [112,114,115]. W analizie kohortowej Kazema i wsp., obejmującej starszą populację (średnia wieku 72 lata), dopiero PLR powyżej 220 wykazywał istotną korelację z 12-letnim ryzykiem zgonu sercowo-naczyniowego [116]. Innym problemem jest interferencja z leczeniem – beta-

blokery i statyny mogą obniżać PLR poprzez redukcję stanu zapalnego, co utrudnia interpretację wyników u pacjentów już przyjmujących te leki.

W kontekście różnic płciowych, wstępne dane sugerują, że PLR może mieć wyższą wartość prognostyczną u kobiet. W badaniu kohortowym 2300 pacjentów z OZW, kobiety z $PLR > 185$ miały 2,1-krotnie wyższe ryzyko wstrząsu kardiogenego w porównaniu do mężczyzn z podobnymi wartościami [117]. Jedną z hipotez tłumaczących to zjawisko jest modulujący wpływ estrogenów na aktywność płytek – estradiol może nasilać ekspresję receptorów GPIIb/IIIa, zwiększając wrażliwość na czynniki proagregacyjne. Jednocześnie, u kobiet obserwuje się silniejszą odpowiedź limfocytów T helper 17 (Th17) na uszkodzenie mięśnia sercowego, co może pogłębiać limfopenię. Te obserwacje wskazują, że w przyszłości mogą powstać osobne algorytmy interpretacji PLR dla obu płci.

W tym miejscu warto pamiętać, iż wskaźniki płytkowo – hematologiczne to nie tylko wskaźnik płytek do limfocytów. W badaniach nad ostrymi zespołami wieńcowymi (OZW) szczególną uwagę zwrócono na wskaźnik liczby płytek krwi do hematokrytu (PLT/HCT). Wykazano, że wskaźnik ten ma umiarkowaną zdolność dyskryminacyjną, z polem pod krzywą (AUC) wynoszącym 0,60, czułością 48% i swoistością 80% [76]. Choć te wartości wskazują na umiarkowaną skuteczność w rozróżnianiu stanów klinicznych, podkreślają one znaczenie interakcji między płytkami krwi a poziomem hematokrytu w kontekście niedokrwienia mięśnia sercowego [118]. Dodatkowo analizowano inne wskaźniki, takie jak stosunek liczby płytek krwi do hemoglobiny (PLT/Hb) oraz stosunek liczby płytek krwi do liczby erytrocytów (PLT/RBC). Wykazano, że mają one niewielkie, ale istotne korelacje z wynikami klinicznymi i markerami zapalnymi, co sugeruje również ich potencjalną przydatność jako dodatkowych narzędzi diagnostycznych. Te obserwacje podkreślają złożoną interakcję między procesami zakrzepowymi, erytropoetycznymi i zapalnymi w przebiegu OZW. Warto również zwrócić uwagę na wskaźnik liczby płytek krwi do stężenia cholesterolu całkowitego, który wykazał znaczącą odwrotną korelację z poziomem cholesterolu ($r = -0,63$). Sugeruje to z kolei występowanie zależności między metabolizmem lipidów a procesami zakrzepowymi [119]. Podobnie, wskaźnik PLT/HCT wykazał umiarkowaną negatywną korelację z hematokrytem ($r = -0,59$), co może mieć znaczenie w kontekście anemii i hemodilucji [76]. Analiza wskaźnika liczby płytek krwi do średniej objętości płytek (PLT/MPV) to kolejny potencjalny wskaźnik który należy rozważyć w aspekcie diagnostyki i prognostyki

OZW. Przeprowadzone badanie również tu ujawniło silną dodatnią korelację z liczbą płytek krwi ($r = 0,66$), co podkreśla wpływ objętości płytek na potencjał zakrzepowy [76]. Ponadto, wskaźnik liczby płytek krwi do liczby leukocytów (PLT/WBC) wykazał słabszą, ale istotną korelację z markerami zapalnymi, co może sugerować jego przydatność jako wskaźnika stanu zapalnego w organizmie.

Podsumowując, różne wskaźniki oparte na liczbie płytek krwi w odniesieniu do innych parametrów hematologicznych i biochemicznych mogą dostarczać cennych informacji na temat złożonych interakcji między procesami zakrzepowymi, erytropoetycznymi i zapalnymi w kontekście ostrych zespołów wieńcowych.

4.3. Porównanie NLR i PLR

NLR i PLR jak wykazano powyżej to wskaźniki zapalne wykorzystywane w ocenie rokowania u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi. Choć oba odzwierciedlają procesy zapalne, różnią się mechanizmami patofizjologicznymi. NLR koncentruje się na równowadze między odpowiedzią zapalną (neutrofile) a regulacją immunologiczną (limfocyty), co jest kluczowe w rozwoju miażdżycy i destabilizacji blaszki miażdżycowej [120]. Z kolei PLR uwzględnia rolę płytek w procesach zakrzepowych i modulacji zapalenia poprzez uwalnianie cytokin, takich jak TGF- β czy PDGF [121].

W badaniach klinicznych przewaga NLR lub PLR zależy od kontekstu. Metaanaliza 8 badań z udziałem 6627 pacjentów z OZW wykazała, że podwyższony PLR (>150) wiązał się z 2,15-krotnym wzrostem ryzyka zgonu wewnątrzszpitalnego i 2,27-krotnym ryzykiem długoterminowej śmiertelności [106]. Jednak w badaniu porównującym NLR, PLR i Systemic Inflammation Response Index (SIRI) u 247 pacjentów z OZW, NLR wykazywał silniejszą korelację z wynikami GRACE (wskaźnik ryzyka śmiertelności) niż PLR, choć najskuteczniejszym markerem okazał się SIRI [120]. W innym badaniu z 2021 r. obejmującym 300 pacjentów z zawałem serca (AMI), AUC (area under the curve) dla NLR wyniosło 0,882, podczas gdy dla PLR – 0,810, co potwierdza wyższą czułość NLR w prognozowaniu powikłań [122].

PLR może być jednak szczególnie przydatny w ocenie ryzyka zakrzepowego. Metaanaliza 19 badań z 2023 r. wykazała, że u pacjentów z OZW i wysokim PLR (>164) ryzyko wystąpienia poważnych incydentów sercowo-naczyniowych (MACE) było o 40% wyższe niż w grupie z niskim PLR [75]. W badaniu retrospektywnym z 2017 r.,

obejmującym 8932 pacjentów, wysokie PLR wiązało się z 2,24-krotnym wzrostem ryzyka powikłań wewnątrzszpitalnych [106]. Co istotne, połączenie obu wskaźników (PLR-NLR) może zwiększyć dokładność prognostyczną. W badaniu z 2021 r. pacjenci z niskimi wartościami obu parametrów (grupa PLR-NLR 0) mieli 100% przeżywalność w ciągu 2 lat, podczas gdy w grupie z wysokimi wartościami (grupa PLR-NLR 2) przeżywalność spadała do 70% [122]. Różnice w wynikach badań mogą wynikać z czynników takich jak heterogenność populacji (np. wiek, cukrzyca), czas pomiaru (NLR reaguje szybciej na ostry stres, podczas gdy PLR odzwierciedla przewlekły stan zapalny) oraz metodologia (np. różne punkty odcięcia dla PLR) [123]. U młodych pacjentów z ostrym zawałem serca, NLR jest silniej związany z uszkodzeniem mięśnia sercowego, co podkreśla znaczenie dostosowania wskaźników do profilu pacjenta [120].

Resumując, NLR w porównaniu z PLR pozostaje preferowanym markerem w ostrych fazach OZW ze względu na szybką reakcję na stan zapalny i silniejszą korelację z wynikami GRACE [120,124]. PLR ma natomiast wartość uzupełniającą, szczególnie w ocenie ryzyka zakrzepicy i długoterminowych powikłań [121]. Kombinacja NLR-PLR może być przydatna w stratyfikacji ryzyka, ale wymaga walidacji w prospektywnych badaniach [124]. Kluczowe jest uwzględnienie kontekstu klinicznego, takich jak wiek pacjenta czy współistniejące choroby, aby optymalnie wykorzystać oba wskaźniki w praktyce kardiologicznej.

4.4. Stosunek monocytów do cholesterolu HDL (lipoprotein o dużej gęstości)

Tradycyjne biomarkery, takie jak troponina, mają ograniczenia w ocenie długoterminowego rokowania. Rosnące zainteresowanie wzbudzają wskaźniki łączące stan zapalny i dyslipidemię, w tym wskaźnik stosunku monocytów do cholesterolu HDL (MHR), który odzwierciedla równowagę między prozapalną aktywnością monocytów a przeciwzapalnymi właściwościami cholesterolu HDL [77,125].

Monocyty odgrywają kluczową rolę w inicjacji i progresji miażdżycy. W odpowiedzi na sygnały chemotaktyczne, takie jak CCL2, migrują do ścian naczyń krwionośnych, gdzie różnicują się w makrofagi. Te, poprzez wychwyt utlenionych lipoprotein o niskiej gęstości (oxLDL) za pośrednictwem receptorów SR-A i CD36, przekształcają się w komórki piankowate. Proces ten aktywuje szlaki prozapalne, w tym NF- κ B, prowadząc do sekrecji cytokin prozapalnych, takich jak IL-6 i TNF- α , oraz metaloproteinaz, w tym MMP-9, które

przyczyniają się do destabilizacji blaszki miażdżycowej [126,127]. Dodatkowo, monocyty generują reaktywne formy tlenu (ROS) poprzez aktywność NADPH oksydazy, nasilając stres oksydacyjny i uszkodzenie śródbłonna [126,128]. Cholesterol HDL (HDL-C) natomiast pełni kluczową rolę w przeciwdziałaniu tym procesom, wykazując wielokierunkowe działanie przeciwmiażdżycowe. Jednym z jego mechanizmów ochronnych jest hamowanie adhezji monocytów do ściany naczynia poprzez blokowanie ekspresji cząsteczek adhezyjnych, takich jak VCAM-1 i ICAM-1, oraz inhibicję integryny CD11b na monocytach, co skutecznie ogranicza ich migrację do ścian naczyń [126,127]. Dodatkowo, HDL-C wykazuje silne działanie przeciwutleniające, neutralizując ROS poprzez związanie enzymów antyoksydacyjnych, takich jak paraoksonaza-1, chroniąc tym samym LDL przed utlenieniem [126,129]. Kolejnym istotnym mechanizmem jest transport zwrotny cholesterolu, w którym HDL-C promuje efflux cholesterolu z makrofagów do wątroby poprzez receptory SR-BI i ABCA1, zapobiegając akumulacji lipidów w komórkach piankowatych i ograniczając progresję zmian miażdżycowych [129].

Sam wskaźnik MHR stanowi natomiast zintegrowaną miarę równowagi zapalno-metabolicznej, odzwierciedlając jednocześnie aktywację układu immunologicznego oraz status metaboliczny pacjenta. Składnik zapalny, reprezentowany przez liczbę monocytów powyżej $0,6 \times 10^3/\mu\text{L}$, odzwierciedla pobudzenie układu immunologicznego w wyniku ostrego stresu, takiego jak niedokrwienie mięśnia sercowego bądź przewlekłych stanów zapalnych, takich jak cukrzyca czy przewlekła choroba nerek (CKD) [130]. Z kolei obniżone stężenie HDL-C ($<40 \text{ mg/dL}$ u mężczyzn, $<50 \text{ mg/dL}$ u kobiet) wiąże się z upośledzoną funkcją antyoksydacyjną i zwiększoną akumulacją oxLDL [126,127]. Współistnienie tych dwóch czynników sprzyja progresji miażdżycy, co potwierdzają badania kliniczne [127,129]. Na poziomie molekularnym HDL-C wpływa na kluczowe szlaki sygnałowe i procesy komórkowe, które regulują progresję miażdżycy. Hamuje aktywację szlaku TLR4/MyD88 w monocytach, co prowadzi do obniżenia produkcji cytokin prozapalnych, takich jak IL-1 β i IL-18, a tym samym ogranicza lokalny stan zapalny w ścianie naczynia [126]. Ponadto, w warunkach niskiego stężenia HDL-C, makrofagi wykazują zwiększoną ekspresję białek proapoptotycznych, takich jak Bax, co prowadzi do ich nadmiernej śmierci i destabilizacji blaszki miażdżycowej [129]. To zjawisko zwiększa ryzyko jej pęknięcia, co w konsekwencji może prowadzić do incydentów sercowo-naczyniowych, takich jak zawał serca czy udar mózgu. Można zatem przyjąć, iż interakcja między monocytami a HDL-C

odgrywa kluczową rolę w patogenezie miażdżycy. Wskaźnik MHR, jako odzwierciedlenie tej równowagi, może stanowić przydatne narzędzie prognostyczne w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego. Jego podwyższona wartość wskazuje na zwiększoną aktywację zapalną oraz osłabioną zdolność organizmu do neutralizacji stresu oksydacyjnego i regulacji gospodarki lipidowej, co czyni go potencjalnym markerem w identyfikacji pacjentów wymagających intensywniejszej terapii prewencyjnej.

Przeprowadzona metaanaliza 11 badań z udziałem 7421 pacjentów z OZW wykazała, że podwyższony stosunek monocytów do cholesterolu HDL (MHR) jest niezależnym predyktorem śmiertelności i powikłań. W grupie z wysokim MHR ryzyko zgonu wewnątrzzpitalnego wynosiło 5,5% (vs. 0,9% w grupie z niskim MHR), a ryzyko zgonu w ciągu roku – 10,2% (vs. 4,2%). Ponadto, wysokie MHR wiązało się z 2,6-krotnym wzrostem ryzyka zgonu i 1,65-krotnym wzrostem ryzyka MACE w porównaniu z grupą kontrolną [77]. W badaniu kohortowym NHANES, obejmującym 34 335 uczestników z populacji ogólnej USA, osoby w najwyższym tertylu MHR miały o 44% wyższe ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego (HR = 1,44; 95% CI: 1,17–1,77) w porównaniu z grupą o najniższych wartościach MHR [127]. Wyniki te potwierdzają, że MHR jest uniwersalnym biomarkerem, przydatnym zarówno u pacjentów z OZW, jak i w populacji ogólnej.

MHR wykazuje silny związek z zaawansowaniem miażdżycy tętnic wieńcowych, mierzonym za pomocą skali SYNTAX i Gensini. W badaniu z udziałem 2661 pacjentów z OZW stwierdzono dodatnią korelację między MHR a wynikiem Gensini ($r = 0,407$; $p < 0,001$) i SYNTAX ($r = 0,333$; $p < 0,001$). Potwierdza to również analiza 406 pacjentów z ostrym zawałem serca (AMI), gdzie średni MHR w grupie z wielonaczyniowymi zmianami wynosił $0,73 \times 10^9/\text{mmol}$, podczas gdy w grupie z pojedynczymi zmianami – $0,54 \times 10^9/\text{mmol}$ (różnica 35%; $p < 0,01$) [129]. Co więcej, w badaniu retrospektywnym z 132 pacjentami ze STEMI wykazano, że $\text{MHR} > 0,469$ pozwala przewidzieć wysoki wynik Gensini (AUC = 0,750; czułość 75%, specyficzność 71,9%) [131].

Wykazano, że MHR ma znaczenie prognostyczne u pacjentów po PCI. W badaniu z udziałem 2661 osób z OZW, u których zastosowano PCI, wysokie MHR ($>0,013$) wiązało się z 3,26-krotnym wzrostem ryzyka MACE i 3,65-krotnym wzrostem ryzyka zgonu w porównaniu z grupą o niskim MHR [129]. Metaanaliza potwierdziła również, że u pacjentów po PCI z wysokim MHR śmiertelność długoterminowa była o 13,7% wyższa niż w grupie kontrolnej (7,5% vs. 13,7%; $p < 0,001$) [77].

Warto jednak pamiętać, iż MHR jest dynamicznym wskaźnikiem, który podlega znacznym wahaniom w odpowiedzi na różne czynniki kliniczne jak i fizjologiczne. Jednym z kluczowych aspektów wpływających na wartość MHR jest czas pomiaru [77]. Badania wykazują, że MHR zaczyna wzrastać już w ciągu 4–8 godzin od wystąpienia objawów ostrego zespołu wieńcowego (OZW), co czyni go przydatnym narzędziem w szybkim różnicowaniu pacjentów wymagających pilnej interwencji. Wzrost ten wynika głównie z aktywacji układu immunologicznego i mobilizacji monocytów w odpowiedzi na uszkodzenie śródbłonna i niedokrwienie mięśnia sercowego. Wzrost liczby monocytów przy jednoczesnym spadku HDL-C odzwierciedla nasilony stan zapalny oraz upośledzoną zdolność organizmu do neutralizacji wolnych rodników tlenowych i utrzymania stabilności blaszek miażdżycowych.

Choroby współistniejące stanowią kolejny istotny czynnik modulujący wartość MHR. Cukrzyca oraz przewlekła choroba nerek (CKD) są schorzeniami charakteryzującymi się przewlekłym stanem zapalnym i zaburzoną gospodarką lipidową. U pacjentów z cukrzycą obserwuje się zwiększoną aktywność monocytów oraz ich skłonność do przekształcania się w makrofagi prozapalne, co prowadzi do nasilonej progresji miażdżycy. Jednocześnie cukrzyca sprzyja obniżeniu poziomu HDL-C, ograniczając jego właściwości przeciwzapalne i przeciwutleniające [127]. Podobne mechanizmy zachodzą u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (CKD), gdzie przewlekła dysfunkcja nerek powoduje kumulację mediatorów zapalnych i nasilenie stresu oksydacyjnego, co dodatkowo zwiększa stosunek monocytów do HDL-C. W efekcie osoby z tymi schorzeniami mają wyższy poziom MHR, co może tłumaczyć ich większe ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych, w tym zawału serca czy niewydolności serca.

Istotnym czynnikiem różnicującym wartości MHR jest także płeć pacjentów. Badania wskazują, że mężczyźni z OZW mają statystycznie wyższe wartości MHR w porównaniu do kobiet [129]. Może to wynikać z kilku czynników, w tym różnic w poziomach hormonów płciowych oraz odmiennych profili zapalnych. Testosteron wpływa na funkcję układu immunologicznego, promując aktywację monocytów i nasilając ich udział w procesach zapalnych [132,133]. Z kolei estrogeny wykazują działanie ochronne, zwiększając stężenie HDL-C i redukując ryzyko miażdżycy [134,135]. Te różnice mogą tłumaczyć obserwowane odmienne rokowanie u mężczyzn i kobiet z OZW, gdzie

wyższy poziom MHR u mężczyzn koreluje z gorszym rokowaniem i większym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych.

Zastosowanie MHR w praktyce klinicznej niesie ze sobą wiele zalet, które czynią ten wskaźnik obiecującym narzędziem prognostycznym. Jedną z głównych zalet MHR jest jego niski koszt oraz powszechna dostępność. Do jego oznaczenia wystarczy rutynowa morfologia krwi oraz lipidogram, co sprawia, że może być łatwo wdrożony w codziennej praktyce klinicznej bez konieczności ponoszenia dodatkowych kosztów. W porównaniu do innych wskaźników zapalnych, takich jak stosunek neutrofili do limfocytów (NLR) czy stosunek płytek krwi do limfocytów (PLR), MHR wykazuje lepszą czułość w prognozowaniu poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE). Badanie porównawcze wykazało, że MHR przewyższał NLR i PLR pod względem wartości predykcyjnej, osiągając wyższy wskaźnik AUC (area under curve) w analizie krzywej ROC (0,88 vs. 0,81), co potwierdza jego wyższą skuteczność w przewidywaniu niekorzystnych zdarzeń [136]. Integracja MHR z istniejącymi skalami oceny ryzyka może dodatkowo poprawić dokładność stratygrafii pacjentów z OZW. W badaniach wykazano, że dodanie MHR do skali GRACE, powszechnie stosowanej w ocenie rokowania pacjentów po przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI), zwiększało jej zdolność prognostyczną. W badaniu We i wsp. pacjenci z wysokim MHR po PCI byli bardziej narażeni na powikłania zakrzepowe i nawrót incydentów sercowo-naczyniowych, co sugeruje, że uwzględnienie tego wskaźnika w skali GRACE pozwala na bardziej precyzyjne dostosowanie strategii leczenia i monitorowania pacjentów wysokiego ryzyka [137].

4.5. Cystatyna C w diagnostyce i prognostyce OZW

Kolejnym analizowanym biomarkerem była Cystatyna C (CysC). Historycznie Cystatyna C była przede wszystkim rozpoznawana jako biomarker służący do szacowania wskaźnika przesączania kłębuszkowego (GFR) [138,139]. Jej znaczenie w nefrologii stale rośnie ze względu na liczne zalety w porównaniu z tradycyjnymi metodami oznaczania funkcji nerek. W szczególności pomiary oparte na CysC nie wymagają korekty ze względu na rasę, co prowadzi do jej coraz szerszego stosowania jako rutynowego wskaźnika oceny funkcji nerek. Lees i in. podkreślili, że dalsza promocja rutynowego stosowania CysC umożliwia bardziej precyzyjną diagnostykę chorób nerek i przyczynia się do zmniejszenia nierówności wśród pacjentów [140]. CysC jest użyteczna nie tylko w monitorowaniu

przewlekłej choroby nerek (CKD), ale również w identyfikacji ostrego uszkodzenia nerek (AKI) wśród hospitalizowanych pacjentów w tym także pediatrycznych [141,142].

Co istotne, zastosowanie CysC może wykraczać poza nefrologię. Jung i wsp. przeprowadzili metaanalizę dotyczącą CysC, obejmującą 13 prospektywnych badań kohortowych z łączną liczbą 57 214 uczestników [143]. Wykazali, że podwyższony poziom CysC, będącej zewnątrzkomórkowym inhibitorem cysteinowych proteaz, wiąże się ze zwiększonym ryzykiem śmiertelności ogólnej i sercowo-naczyniowej w populacji ogólnej. Ponadto trwają badania nad potencjalnymi właściwościami diagnostycznymi CysC w preeklampsji [144]. CysC stanowi również obiecujący biomarker w kontekście progresji chorób nowotworowych, zwłaszcza że należy do mniej zbadanej grupy biomarkerów [145]. Ding i in. podkreślili inne potencjalne zastosowania CysC w onkologii, w tym jej możliwe właściwości prognostyczne w raku nerkowokomórkowym [146]. Podwyższone stężenia CysC korelowały z gorszym rokowaniem; jednakże, jak zauważyli autorzy, CysC nie pozwalała na rozróżnienie pomiędzy nowotworem ograniczonym do nerki a chorobą przerzutową.

Cystatyna C jest drobnocząsteczkowym inhibitorem cysteinowych proteaz, który odgrywa istotną rolę w regulacji procesów proteolitycznych, stanowiących kluczowy element patofizjologii ostrych zespołów wieńcowych OZW. Podwyższony poziom CysC jest związany z aktywacją układu immunologicznego i procesami zapalnymi, które są kluczowymi czynnikami w rozwoju i progresji OZW. Hamując proteazy cysteinowe, CysC ogranicza degradację białek macierzy pozakomórkowej, co może redukować uszkodzenie śródbłonna naczyń i spowalniać rozwój miażdżycy [147]. Dodatkowo, CysC wpływa na stabilność blaszki miażdżycowej poprzez regulację degradacji kolagenu i innych składników macierzy pozakomórkowej [148]. Obniżona aktywność CysC może prowadzić do destabilizacji blaszki, zwiększając ryzyko jej pęknięcia i wystąpienia zawału mięśnia sercowego. CysC pełni również funkcję regulacyjną w kontekście mikrośrodowiska naczyń krwionośnych. Jej zdolność do modulowania szlaków sygnałowych związanych ze stanem zapalnym oraz regulacji stresu oksydacyjnego sugeruje, że może ona mieć działanie ochronne w naczyniach krwionośnych. Badania wykazały, że wysokie stężenie CysC może prowadzić do zwiększonej produkcji reaktywnych form tlenu, co dodatkowo nasila uszkodzenia śródbłonna i przyspiesza progresję zmian miażdżycowych. Ponadto, CysC

wpływa na równowagę proteolityczną w naczyniach poprzez hamowanie aktywności katepsyn, które są zaangażowane w degradację macierzy pozakomórkowej [149-151].

CysC jest także niezależnym biomarkerem funkcji nerek i może być używana do oceny ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów z OZW. Wzrost jej stężenia wiąże się z pogorszoną funkcją filtracyjną nerek, co koreluje ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz wyższą śmiertelnością. Wysokie stężenie CysC może również wskazywać na zaburzoną funkcję śródbłonna, prowadzącą do wzrostu stresu oksydacyjnego i upośledzonej syntezy tlenu azotu (NO), kluczowego mediatora rozszerzania naczyń. W konsekwencji może to przyczyniać się do zwiększonego ryzyka niedokrwienia i powikłań związanych z OZW [152].

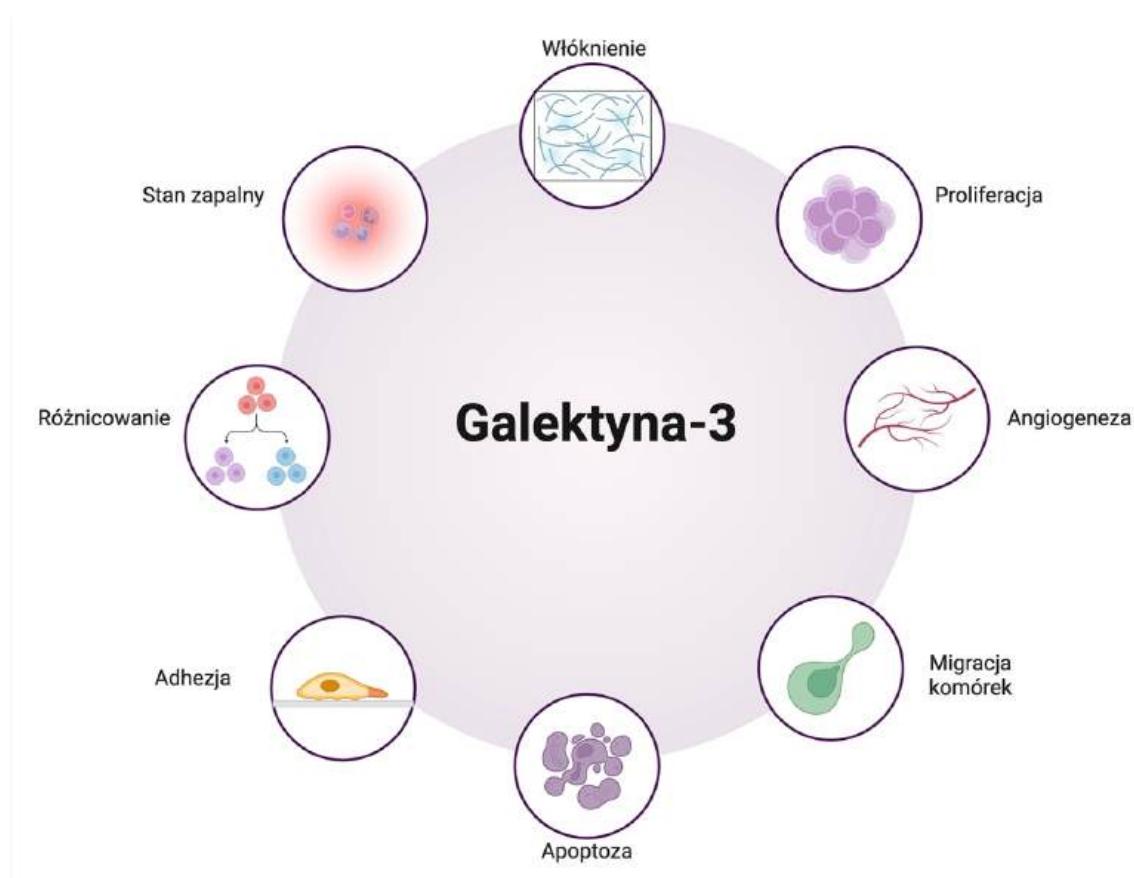
Badania wykazały, że podwyższony poziom CysC wiąże się z większym ryzykiem niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, takich jak zawał mięśnia sercowego, niewydolność serca oraz zgon sercowo-naczyniowy. Może ona być szczególnie przydatna w stratyfikacji ryzyka pacjentów z OZW, niezależnie od tradycyjnych markerów, takich jak troponiny czy kreatynina. Dodatkowo, analiza wieloośrodkowych badań wykazała, że CysC jest silnym predyktorem powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, co sugeruje jej potencjalną przydatność w klinicznej ocenie ryzyka w tej grupie pacjentów [153,154].

Podsumowując, cystatyna C pełni kluczową rolę w mechanizmach związanych z patogenezą ostrych zespołów wieńcowych, a jej zastosowanie jako biomarkera może mieć istotne znaczenie w ocenie ryzyka oraz przewidywaniu rokowania pacjentów z OZW. Moja meta-analiza wykazała, iż stężenie CysC było istotnie wyższe u pacjentów z OZW w porównaniu do grupy kontrolnej ($1,44 \pm 0,72$ vs. $1,01 \pm 0,38$; $p < 0,001$) oraz u pacjentów z AMI w porównaniu do osób z niestabilną dławicą piersiową ($1,48 \pm 0,71$ vs. $1,43 \pm 0,74$; $p < 0,001$). Nie stwierdzono istotnych różnic między pacjentami ze STEMI i NSTEMI ($1,23 \pm 0,43$ vs. $1,18 \pm 0,5$; $p = 0,82$). Dodatkowo, pacjenci z wystąpieniem MACE mieli istotnie wyższe stężenia CysC niż osoby bez powikłań ($1,26 \pm 0,47$ vs. $0,98 \pm 0,27$; $p < 0,001$), a pacjenci, którzy zmarli w szpitalu, mieli wyższe stężenie CysC w porównaniu do tych, którzy przeżyli ($1,38 \pm 0,47$ vs. $0,92 \pm 0,23$; $p < 0,001$). Metaanaliza wykazała, że wysokie stężenia CysC były związane ze zwiększonym ryzykiem MACE i zgonu sercowego zarówno w szpitalu, jak i w okresie ponad 12 miesięcy ($p < 0,001$) [78]. Podobnie metaanaliza Sun i wsp. wykazała, że porównanie niskiego i wysokiego stężenia CysC może być użyteczne

w przewidywaniu ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE) i zgonu sercowego, zarówno w warunkach szpitalnych, jak i w okresie ponad 12 miesięcy [155]. Podwyższone stężenie CysC wiązało się również z wyższą śmiertelnością ogólną, zarówno w szpitalu, jak i w dłuższym okresie obserwacji. Dodatkowo, ryzyko ponownego zawału mięśnia sercowego było wyższe u pacjentów z podwyższonym poziomem CysC w okresie 12 miesięcy i dłuższym. Podwyższone stężenie CysC było również związane z większym ryzykiem niewydolności serca, zarówno w warunkach szpitalnych (RR = 0,29; $p < 0,001$), jak i w dłuższym okresie obserwacji (RR = 0,22; $p < 0,001$). Wskazuje to na wartość CysC jako biomarkera stratyfikacji ryzyka u pacjentów z OZW jak i u pacjentów z obciążeniami kardiologicznymi.

4.6. Galektyna-3 w diagnostyce i prognostyce OZW

Następnym analizowanym biomarkerem była Galektyna-3 (Gal-3), należąca do rodziny lektyn wiążących β -galaktozydy. Jest ona białkiem o wielokierunkowej aktywności biologicznej, regulującym procesy komórkowe, takie jak adhezja, proliferacja, apoptoza, różnicowanie oraz odpowiedź immunologiczna [156,157](Rycina 3).

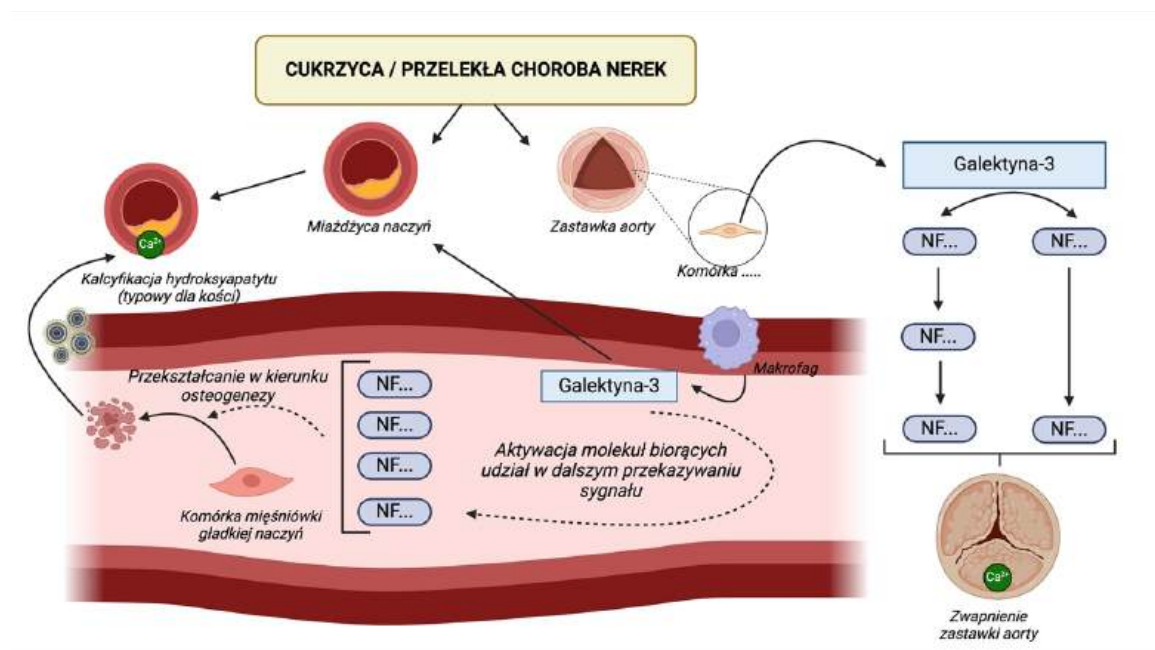


Rycina 3. Wielokierunkowy wpływ Galektyny-3.

Źródło: Opracowanie własne.

Jej ekspresja jest indukowana w komórkach układu immunologicznego (makrofagi, neutrofile, komórki dendrytyczne) oraz w komórkach śródbłonna i fibroblastach pod wpływem cytokin prozapalnych, w tym $\text{TNF-}\alpha$ i IL-6 [157]. W kontekście chorób sercowo-naczyniowych (CVD) Gal-3 stanowi kluczowe ogniwo łączące przewlekły stan zapalny z procesami włóknienia, destabilizacją blaszki miażdżycowej i progresją ostrych zespołów wieńcowych (OZW), co potwierdzają liczne badania eksperymentalne i kliniczne [157,158].

Przewlekłe zapalenie, będące podstawowym mechanizmem patogenetycznym miażdżycy, jest modulowane przez Gal-3 poprzez jej zdolność do rekrutacji i aktywacji leukocytów, w tym monocytów, które infiltrują ścianę naczyń. Proces ten jest wzmacniany przez indukcję ekspresji metaloproteinaz macierzy (MMP-2 i MMP-9), prowadzącą do degradacji kolagenu i osłabienia struktury blaszki miażdżycowej, zwiększając ryzyko jej pęknięcia (Rycina 4). Badania wykazały, że Gal-3 promuje różnicowanie makrofagów w fenotyp M1, który nasila odpowiedź zapalną poprzez wydzielanie IL-6 , $\text{TNF-}\alpha$ i reaktywnych form tlenu (ROS), co przyspiesza uszkodzenie śródbłonna. Co więcej, oligomeryzacja Gal-3, zależna od domeny bogatej w proliny (N-terminal tail), odgrywa kluczową rolę w procesach adhezji komórkowej i aktywacji szlaków zapalnych, co może tłumaczyć jej udział w destabilizacji blaszek [159,160].



Rycina 4. Rola Galektyny-3 w kalcyfikacji naczyń.

Źródło: Opracowanie własne.

W przebiegu remodelingu naczyniowego Gal-3 stymuluje proliferację i migrację komórek mięśni gładkich (VSMCs), prowadząc do pogrubienia błony wewnętrznej tętnic i zwężenia ich światła. Jednocześnie indukuje dysfunkcję śródbłónka, zwiększając przepuszczalność naczyń dla lipoprotein o niskiej gęstości (LDL), co inicjuje formowanie się blaszek miażdżycowych. Badania molekularne wskazują, że interakcje Gal-3 z receptorami błonowymi, takimi jak integriny, są modulowane przez procesy podobne do separacji faz płyn-płyn (LLPS), które zależą od struktury N-terminalnej domeny białka [161]. Te dynamiczne procesy mogą tłumaczyć zależność między wysokimi stężeniami Gal-3 a obecnością nacieków zapalnych w blaszkach, co koreluje z ich niestabilnością i ryzykiem OZW.

W okresie po zawale serca Gal-3 odgrywa podwójną rolę: z jednej strony uczestniczy w procesach naprawczych, regulując aktywację fibroblastów i syntezę macierzy pozakomórkowej, z drugiej jej nadmierna aktywność może prowadzić do patologicznego włóknienia serca. Pobudzenie fibroblastów do przekształcenia się w miofibroblasty skutkuje nadmierną syntezą kolagenu typu I i III, co zwiększa sztywność ściany serca i predysponuje do niewydolności serca. Mechanizmy te są dodatkowo nasilane przez aktywację szlaku TGF- β , który sprzyja procesom włóknieniowym [162].

Ze względu na ścisłe powiązanie z patogenezą miażdżycy i OZW, Gal-3 jest rozważana jako biomarker diagnostyczny i prognostyczny. Badania wykazały, że wyższe jej stężenia korelują z cięższą postacią miażdżycy i większym stopniem zwężenia tętnic wieńcowych. Pacjenci z podwyższonym poziomem Gal-3 mają większe ryzyko ponownego incydentu wieńcowego w ciągu 12 miesięcy od hospitalizacji, a wartości przekraczające 17 ng/mL stanowią niezależny czynnik predykcyjny zawału serca i udaru mózgu. Dodatkowo poziomy powyżej 20 ng/mL są silnie związane z progresją niewydolności serca i koniecznością hospitalizacji w przyszłości [163].

Wysokie stężenia Gal-3 w osoczu są również związane z remodelingiem mięśnia sercowego i postępującą niewydolnością serca. W przebiegu OZW dochodzi do wzmożonego stresu oksydacyjnego, który powoduje uszkodzenie mitochondriów kardiomiocytów. Gal-3 nasila ten proces poprzez aktywację szlaków proapoptotycznych, takich jak kaspazy oraz Bcl-2/Bax, co skutkuje śmiercią komórek mięśnia sercowego [164]. Ponadto zaburza homeostazę wapniową w kardiomiocytach, prowadząc

do nieprawidłowej kurczliwości mięśnia sercowego oraz zwiększonego ryzyka arytmii, w tym migotania przedsionków [165,166].

Ze względu na wieloaspektowe działanie Gal-3, rośnie zainteresowanie jej potencjalnym wykorzystaniem jako celu terapeutycznego [167]. Badania eksperymentalne wskazują, że hamowanie aktywności Gal-3 może zmniejszać naciekanie zapalne w ścianach naczyń, redukować progresję zmian miażdżycowych oraz ograniczać ryzyko destabilizacji blaszek [168]. Nowe strategie terapeutyczne, oparte na inhibitorach Gal-3, mogą stanowić przyszłościowe podejście do zmniejszania ryzyka sercowo-naczyniowego, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną miażdżycą i wysokim stanem zapalnym [157].

Podsumowując, Gal-3, jako multifunkcyjne białko zaangażowane w zapalenie, fibrozę i destabilizację blaszek miażdżycowych, stanowi zarówno biomarker, jak i cel terapeutyczny w CVD. Jej rola w regulacji procesów podobnych do LLPS i interakcjach z glikanami otwiera nowe możliwości modulacji aktywności białka. Konieczne są jednak długoterminowe badania oceniające bezpieczeństwo inhibitorów oraz standaryzacja metod oznaczania Gal-3 w praktyce klinicznej. Integracja danych z genomiki i proteomiki może dodatkowo wyjaśnić heterogenność odpowiedzi na terapię, co jest kluczowe dla personalizacji leczenia [157,158].

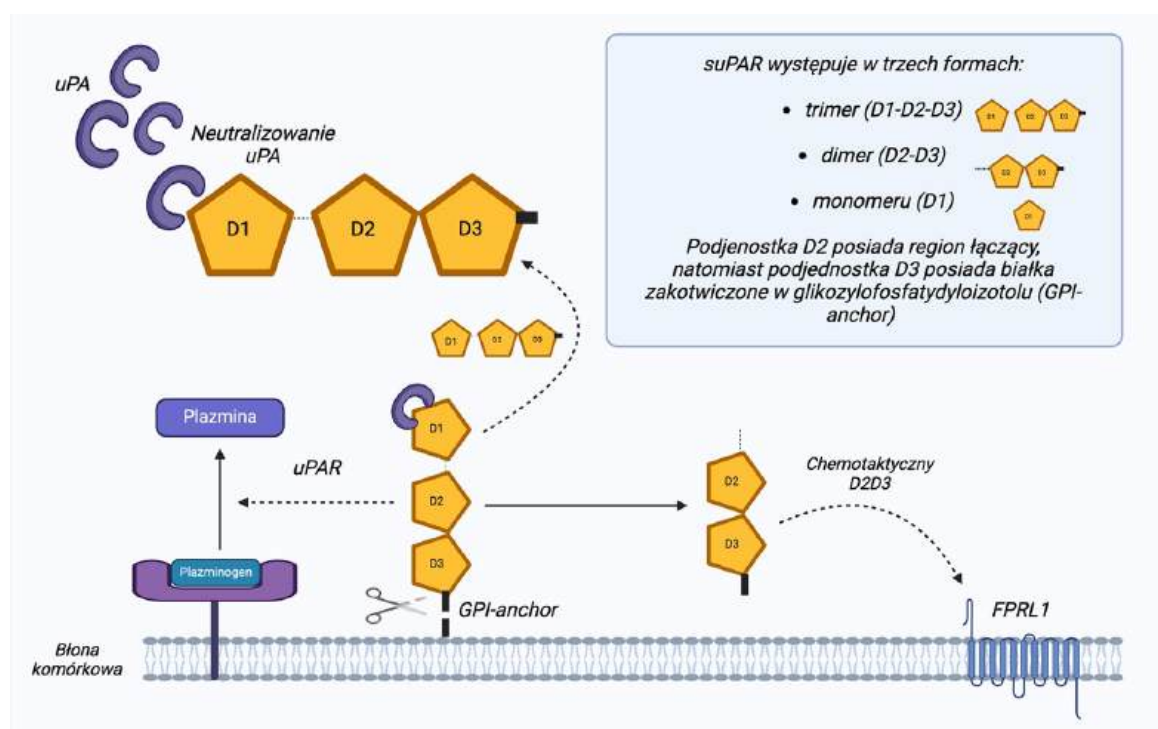
4.7. SuPAR w diagnostyce i prognostyce OZW

Kolejnym analizowanym biomarkerem był rozpuszczalny receptor aktywatora plazminogenu typu urokinazy (suPAR), który jest białkiem powstającym w wyniku proteolitycznego odcięcia od błonowego receptora uPAR, który jest obecny na powierzchni różnych komórek, w tym komórek układu odpornościowego - głównie na błonach komórek immunokompetentnych (np. makrofagów, neutrofili), śródbłonna naczyniowego oraz miocytów gładkich [169]. suPAR jest obecny w różnych płynach ustrojowych, takich jak osocze, surowica, mocz czy płyn mózgowo-rdzeniowy. Jego stężenie w organizmie odzwierciedla poziom aktywacji układu odpornościowego i jest związane z procesami zapalnymi oraz przebiegiem wielu chorób takich jak na przykład: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca typu 2, COVID-19 czy też udary [169-172].

W wyniku działania proteaz, takich jak chymotrypsyna, elastaza czy metaloproteinazy macierzy, uPAR jest odcinany od powierzchni komórki, co prowadzi

do uwolnienia jego rozpuszczalnej formy – suPAR – do krążenia. Receptor uPAR, zakotwiczony w błonie komórkowej poprzez glikozylofosfatydiloizynol (GPI), uczestniczy w regulacji procesów związanych z układem plazminogen-plazmina, w tym aktywacji proteaz serynowych (np. plazminogenu) oraz integracji szlaków sygnałowych wpływających na adhezję, migrację i proliferację komórek [173]. Proteolityczne odcięcie domeny zewnątrzkomórkowej uPAR prowadzi do uwolnienia suPAR do krwiobiegu, gdzie pełni funkcję immunomodulatora. Z kolei po związaniu uPA, kompleks uPAR-uPA uczestniczy w przekształcaniu plazminogenu w plazminę, co prowadzi do degradacji fibryny i innych składników macierzy [174,175].

Podwyższone stężenia suPAR odzwierciedlają przewlekłą aktywację układu odpornościowego, charakterystyczną dla stanów zapalnych towarzyszących miażdżycy. Mechanizm ten obejmuje interakcję suPAR z integrynami (np. $\alpha V\beta 3$) oraz białkami macierzy zewnątrzkomórkowej (np. wironektyną), co nasila migrację makrofagów do ściany naczynia i sprzyja ich przekształceniu w komórki piankowe - kluczowy element płytki miażdżycowej (Rycina 5). Ponadto, suPAR stymuluje produkcję metaloproteinaz macierzy (MMP-2, MMP-9) poprzez aktywację szlaków NF- κB i MAPK, prowadząc do degradacji włókien kolagenowych w blaszce włóknistej i jej destabilizacji.



Rycina 5. Rola suPAR w OZW.

Źródło: Opracowanie własne.

W kontekście klinicznym, podwyższony poziom suPAR koreluje z zaawansowaniem zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych oraz ryzykiem pęknięcia blaszki. Badania obrazowe (np. OCT – optical coherence tomography) wykazują, że pacjenci z wysokim suPAR ($>4,0$ ng/mL) częściej prezentują blaszki bogate w lipidy z cienką otoczką włóknistą (TCFA – thin-cap fibroatheroma), które są podatne na rozerwanie [176]. Co więcej, suPAR działa synergistycznie z innymi biomarkerami zapalnymi (np. CRP, IL-6), wzmacniając odpowiedź prozakrzepową poprzez indukcję ekspresji czynnika tkankowego (TF) w monocytach [177].

suPAR może modulować aktywność uPA poprzez konkurencyjne hamowanie wiązania uPA do uPAR na powierzchni komórek, co wpływa na procesy fibrynolizy i migracji komórek. Ponadto, suPAR może oddziaływać z innymi białkami, takimi jak integryny, wpływając na adhezję i migrację komórek, co ma znaczenie w procesach zapalnych i nowotworowych. Wysokie stężenia suPAR w krążeniu są związane z przewlekłą aktywacją układu odpornościowego i mogą prowadzić do uszkodzenia tkanek, w tym nerek, poprzez oddziaływanie na podocyty i zwiększenie przepuszczalności bariery filtracyjnej kłębuszków nerkowych [178]. suPAR jest również zaangażowany w patogenezę innych schorzeń, takich jak choroby sercowo-naczyniowe, nowotwory czy infekcje, gdzie jego podwyższone stężenia korelują z gorszym rokowaniem [170,179-181].

Badania wykazały, że stężenie suPAR jest istotnie wyższe u pacjentów z OZW w porównaniu z grupami kontrolnymi. W przeprowadzonej metaanalizie średnie stężenie suPAR u pacjentów z OZW wynosiło $3,56 \pm 1,38$ ng/mL, podczas gdy w grupie kontrolnej było to $2,78 \pm 0,54$ ng/mL [80]. Otrzymane wyniki wskazują, że średnie stężenie suPAR wzrasta istotnie statystycznie po przebytych epizodach OZW w porównaniu do wartości obserwowanych w grupie kontrolnej. To zjawisko znajduje logiczne uzasadnienie w mechanizmach patofizjologicznych OZW.

Dotychczas suPAR był badany jako potencjalny biomarker u pacjentów z pierwszym incydem ostrego zawału mięśnia sercowego leczonych metodą przezskórnej interwencji wieńcowej [182,183]. Wykazano, że jego poziom jest dobrym predyktorem zarówno ogólnej śmiertelności, jak i śmiertelności sercowo-naczyniowej. Inne analizy wykazały, że stężenie suPAR $\geq 3,5$ ng/mL jest niezależnym czynnikiem ryzyka zawału serca (HR = 3,2; $P < 0,0001$) oraz zgonu sercowo-naczyniowego (HR = 2,62;

$p < 0,0001$)[182]. Ponadto wykazano, że suPAR nie tylko przewiduje wystąpienie choroby wieńcowej, ale również jego poziom koreluje z jej zaawansowaniem.

Istnieją także dowody na to, że połączenie oznaczenia poziomu suPAR z zaawansowaną echokardiografią może stanowić skuteczny sposób stratyfikacji ryzyka u pacjentów z cukrzycą, ale bez rozpoznanej choroby serca (z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory), co pozwala na identyfikację pacjentów wymagających intensyfikacji opieki medycznej. Z kolei metaanaliza pacjentów z przewlekłą chorobą nerek wykazała, że podwyższone stężenie suPAR w tej grupie jest również istotnym predyktorem zwiększonego ryzyka chorób sercowo-naczyniowych ($P < 0,001$; HR: 3,06; 95% CI: 2,21–4,22; $I^2 = 0,0\%$). Podobnie jak w przypadku pacjentów z cukrzycą, umożliwia to identyfikację osób wymagających bardziej zaawansowanej diagnostyki kardiologicznej i intensywnej terapii podczas leczenia.

Inne badania wykazały dobrą korelację między poziomem suPAR a stężeniem NT-proBNP, co sugeruje jego potencjalną przydatność w diagnostyce niewydolności serca [184,185]. Jednocześnie nie potwierdzono jego roli jako predyktora migotania przedsionków [186]. Ciekawym zjawiskiem jest przejściowy wzrost poziomu suPAR po zabiegu przezcewnikowej implantacji zastawki aortalnej (TAVI), co może wynikać z nieuniknionego uszkodzenia śródbłonna nawet przy minimalnie inwazyjnych technikach [187]. Niemniej jednak wzrost ten wydaje się mieć ograniczone znaczenie kliniczne.

Niedawno opublikowana metaanaliza obejmująca 14 738 pacjentów z rozpoznaną chorobą wieńcową potwierdziła, że osoby z podwyższonym poziomem suPAR miały istotnie wyższe ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny (HR = 2,24; 95% CI: 1,97–2,55) oraz zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR = 2,02; 95% CI: 1,58–2,58). Natomiast metaanaliza nie wykazała wystarczających dowodów na zdolność suPAR do przewidywania poważnych incydentów sercowo-naczyniowych (HR = 1,63; 95% CI: 0,86–3,11) [188].

Warto podkreślić, że według niektórych doniesień w literaturze suPAR jest bardziej przydatny jako biomarker prognostyczny niż diagnostyczny. W porównaniu do innych markerów zapalnych, zwłaszcza białka C-reaktywnego (CRP), wzrost poziomu suPAR jest bardziej specyficznie związany z degradacją śródbłonna i nasileniem stanu zapalnego w naczyniach [189]. Dodatkowo, podczas gdy poziom CRP wzrasta wraz ze wzrostem wykładników takich jak BMI czy obwód talii, stężenie suPAR jest w mniejszym stopniu

zależne od tych parametrów, które są dobrze znanymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych.

Podsumowując, endokan stanowi obiecujący biomarker w OZW. Jego unikalny mechanizm działania uzupełnia informacje dostarczane przez tradycyjne markery uszkodzenia mięśnia sercowego. Chociaż moja metaanaliza koncentruje się na diagnostycznej użyteczności suPAR, należy zwrócić uwagę na jego potencjalne właściwości prognostyczne. Dlatego dalsze badania powinny obejmować długoterminową obserwację pacjentów po przebytych OZW, gdyż jednoroczna perspektywa czasowa, najczęściej stosowana w publikacjach, jest zbyt krótka, aby określić długoterminową zależność między poziomem suPAR a zdarzeniami sercowo-naczyniowymi oraz śmiertelnością. Najdłuższy okres obserwacji w badaniach uwzględnionych w tej metaanalizie wynosił 3,5 roku, co wciąż pozostaje okresem zbyt krótkim. Konieczne jest również przeprowadzenie badań, w których poziom suPAR będzie mierzony okresowo, w ściśle określonych odstępach czasu. Spadek poziomu suPAR po incydencie wieńcowym powinien być obserwowany zwłaszcza w sytuacji wdrożenia intensywnego leczenia, na przykład optymalnych dawek statyn. Niemniej jednak, głównym celem niniejszej metaanalizy była ocena diagnostycznej użyteczności suPAR.

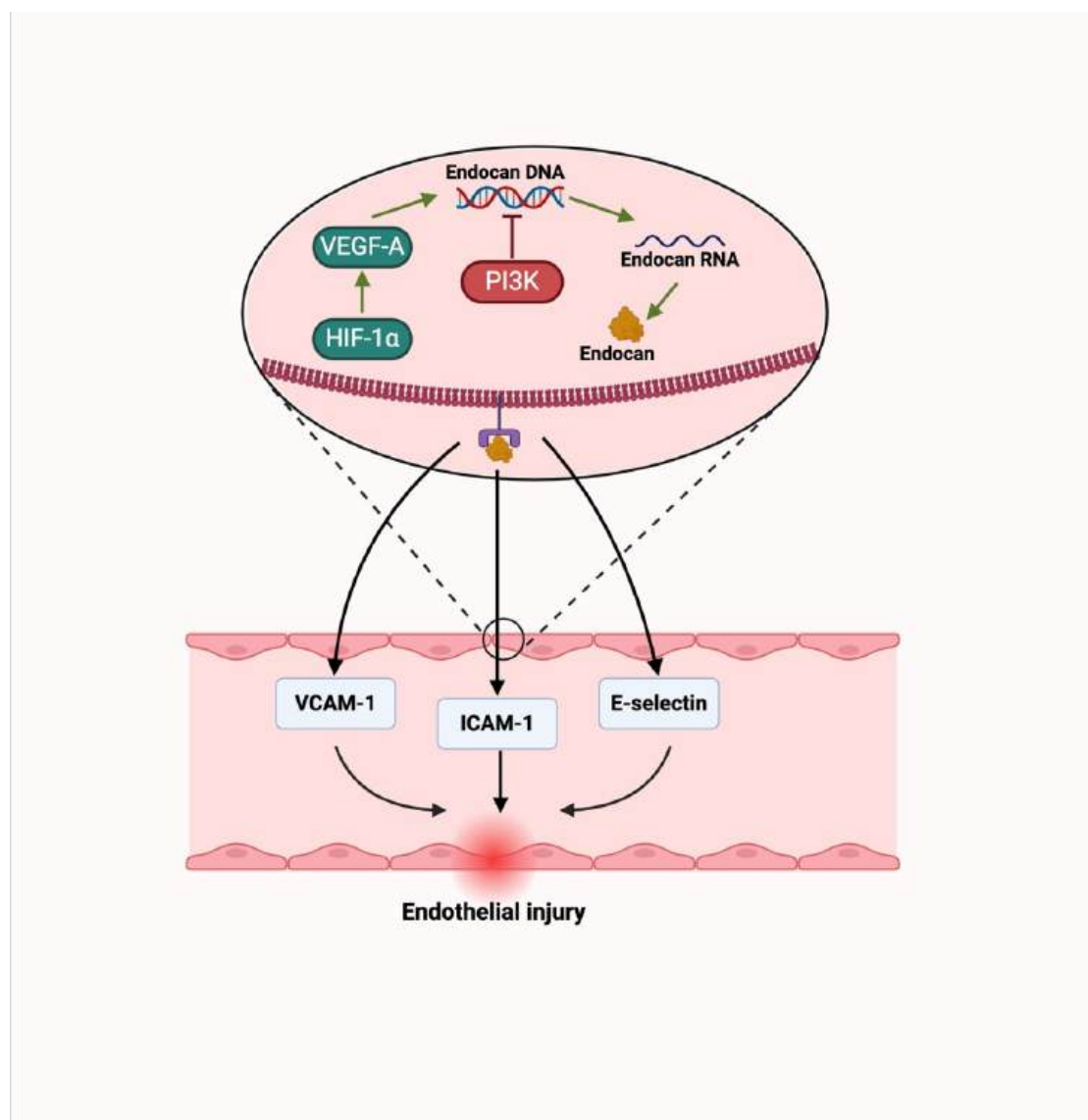
4.8. Endokan w diagnostyce i prognostyce OZW

Endokan (endothelial cell-specific molecule-1, ESM-1) będący proteoglikanem pochodzenia śródbłonkowego, obecnie zyskuje uwagę jako obiecujący kandydat ze względu na swój udział w dysfunkcji śródbłonka i procesach zapalnych.

Endokan jako proteoglikan wydzielany głównie przez komórki śródbłonka naczyń, odgrywa kluczową rolę w patogenezie ostrych zespołów wieńcowych (OZW) poprzez wpływ na homeostazę naczyń, odpowiedź zapalną i procesy angiogenezy. Jego funkcja jest wielokierunkowa i ściśle powiązana z destabilizacją blaszki miażdżycowej. Podstawowym mechanizmem działania endokanu jest modulacja adhezji i migracji leukocytów. Endokan oddziałuje bezpośrednio z integryną LFA-1 (CD11a/CD18) na powierzchni leukocytów, blokując jej wiązanie do cząsteczek adhezyjnych śródbłonka – ICAM-1 i VCAM-1 [190]. Teoretycznie hamuje to przyleganie leukocytów do śródbłonka, jednak w warunkach ostrego stanu zapalnego w OZW obserwuje się paradoksalny wzrost stężenia endokanu, który koreluje z nasileniem odpowiedzi immunologicznej. Badania

in vitro sugerują, że endokan może działać dwukierunkowo: w fizjologicznych stężeniach stabilizuje śródbłonek, podczas gdy w nadmiarze (np. podczas hipoksji lub pod wpływem cytokin) promuje aktywację śródbłonka i uwalnianie metaloproteinaz macierzy (MMP-2, MMP-9), przyspieszając degradację blaszki miażdżycowej.

Kolejnym istotnym aspektem jest konkurencja endokanu z czynnikiem wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF-A) o wiązanie do receptora VEGFR-2. W warunkach przewlekłego niedokrwienia hamuje to patologiczną neowaskularyzację w obrębie blaszki miażdżycowej (Rycina 6). W ostrym stadium OZW, gdzie dochodzi do gwałtownego wzrostu przepuszczalności naczyń, nadmierna ekspresja endokanu zaburza równowagę między VEGF a jego inhibitorami, destabilizując mikrootoczenie płytki miażdżycowej [191,192].



Rycina 6. Rola Endokanu w uszkodzeniu śródbłonna.

Źródło: Opracowanie własne.

Dodatkowo, endokan nasila produkcję reaktywnych form tlenu (ROS) poprzez aktywację szlaku NADPH oksydazy, potęgując stres oksydacyjny i apoptozę komórek śródbłónka [191].

Badania wykazały, że ekspresja endokanu jest silnie stymulowana przez cytokiny prozapalne, takie jak IL-1 β , TNF- α oraz lipopolisacharydy (LPS) [190,193]. W badaniach in vitro na hodowlach komórek śródbłónka ludzkich żył pępowinowych (HUVEC) wykazano, że zarówno TNF- α , jak i IL-1 β znacząco zwiększają poziom mRNA i białka endokanu, co wskazuje na jego rolę jako mediatora odpowiedzi zapalnej [194]. Podobne wyniki uzyskano w badaniach na modelach zwierzęcych, gdzie podanie lipopolisacharydów doprowadziło do gwałtownego wzrostu stężenia endokanu w surowicy, korelującego z nasileniem stanu zapalnego [195].

W modelach zwierzęcych miażdżycy (np. myszy ApoE) wykazano, że blokada endokanu za pomocą przeciwciał monoklonalnych lub inhibitorów zmniejsza infiltrację makrofagów do blaszki miażdżycowej. Zmniejszeniu ulegała również ekspresja metaloproteinaz macierzy (MMP-2 i MMP-9), co prowadziło do stabilizacji blaszki i opóźnienia jej pęknięcia [196]. Mechanizm ten został potwierdzony w badaniach immunohistochemicznych, gdzie obniżenie poziomu endokanu korelowało z redukcją aktywności MMP w blaszkach miażdżycowych.

Endokan stymuluje komórki śródbłónka do uwalniania chemokin, takich jak MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1), które przyciągają monocyty do miejsca zapalenia w ścianie naczynia [197]. W badaniach in vitro wykazano, że endokan zwiększa ekspresję MCP-1 w komórkach śródbłónka, co prowadzi do zwiększonej migracji monocytów przez barierę śródbłónkową [198]. Proces ten tworzy błędne koło zapalne, charakterystyczne dla niestabilnych blaszek miażdżycowych, gdzie rekrutowane monocyty różnicują się w makrofagi, a następnie w komórki piankowe (wypełnione cholesterolem makrofagi), nasilając proces zapalny i destabilizację blaszki [199].

Najnowsze badania wskazują również na wpływ endokanu na układ krzepnięcia. W warunkach in vitro wiąże się on z czynnikiem tkankowym (TF), zwiększając jego ekspresję na powierzchni komórek śródbłónka, co nasila generację trombiny i sprzyja tworzeniu zakrzepów w miejscu pęknięcia blaszki [200]. Ponadto, endokan hamuje aktywność osocowego inhibitora aktywatora plazminogenu (PAI-1), upośledzając fibrynolizę i wydłużając czas trwania zakrzepicy.

W kontekście niedokrwienia-reperfuzji (np. po angioplastyce wieńcowej) endokan nasila apoptozę komórek śródbłónka poprzez aktywację szlaku kaspazy-3 oraz hamowanie szlaku PI3K-Akt [201,202]. Jednocześnie zaburza proces autofagii, kluczowy dla usuwania uszkodzonych organelli komórkowych, co prowadzi do kumulacji uszkodzeń i przyspieszonej śmierci komórek [203].

Klinicznie podwyższone stężenie endokanu w OZW odzwierciedla nie tylko dysfunkcję śródbłónka, ale także aktywność procesów destabilizujących blaszkę miażdżycową. W badaniu Wang i wsp. wykazali, że pacjenci z poziomem endokanu >5,0 ng/mL mieli 4-krotnie wyższe ryzyko nawrotowego niedokrwienia mięśnia sercowego w porównaniu z grupą o stężeniu <2,0 ng/mL (HR: 4,1; 95% CI: 2,3–7,4) [199]. Korelowało to z histopatologicznymi cechami blaszek bogatych w makrofagi i cienką otoczkę włóknistą, potwierdzając związek endokanu z zaawansowanym stadium miażdżycy.

Badania kliniczne konsekwentnie potwierdzają, że stężenie endokanu w surowicy jest istotnie wyższe u pacjentów z OZW w porównaniu z grupą kontrolną, co sugeruje jego rolę jako wczesnego wskaźnika destabilizacji blaszki miażdżycowej. W przełomowym badaniu prospektywnym autorstwa Bałty i wsp. mediana stężenia endokanu u pacjentów z OZW wyniosła 3,8 ng/mL (zakres międzykwartylowy: 2,1–5,5 ng/mL), podczas gdy w grupie kontrolnej – 1,2 ng/mL (zakres: 0,6–2,0 ng/mL; $p < 0,001$) [204]. Wartość AUC (pole pod krzywą ROC) dla różnicowania OZW wyniosła 0,82 (95% CI: 0,76–0,88), co wskazuje na wysoką czułość (84%) i specyficzność (79%) tego biomarkera. Co kluczowe, endokan może być wykrywalny w surowicy już w ciągu 2 godzin od wystąpienia objawów, co stanowi przewagę nad tradycyjnymi biomarkerami, takimi jak wysoko czuła troponina I (hs-TnI), której czułość w pierwszych godzinach od początku niedokrwienia często nie przekracza 50% ze względu na opóźnioną kinetykę uwalniania. W prospektywnym badaniu kohortowym z 2020 roku ($n = 300$) AUC dla endokanu w diagnozie OZW w okresie 0–3 godzin wyniosło 0,75 (95% CI: 0,68–0,82), podczas gdy dla hs-TnI – 0,65 (95% CI: 0,57–0,73). Synergia obu biomarkerów została potwierdzona w analizie wielowymiarowej: połączenie endokanu z hs-TnI zwiększyło wartość AUC do 0,92 (95% CI: 0,87–0,97), co sugeruje, że endokan uzupełnia troponinę poprzez odzwierciedlenie wczesnej dysfunkcji śródbłónka, poprzedzającej martwicę kardiomiocytów.

Prognostyczna wartość endokanu wykracza poza diagnostykę, obejmując stratyfikację ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. Badanie Kundi i wsp. [205] oraz

przegląd Chen i wsp. [190] potwierdzają, że podwyższone stężenie endokanu koreluje ze wzrostem ryzyka MACE (poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych). Dla przykładu, w badaniu Kundi i wsp. [205] wykazano, że endokan jest niezależnym predyktorem ciężkości choroby wieńcowej (SYNTAX score) i śmiertelności wewnątrzszpitalnej u pacjentów z STEMI, co wspiera tezę o jego roli prognostycznej. Również badanie Yilmaz i wsp. wykazało związek między poziomem endokanu a ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (CKD) [193]. W pracy tej stwierdzono, że podwyższone stężenie endokanu przewiduje śmiertelność ogólną i zdarzenia sercowe [206]. Dodatkowo, Balta i wsp. wykazali, że endokan koreluje z markerami zapalnymi (np. hsCRP) i ciężkością choroby wieńcowej, co potwierdza jego rolę w prognozowaniu MACE [204]. W badaniu Balta i wsp. stwierdzono, że poziom endokanu >1,7 ng/mL przy przyjęciu do szpitala był predyktorem wysokiego SYNTAX score i śmiertelności wewnątrzszpitalnej u pacjentów z STEMI [207]. Choć wartość progowa różni się od podanej w tekście, badanie to potwierdza ogólną zasadę: wyższe stężenie endokanu koreluje z gorszym rokowaniem. Podobnie, w badaniu Yilmaz i wsp. wykazano, że endokan jest niezależnym markerem ryzyka sercowo-naczyniowego [193]. Ponadto Balta i wsp. wykazali, że endokan koreluje z niewystarczającą reperfuzją mięśnia sercowego (ST-segment resolution <70%), co pośrednio wspiera tezę o jego wpływie na dysfunkcję lewej komory [207]. Mechanizm apoptozy kardiomiocytów i aktywacji MMP-9 jest opisany w przeglądzie Chen i wsp. [190], gdzie endokan wiąże się z destabilizacją blaszek miażdżycowych poprzez indukcję metaloproteinaz.

Mimo obiecujących wyników, zastosowanie endokanu w praktyce klinicznej napotyka wyzwania. Jednym z nich jest brak standaryzacji metod oznaczania – różne testy ELISA mogą dawać rozbieżne wyniki. Ponadto, stężenie endokanu rośnie w innych stanach, takich jak sepsa czy przewlekła choroba nerek, co wymaga ostrożnej interpretacji w kontekście klinicznym [208,209].

Podsumowując, endokan stanowi obiecujący biomarker łączący diagnostykę i rokowanie w OZW. Jego unikalny mechanizm działania, związany z dysfunkcją śródbłonna i stanem zapalnym, uzupełnia informacje dostarczane przez tradycyjne markery uszkodzenia mięśnia sercowego. Dalsze badania, zwłaszcza wieloośrodkowe, są niezbędne do ustalenia optymalnych wartości odcięcia oraz integracji endokanu z algorytmami klinicznymi. Włączenie go do paneli wielomarkerowych może w przyszłości

zrewolucjonizować zarządzanie pacjentami z OZW, prowadząc do spersonalizowanej terapii i poprawy wyników leczenia.

4.9. Implikacje kliniczne przeprowadzonych badań

Zgromadzone wyniki badań jednoznacznie wskazują na rosnące znaczenie nowych biomarkerów w diagnostyce i prognozowaniu ostrych zespołów wieńcowych. Parametry takie jak stosunek neutrofili do limfocytów (NLR), stosunek płytek do limfocytów (PLR), stosunki oparte na płytkach krwi, stosunek monocytów do cholesterolu HDL (MHR), cystatyna C, galektyna-3, suPAR oraz endokan dostarczają cennych informacji prognostycznych i diagnostycznych w OZW, co może prowadzić do ich szerokiego zastosowania w codziennej praktyce klinicznej.

Wyniki badań wskazują, że wysoki poziom NLR i PLR wiąże się z gorszymi rokowaniami, w tym wyższym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE) oraz wyższą śmiertelnością szpitalną i długoterminową. Analogicznie, MHR odzwierciedlający kombinację aktywności zapalnej i statusu lipidowego pacjenta okazał się istotnym predyktorem zgonów zarówno w krótkim, jak i długim okresie obserwacji. Ponadto, cystatyna C została zidentyfikowana jako silny biomarker ryzyka MACE i niewydolności serca, co sugeruje jej potencjalne zastosowanie w stratyfikacji ryzyka pacjentów z OZW.

Galektyna-3 oraz suPAR, będące biomarkerami stanu zapalnego i przebudowy sercowo-naczyniowej, wykazały przydatność w identyfikacji pacjentów wysokiego ryzyka. Ich dalsza rola w różnicowaniu podtypów OZW, a także w ocenie skuteczności leczenia, wymaga dalszych badań klinicznych. Endokan, nowy biomarker związany z dysfunkcją śródbłonna, wykazał potencjał w odróżnianiu STEMI od NSTEMI, co może stanowić dodatkowe narzędzie wspierające diagnostykę kardiologiczną.

Przyszłe badania powinny skupić się na integracji tych biomarkerów z klasycznymi narzędziami diagnostycznymi, takimi jak znane nam dobrze biomarkery takie jak troponiny czy skale ryzyka (np. GRACE). Konieczne jest również określenie optymalnych wartości progowych dla poszczególnych biomarkerów oraz opracowanie algorytmów diagnostycznych uwzględniających ich kombinację w celu zwiększenia czułości i swoistości diagnostycznej. Dodatkowo, przyszłe badania powinny uwzględniać heterogeniczność populacji pacjentów z OZW, w tym różnice demograficzne, rasowe i płeć, aby zoptymalizować kliniczne zastosowanie tych biomarkerów.

4.10. Wnioski

Przeprowadzone badania pozwalają na wysnucie następujących wniosków dotyczących istotnej roli wybranych biomarkerów w diagnostyce i prognozowaniu ostrych zespołów wieńcowych:

- Biomarkery zapalne odgrywają kluczową rolę w stratyfikacji ryzyka OZW. Wykazano, że wskaźniki takie jak NLR (stosunek neutrofili do limfocytów), PLR (stosunek płytek do limfocytów) oraz MHR (stosunek monocytów do cholesterolu HDL) są silnie związane z rokowaniem pacjentów z OZW. Wyższe wartości tych biomarkerów korelują z wyższym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych (MACE) oraz zwiększoną śmiertelnością.
- Wskaźniki płytkowe mogą być pomocne w różnicowaniu i prognozowaniu OZW. Badania wskazują, że nowe wskaźniki płytkowe, takie jak stosunek płytek do hematokrytu oraz wskaźniki objętości płytek, mogą stanowić przydatne narzędzia diagnostyczne i prognostyczne w odróżnianiu STEMI od NSTEMI.
- Cystatyna C to obiecujący biomarker oceniający ryzyko MACE i niewydolności serca, gdyż podwyższone poziomy cystatyny C są związane z wyższym ryzykiem zgonu, zawału serca i udaru mózgu u pacjentów z OZW. Może ona służyć jako dodatkowy biomarker do oceny rokowania i podejmowania decyzji terapeutycznych.
- Galektyna-3 i suPAR jako wskaźniki przewlekłego stanu zapalnego są podwyższone u pacjentów z OZW i mogą być pomocne w wczesnej diagnostyce oraz ocenie ryzyka powikłań. Ich zastosowanie w klinice wymaga jednak dalszych badań.
- Wykazano, że poziomy endokanu jako biomarkera dysfunkcji śródbłonna są istotnie wyższe u pacjentów z OZW, zwłaszcza w STEMI, co sugeruje jego rolę w mechanizmach destabilizacji blaszki miażdżycowej i progresji choroby wieńcowej.
- Choć klasyczne markery, takie jak troponiny, pozostają złotym standardem w diagnostyce OZW, analizowane biomarkery mogą pomóc w dokładniejszej stratyfikacji ryzyka, zwłaszcza w grupach pacjentów z nietypową prezentacją kliniczną lub współistniejącymi chorobami, np. przewlekłą chorobą nerek.

- Większość analizowanych badań wskazuje na konieczność standaryzacji wartości progowych biomarkerów oraz opracowania algorytmów uwzględniających ich kombinacje w ocenie ryzyka OZW. Dalsze badania powinny także obejmować różnorodne grupy pacjentów, aby poprawić ich użyteczność kliniczną.

5. OŚWIADCZENIA AUTORÓW PUBLIKACJI

Prof. Jacek Kubica, MD, PhD

Bydgoszcz, 06.02.2025

.....
(imię i nazwisko / forename and surname)

.....
(miejscowość, data / place, date)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

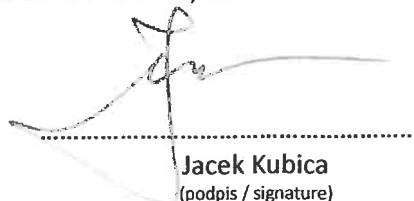
Pruc M, Kubica J, Banach M, Swieczkowski D, Rafique Z, Peacock WF, Siudak Z, Kurek K, Nanayakkara P, Szarpak Ł. Diagnostic and prognostic performance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in acute coronary syndromes: A meta-analysis of 90 studies including 45 990 patients. *Kardiol Pol.* 2024;82(3):276-284. doi: 10.33963/v.phj.99554

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- ☐ koncepcja badania / conceptualization
- ☐ opracowanie metodologii / methodology
- ☐ analiza statystyczna / formal analysis
- ☐ zbieranie materiału badawczego / investigation
- ☐ zarządzanie danymi / data curation
- ☐ przygotowanie draftu manuskryptu / writing – original draft preparation
- ☒ przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- ☐ wizualizacja wyników / visualization
- ☐ nadzór nad badaniem / supervision
- ☐ administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określám na / I define my percentage contribution to the preparation of the publication as: 5%.

Jednocześnie wyrażám zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Michała Pruca / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Michał Pruc, MD.


.....
Jacek Kubica
(podpis / signature)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

Pruc M, Kubica J, Banach M, Swieczkowski D, Rafique Z, Peacock WF, Siudak Z, Kurek K, Nanayakkara P, Szarpak Ł. Diagnostic and prognostic performance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in acute coronary syndromes: A meta-analysis of 90 studies including 45 990 patients. *Kardiol Pol.* 2024;82(3):276-284. doi: 10.33963/v.phj.99554

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- ☐ koncepcja badania / conceptualization
- ☐ opracowanie metodologii / methodology
- ☐ analiza statystyczna / formal analysis
- ☐ zbieranie materiału badawczego / investigation
- ☐ zarządzanie danymi / data curation
- ☐ przygotowanie draftu manuskryptu / writing – original draft preparation
- ☒ przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- ☐ wizualizacja wyników / visualization
- ☐ nadzór nad badaniem / supervision
- ☐ administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określłam na / I define my percentage contribution to the preparation of the publication as: 5%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Michała Pruca / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Michał Pruc, MD.

Signature Not Verified
Dokument podpisany przez Maciej
Banach
Data: 2025.02.07 10:25:15 CET

Maciej Banach
(podpis / signature)

Damian Świeczkowski, PhD

Gdańsk, 06.02.2025

(imię i nazwisko / forename and surname)

(miejscowość, data / place, date)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

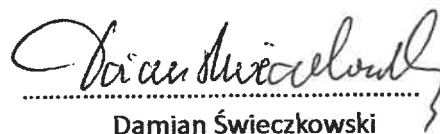
Pruc M, Kubica J, Banach M, Swieczkowski D, Rafique Z, Peacock WF, Siudak Z, Kurek K, Nanayakkara P, Szarpak Ł. Diagnostic and prognostic performance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in acute coronary syndromes: A meta-analysis of 90 studies including 45 990 patients. Kardiol Pol. 2024;82(3):276-284. doi: 10.33963/v.phj.99554

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- ☐ koncepcja badania / conceptualization
- ☐ opracowanie metodologii / methodology
- ☐ analiza statystyczna / formal analysis
- ☐ zbieranie materiału badawczego / investigation
- ☐ zarządzanie danymi / data curation
- ☒ przygotowanie draftu manuskryptu / writing – original draft preparation
- ☒ przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- ☐ wizualizacja wyników / visualization
- ☐ nadzór nad badaniem / supervision
- ☐ administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określám na / I define my percentage contribution to the preparation of the publication as: 5%.

Jednocześnie wyrażám zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Michała Pruca / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Michał Pruc, MD.


Damian Świeczkowski
(podpis / signature)

Prof. Zubaid Ragieue, MD

Houston, TX, USA,
06.02.2025

.....
(imię i nazwisko / forename and surname)

.....
(miejscowość, data / place, date)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

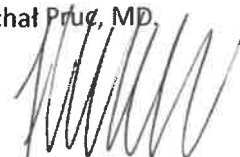
Pruc M, Kubica J, Banach M, Swieczkowski D, Rafique Z, Peacock WF, Siudak Z, Kurek K, Nanayakkara P, Szarpak Ł. DiagnosUc and prognosUc performance of the neutrophil-to-lymphocyte raUo in acute coronary syndromes: A meta-analysis of 90 studies including 45 990 paUents. Kardiol Pol. 2024;82(3):276-284. doi: 10.33963/v.phj.99554

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- ☐ koncepcja badania / conceptualization
- ☐ opracowanie metodologii / methodology
- ☐ analiza statystyczna / formal analysis
- ☐ zbieranie materiału badawczego / investigation
- ☐ zarządzanie danymi / data curation
- ☒ przygotowanie draftu manuskryptu / writing – original draft preparation
- ☒ przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- ☐ wizualizacja wyników / visualization
- ☒ nadzór nad badaniem / supervision
- ☐ administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określám na / I define my percentage contribution to the preparation of the publication at: 5%.

Jednocześnie wyrażám zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Michała Pruca / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Michał Pruc, MD.



.....
Zubaid Rafique
(podpis / signature)

Prof. W. Frank Peacock, ~~PhD~~, MD

Houston, TX, USA,
06.02.2025

.....
(imię i nazwisko / forename and surname)

.....
(miejscowość, data / place, date)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

Pruc M, Kubica J, Banach M, Swieczkowski D, Rafique Z, Peacock WF, Siudak Z, Kurek K, Nanayakkara P, Szarpak Ł. Diagnostic and prognostic performance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in acute coronary syndromes: A meta-analysis of 90 studies including 45 990 patients. *Kardiol Pol.* 2024;82(3):276-284. doi: 10.33963/v.phj.99554

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- ☐ koncepcja badania / conceptualization
- ☐ opracowanie metodologii / methodology
- ☐ analiza statystyczna / formal analysis
- ☐ zbieranie materiału badawczego / investigation
- ☐ zarządzanie danymi / data curation
- ☒ przygotowanie draftu manuskryptu / writing – original draft preparation
- ☒ przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- ☐ wizualizacja wyników / visualization
- ☒ nadzór nad badaniem / supervision
- ☐ administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określłam na / I define my percentage contribution to the preparation of the publication as: 5%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Michała Pruca / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Michał Pruc, MD.

William Peacock

.....
W. Frank Peacock
(podpis / signature)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

Pruc M, Kubica J, Banach M, Swieczkowski D, Rafique Z, Peacock WF, Siudak Z, Kurek K, Nanayakkara P, Szarpak Ł. Diagnostic and prognostic performance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in acute coronary syndromes: A meta-analysis of 90 studies including 45 990 patients. *Kardiol Pol.* 2024;82(3):276-284. doi: 10.33963/v.phj.99554

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- ☐ koncepcja badania / conceptualization
- ☐ opracowanie metodologii / methodology
- ☐ analiza statystyczna / formal analysis
- ☐ zbieranie materiału badawczego / investigation
- ☐ zarządzanie danymi / data curation
- ☒ przygotowanie draftu manuskryptu / writing – original draft preparation
- ☒ przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- ☐ wizualizacja wyników / visualization
- ☐ nadzór nad badaniem / supervision
- ☐ administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określám na / I define my percentage contribution to the preparation of the publication as: 5%.

Jednocześnie wyrażám zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Michała Pruca / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Michał Pruc, MD.



Zbigniew Siudak
(podpis / signature)

Krzysztof Kurek, PhD, MD

Warszawa, 06.02.2025

.....
(imię i nazwisko / forename and surname)

.....
(miejscowość, data / place, date)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

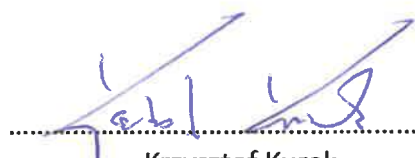
Pruc M, Kubica J, Banach M, Swieczkowski D, Rafique Z, Peacock WF, Siudak Z, Kurek K, Nanayakkara P, Szarpak Ł. Diagnostic and prognostic performance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in acute coronary syndromes: A meta-analysis of 90 studies including 45 990 patients. *Kardiol Pol.* 2024;82(3):276-284. doi: 10.33963/v.phj.99554

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- ☐ koncepcja badania / conceptualization
- ☐ opracowanie metodologii / methodology
- ☐ analiza statystyczna / formal analysis
- ☐ zbieranie materiału badawczego / investigation
- ☐ zarządzanie danymi / data curation
- ☒ przygotowanie draftu manuskryptu / writing – original draft preparation
- ☒ przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- ☐ wizualizacja wyników / visualization
- ☐ nadzór nad badaniem / supervision
- ☐ administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określám na nie więcej niż / I define my percentage contribution to the preparation of the publication at no more than: 5%.

Jednocześnie wyrażám zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Michała Pruca / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Michał Pruc, MD.


.....
Krzysztof Kurek
(podpis / signature)

Prof. Prabath Nanayakkara, PhD, MD

Amsterdam, 06.02.2025

.....
(imię i nazwisko / forename and surname)

.....
(miejscowość, data / place, date)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

Pruc M, Kubica J, Banach M, Swieczkowski D, Rafique Z, Peacock WF, Siudak Z, Kurek K, Nanayakkara P, Szarpak Ł. Diagnostic and prognostic performance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in acute coronary syndromes: A meta-analysis of 90 studies including 45 990 patients. *Kardiologia Polska*. 2024;82(3):276-284. doi: 10.33963/v.phj.99554

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejszej publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- ☐ koncepcja badania / conceptualization
- ☐ opracowanie metodologii / methodology
- ☐ analiza statystyczna / formal analysis
- ☐ zbieranie materiału badawczego / investigation
- ☐ zarządzanie danymi / data curation
- ☐ przygotowanie draftu manuskryptu / writing – original draft preparation
- ☒ przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- ☐ wizualizacja wyników / visualization
- ☒ nadzór nad badaniem / supervision
- ☐ administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określę na / I define my percentage contribution to the preparation of the publication as: 5%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Michała Pruca / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Michał Pruc, MD.

Nanayakkara

08/02/2025

Prabath Nanayakkara
(podpis / signature)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

Pruc M, Kubica J, Banach M, Swieczkowski D, Rafique Z, Peacock WF, Siudak Z, Kurek K, Nanayakkara P, Szarpak Ł. Diagnostic and prognostic performance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in acute coronary syndromes: A meta-analysis of 90 studies including 45 990 patients. *Kardiologia Polska*. 2024;82(3):276-284. doi: 10.33963/v.phj.99554

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- ☒ koncepcja badania / conceptualization
- ☐ opracowanie metodologii / methodology
- ☒ analiza statystyczna / formal analysis
- ☒ zbieranie materiału badawczego / investigation
- ☐ zarządzanie danymi / data curation
- ☒ przygotowanie draftu manuskryptu / writing – original draft preparation
- ☒ przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- ☒ wizualizacja wyników / visualization
- ☒ nadzór nad badaniem / supervision
- ☐ administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określám na / I define my percentage contribution to the preparation of the publication as: 10%.

Jednocześnie wyrażám zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Michała Pruca / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Michał Pruc, MD.

Prof. dr hab. dr h.c. multi
ŁUKASZ SZARPAK, FERC

.....
Łukasz Szarpak
(podpis / signature)

Prof. W. Frank Peacock, ~~PhD~~, MD

Houston, TX, USA,
06.02.2025

.....
(imię i nazwisko / forename and surname)

.....
(miejscowość, data / place, date)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

Pruc M, Peacock FW, Rafique Z, Swieczkowski D, Kurek K, Tomaszewska M, Katipoglu B, Koselak M, Cander B, Szarpak L. The Prognostic Role of Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Acute Coronary Syndromes: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med. 2023; 12(21):6903. doi: 10.3390/jcm12216903

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- ☐ koncepcja badania / conceptualization
- ☐ opracowanie metodologii / methodology
- ☐ analiza statystyczna / formal analysis
- ☐ zbieranie materiału badawczego / investigation
- ☐ zarządzanie danymi / data curation
- ☐ przygotowanie draftu manuskryptu / writing – original draft preparation
- ☒ przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- ☐ wizualizacja wyników / visualization
- ☒ nadzór nad badaniem / supervision
- ☐ administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określłam na / I define my percentage contribution to the preparation of the publication as: 5%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Michała Pruca / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Michał Pruc, MD.

William Peacock

.....
W. Frank Peacock
(podpis / signature)

Prof. Zubaid Ragieue, MD

Houston, TX, USA,
06.02.2025

.....
(imię i nazwisko / forename and surname)

.....
(miejscowość, data / place, date)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

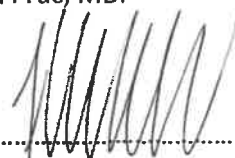
Pruc M, Peacock FW, Rafique Z, Swieczkowski D, Kurek K, Tomaszewska M, KaUpoglu B, Koselak M, Cander B, Szarpak L. The PrognosUc Role of Platelet-to-Lymphocyte RaUo in Acute Coronary Syndromes: A SystemaUc Review and Meta-Analysis. J Clin Med. 2023; 12(21):6903. doi: 10.3390/jcm12216903

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- ☐ koncepcja badania / conceptualization
- ☐ opracowanie metodologii / methodology
- ☐ analiza statystyczna / formal analysis
- ☐ zbieranie materiału badawczego / investigation
- ☐ zarządzanie danymi / data curation
- ☐ przygotowanie draftu manuskryptu / writing – original draft preparation
- ☒ przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- ☐ wizualizacja wyników / visualization
- ☐ nadzór nad badaniem / supervision
- ☐ administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określłam na / I define my percentage contribution to the preparation of the publication at: 5%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Michała Pruca / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Michał Pruc, MD.



.....
Zubaid Rafique
(podpis / signature)

Damian Świeczkowski, PhD

Gdańsk, 06.02.2025

(imię i nazwisko / forename and surname)

(miejsowość, data / place, date)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

Pruc M, Peacock FW, Rafique Z, Swieczkowski D, Kurek K, Tomaszewska M, Katipoglu B, Koselak M, Cander B, Szarpak L. The Prognostic Role of Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Acute Coronary Syndromes: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med. 2023; 12(21):6903. doi: 10.3390/jcm12216903

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- ☐ koncepcja badania / conceptualization
- ☐ opracowanie metodologii / methodology
- ☐ analiza statystyczna / formal analysis
- ☐ zbieranie materiału badawczego / investigation
- ☐ zarządzanie danymi / data curation
- ☒ przygotowanie draftu manuskryptu / writing – oryginal draft preparation
- ☒ przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- ☐ wizualizacja wyników / visualization
- ☐ nadzór nad badaniem / supervision
- ☐ administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określłam na / I define my percentage contribution to the preparation of the publication as: 5%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Michała Pruca / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Michał Pruc, MD.



Damian Świeczkowski
(podpis / signature)

Krzysztof Kurek, PhD, MD

Warszawa, 06.02.2025

(imię i nazwisko / forename and surname)

(miejscowość, data / place, date)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

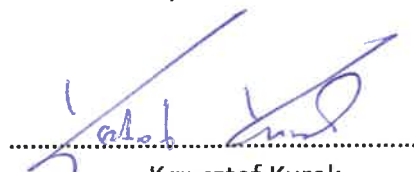
Pruc M, Peacock FW, Rafique Z, Swieczkowski D, Kurek K, Tomaszewska M, Katipoglu B, Koselak M, Cander B, Szarpak L. The Prognostic Role of Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Acute Coronary Syndromes: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med. 2023; 12(21):6903. doi: 10.3390/jcm12216903

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- ☒ koncepcja badania / conceptualization
- ☐ opracowanie metodologii / methodology
- ☐ analiza statystyczna / formal analysis
- ☐ zbieranie materiału badawczego / investigation
- ☐ zarządzanie danymi / data curation
- ☐ przygotowanie draftu manuskryptu / writing – original draft preparation
- ☒ przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- ☐ wizualizacja wyników / visualization
- ☐ nadzór nad badaniem / supervision
- ☐ administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określłam na nie więcej niż / I define my percentage contribution to the preparation of the publication at no more than: 5%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Michała Pruca / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Michał Pruc, MD.


Krzysztof Kurek
(podpis / signature)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

Pruc M, Peacock FW, Rafique Z, Swieczkowski D, Kurek K, Tomaszewska M, Katipoglu B, Koselak M, Cander B, Szarpak L. The Prognostic Role of Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Acute Coronary Syndromes: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med. 2023; 12(21):6903. doi: 10.3390/jcm12216903

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- ☐ koncepcja badania / conceptualization
- ☐ opracowanie metodologii / methodology
- ☐ analiza statystyczna / formal analysis
- ☒ zbieranie materiału badawczego / investigation
- ☐ zarządzanie danymi / data curation
- ☐ przygotowanie draftu manuskryptu / writing – original draft preparation
- ☒ przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- ☐ wizualizacja wyników / visualization
- ☐ nadzór nad badaniem / supervision
- ☐ administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określám na / I define my percentage contribution to the preparation of the publication as: 5%.

Jednocześnie wyrażám zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Michała Pruca / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Michał Pruc, MD.



.....
Monika Tomaszewska
(podpis / signature)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

Pruc M, Peacock FW, Rafique Z, Swieczkowski D, Kurek K, Tomaszewska M, Katipoglu B, Koselak M, Cander B, Szarpak L. The Prognostic Role of Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Acute Coronary Syndromes: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med. 2023; 12(21):6903. doi: 10.3390/jcm12216903

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- ☐ koncepcja badania / conceptualization
- ☐ opracowanie metodologii / methodology
- ☐ analiza statystyczna / formal analysis
- ☐ zbieranie materiału badawczego / investigation
- ☐ zarządzanie danymi / data curation
- ☐ przygotowanie draftu manuskryptu / writing – original draft preparation
- ☒ przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- ☐ wizualizacja wyników / visualization
- ☐ nadzór nad badaniem / supervision
- ☐ administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określłam na / I define my percentage contribution to the preparation of the publication as: 5%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Michała Pruca / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Michał Pruc, MD.



.....
Burak Katipoglu
(podpis / signature)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

Pruc M, Peacock FW, Rafique Z, Swieczkowski D, Kurek K, Tomaszewska M, Katipoglu B, Koselak M, Cander B, Szarpak L. The Prognostic Role of Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Acute Coronary Syndromes: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med. 2023; 12(21):6903. doi: 10.3390/jcm12216903

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- ☐ koncepcja badania / conceptualization
- ☐ opracowanie metodologii / methodology
- ☐ analiza statystyczna / formal analysis
- ☐ zbieranie materiału badawczego / investigation
- ☐ zarządzanie danymi / data curation
- ☐ przygotowanie draftu manuskryptu / writing – original draft preparation
- ☒ przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- ☐ wizualizacja wyników / visualization
- ☐ nadzór nad badaniem / supervision
- ☐ administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określám na / I define my percentage contribution to the preparation of the publication as: 5%.

Jednocześnie wyrażám zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Michała Pruca / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Michał Pruc, MD.



Maciej Koselak
(podpis / signature)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

Pruc M, Peacock FW, Rafique Z, Swieczkowski D, Kurek K, Tomaszewska M, Katipoglu B, Koselak M, Cander B, Szarpak L. The Prognostic Role of Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Acute Coronary Syndromes: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med. 2023; 12(21):6903. doi: 10.3390/jcm12216903

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- ☐ koncepcja badania / conceptualization
- ☐ opracowanie metodologii / methodology
- ☐ analiza statystyczna / formal analysis
- ☐ zbieranie materiału badawczego / investigation
- ☒ zarządzanie danymi / data curation
- ☐ przygotowanie draftu manuskryptu / writing – original draft preparation
- ☒ przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- ☐ wizualizacja wyników / visualization
- ☒ nadzór nad badaniem / supervision
- ☐ administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określę na / I define my percentage contribution to the preparation of the publication as: 5%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Michała Pruca / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Michał Pruc, MD.

Basar Cander
(podpis / signature)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

Pruc M, Peacock FW, Rafique Z, Swieczkowski D, Kurek K, Tomaszewska M, Katipoglu B, Koselak M, Cander B, Szarpak L. The Prognostic Role of Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Acute Coronary Syndromes: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med. 2023; 12(21):6903. doi: 10.3390/jcm12216903

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- ☐ koncepcja badania / conceptualization
- ☒ opracowanie metodologii / methodology
- ☒ analiza statystyczna / formal analysis
- ☒ zbieranie materiału badawczego / investigation
- ☒ zarządzanie danymi / data curation
- ☒ przygotowanie draftu manuskryptu / writing – original draft preparation
- ☒ przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- ☐ wizualizacja wyników / visualization
- ☒ nadzór nad badaniem / supervision
- ☐ administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określę na / I define my percentage contribution to the preparation of the publication as: 10%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Michała Pruca / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Michał Pruc, MD.

Prof. dr hab. dr h.c. multi
ŁUKASZ SZARPAK, FERC
Lukasz Szarpak
(podpis / signature)

Prof. Jacek Kubica, PhD, MD

Bydgoszcz, 06.02.2025

.....
(imię i nazwisko / forename and surname)

.....
(miejscowość, data / place, date)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

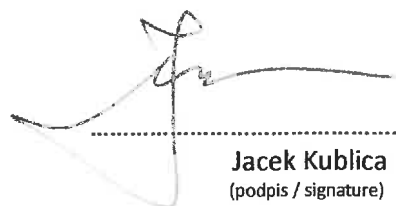
Pruc M, Kubica J, Szarpak L, Swieczkowski D, Niezgoda P. New platelet-derived ratios in acute coronary syndromes: a retrospective, single-center investigation. Disaster Emerg Med J. 2025 (praca w druku)

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- ☐ koncepcja badania / conceptualization
- ☐ opracowanie metodologii / methodology
- ☐ analiza statystyczna / formal analysis
- ☐ zbieranie materiału badawczego / investigation
- ☒ zarządzanie danymi / data curation
- ☐ przygotowanie draftu manuskryptu / writing – oryginal draft preparation
- ☒ przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- ☐ wizualizacja wyników / visualization
- ☒ nadzór nad badaniem / supervision
- ☐ administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określám na / I define my percentage contribution to the preparation of the publication at: 5%.

Jednocześnie wyrażám zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Michała Pruca / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Michał Pruc, MD.


.....
Jacek Kubica
(podpis / signature)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

Pruc M, Kubica J, Szarpak L, Swieczkowski D, Niezgoda P. New platelet-derived ratios in acute coronary syndromes: a retrospective, single-center investigation. Disaster Emerg Med J. 2025 (praca w druku)

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- ☐ koncepcja badania / conceptualization
- ☒ opracowanie metodologii / methodology
- ☒ analiza statystyczna / formal analysis
- ☐ zbieranie materiału badawczego / investigation
- ☐ zarządzanie danymi / data curation
- ☒ przygotowanie draftu manuskryptu / writing – original draft preparation
- ☒ przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- ☐ wizualizacja wyników / visualization
- ☒ nadzór nad badaniem / supervision
- ☐ administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określę na / I define my percentage contribution to the preparation of the publication at: 10%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Michała Pruca / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Michał Pruc, MD.

Prof. dr hab. dr h.c. multi
ŁUKASZ SZARPAK, FERC
Łukasz Szarpak
(podpis / signature)

Damian Świeczkowski, PhD

(imię i nazwisko / forename and surname)

Gdańsk, 06.02.2025

(miejscowość, data / place, date)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

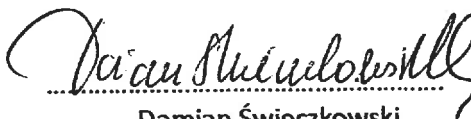
Pruc M, Kubica J, Szarpak L, Swieczkowski D, Niezgoda P. New platelet-derived ratios in acute coronary syndromes: a retrospective, single-center investigation. Disaster Emerg Med J. 2025 (praca w druku)

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- ☐ koncepcja badania / conceptualization
- ☐ opracowanie metodologii / methodology
- ☐ analiza statystyczna / formal analysis
- ☐ zbieranie materiału badawczego / investigation
- ☐ zarządzanie danymi / data curation
- ☒ przygotowanie draftu manuskryptu / writing – original draft preparation
- ☒ przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- ☐ wizualizacja wyników / visualization
- ☐ nadzór nad badaniem / supervision
- ☐ administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określám na / I define my percentage contribution to the preparation of the publication at: 5%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Michała Pruca / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Michał Pruc, MD.


Damian Świeczkowski
(podpis / signature)

Piotr Niezgoda, MD

Bydgoszcz, 06.02.2025

.....
(imię i nazwisko / forename and surname)

.....
(miejscowość, data / place, date)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

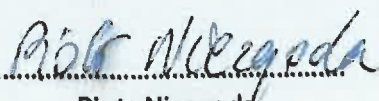
Pruc M, Kubica J, Szarpak L, Swieczkowski D, Niezgoda P. New platelet-derived ratios in acute coronary syndromes: a retrospective, single-center investigation. Disaster Emerg Med J. 2025 (praca w druku)

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- ☐ koncepcja badania / conceptualization
- ☐ opracowanie metodologii / methodology
- ☐ analiza statystyczna / formal analysis
- ☒ zbieranie materiału badawczego / investigation
- ☒ zarządzanie danymi / data curation
- ☐ przygotowanie draftu manuskryptu / writing – original draft preparation
- ☒ przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- ☐ wizualizacja wyników / visualization
- ☒ nadzór nad badaniem / supervision
- ☐ administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określám na / I define my percentage contribution to the preparation of the publication at: 20%.

Jednocześnie wyrażám zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Michała Pruca / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Michał Pruc, MD.

.....

Piotr Niezgoda
(podpis / signature)

Prof. Jacek Kubica, PhD, MD

Bydgoszcz, 06.02.2025

.....
(imię i nazwisko / forename and surname)

.....
(miejscowość, data / place, date)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

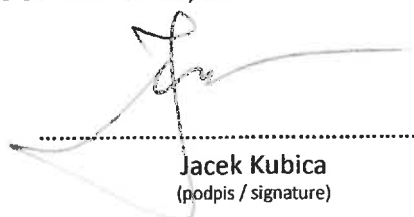
Pruc M, Kubica J, Banach M, Świeczkowski D, Rafique Z, Peacock W.F., Siudak Z, Surma S, Nanayakkara P, Kurek K, Lepetit A, Szarpak Ł. Prognostic value of the monocyte-to-high-density lipoprotein-cholesterol ratio in acute coronary syndrome patients: A systematic review and meta-analysis. Pol Heart J 2025;83(1):52-61. DOI: 10.33963/v.phj.102773

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- ☐ koncepcja badania / conceptualization
- ☐ opracowanie metodologii / methodology
- ☐ analiza statystyczna / formal analysis
- ☐ zbieranie materiału badawczego / investigation
- ☐ zarządzanie danymi / data curation
- ☐ przygotowanie draftu manuskryptu / writing – original draft preparation
- ☒ przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- ☐ wizualizacja wyników / visualization
- ☒ nadzór nad badaniem / supervision
- ☐ administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określłam na / I define my percentage contribution to the preparation of the publication at: 5%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Michała Pruca / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Michał Pruc, MD.


.....
Jacek Kubica
(podpis / signature)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

Pruc M, Kubica J, Banach M, Świeczkowski D, Rafique Z, Peacock W.F., Siudak Z, Surma S, Nanayakkara P, Kurek K, Lepetit A, Szarpak Ł. Prognostic value of the monocyte-to-high-density lipoprotein-cholesterol ratio in acute coronary syndrome patients: A systematic review and meta-analysis. Pol Heart J 2025;83(1):52-61. DOI: 10.33963/v.phj.102773

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- ☐ koncepcja badania / conceptualization
- ☐ opracowanie metodologii / methodology
- ☐ analiza statystyczna / formal analysis
- ☐ zbieranie materiału badawczego / investigation
- ☐ zarządzanie danymi / data curation
- ☐ przygotowanie draftu manuskryptu / writing – original draft preparation
- ☒ przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- ☐ wizualizacja wyników / visualization
- ☒ nadzór nad badaniem / supervision
- ☐ administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określłam na / I define my percentage contribution to the preparation of the publication at: 5%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Michała Pruca / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Michał Pruc, MD.

Signature Not Verified
Dokument podpisany przez Maciej
Banach
Data: 2025.02.07 10:25:48 CET

.....
Maciej Banach
(podpis / signature)

Damian Świeczkowski, PhD

Gdańsk, 06.02.2025

(imię i nazwisko / forename and surname)

(miejscowość, data / place, date)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

Pruc M, Kubica J, Banach M, Świeczkowski D, Rafique Z, Peacock W.F., Siudak Z, Surma S, Nanayakkara P, Kurek K, Lepetit A, Szarpak Ł. Prognostic value of the monocyte-to-high-density lipoprotein-cholesterol ratio in acute coronary syndrome patients: A systematic review and meta-analysis. Pol Heart J 2025;83(1):52-61. DOI: 10.33963/v.phj.102773

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- ☐ koncepcja badania / conceptualization
- ☐ opracowanie metodologii / methodology
- ☐ analiza statystyczna / formal analysis
- ☐ zbieranie materiału badawczego / investigation
- ☒ zarządzanie danymi / data curation
- ☐ przygotowanie draftu manuskryptu / writing – oryginal draft preparation
- ☒ przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- ☐ wizualizacja wyników / visualization
- ☐ nadzór nad badaniem / supervision
- ☐ administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określám na / I define my percentage contribution to the preparation of the publication at: 5%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Michała Pruca / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Michał Pruc, MD.



Damian Świeczkowski
(podpis / signature)

Prof. Zubaid Ragieue, MD

Houston, TX, USA,
06.02.2025

.....
(imię i nazwisko / forename and surname)

.....
(miejscowość, data / place, date)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

Pruc M, Kubica J, Banach M, Świeczkowski D, Rafique Z, Peacock W.F, Siudak Z, Surma S, Nanayakkara P, Kurek K, Lepetit A, Szarpak Ł. Prognostic value of the monocyte-to-high-density lipoprotein-cholesterol ratio in acute coronary syndrome patients: A systematic review and meta-analysis. Pol Heart J 2025;83(1):52-61. DOI: 10.33963/v.phj.102773

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejszej publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- ☐ koncepcja badania / conceptualization
- ☐ opracowanie metodologii / methodology
- ☐ analiza statystyczna / formal analysis
- ☐ zbieranie materiału badawczego / investigation
- ☐ zarządzanie danymi / data curation
- ☐ przygotowanie draftu manuskryptu / writing – original draft preparation
- ☒ przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- ☐ wizualizacja wyników / visualization
- ☒ nadzór nad badaniem / supervision
- ☐ administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określę na / I define my percentage contribution to the preparation of the publication at: 5%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Michała Pruca / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Michał Pruc, MD.

.....

Zubaid Rafique
(podpis / signature)

Prof. W. Frank Peacock, ~~PhD~~, MD

Houston, TX, USA,
06.02.2025

.....
(imię i nazwisko / forename and surname)

.....
(miejscowość, data / place, date)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

Pruc M, Kubica J, Banach M, Świeczkowski D, Rafique Z, Peacock W.F., Siudak Z, Surma S, Nanayakkara P, Kurek K, Lepetit A, Szarpak Ł. Prognostic value of the monocyte-to-high-density lipoprotein-cholesterol ratio in acute coronary syndrome patients: A systematic review and meta-analysis. Pol Heart J 2025;83(1):52-61. DOI: 10.33963/v.phj.102773

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- ☐ koncepcja badania / conceptualization
- ☐ opracowanie metodologii / methodology
- ☐ analiza statystyczna / formal analysis
- ☐ zbieranie materiału badawczego / investigation
- ☐ zarządzanie danymi / data curation
- ☐ przygotowanie draftu manuskryptu / writing – original draft preparation
- ☒ przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- ☐ wizualizacja wyników / visualization
- ☒ nadzór nad badaniem / supervision
- ☐ administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określłam na / I define my percentage contribution to the preparation of the publication at: 5%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Michała Pruca / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Michał Pruc, MD.

.....
William Peacock

W. Frank Peacock
(podpis / signature)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

Pruc M, Kubica J, Banach M, Świeczkowski D, Rafique Z, Peacock W.F., Siudak Z, Surma S, Nanayakkara P, Kurek K, Lepetit A, Szarpak Ł. Prognostic value of the monocyte-to-high-density lipoprotein-cholesterol ratio in acute coronary syndrome patients: A systematic review and meta-analysis. Pol Heart J 2025;83(1):52-61. DOI: 10.33963/v.phj.102773

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- ☐ koncepcja badania / conceptualization
- ☐ opracowanie metodologii / methodology
- ☐ analiza statystyczna / formal analysis
- ☐ zbieranie materiału badawczego / investigation
- ☐ zarządzanie danymi / data curation
- ☐ przygotowanie draftu manuskryptu / writing – original draft preparation
- ☒ przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- ☐ wizualizacja wyników / visualization
- ☒ nadzór nad badaniem / supervision
- ☐ administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określám na / I define my percentage contribution to the preparation of the publication at: 5%.

Jednocześnie wyrażám zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Michała Pruca / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Michał Pruc, MD.

.....
Zbigniew Siudak
(podpis / signature)

Stanisław Surma, MD

Katowice, 06.02.2025

.....
(imię i nazwisko / forename and surname)

.....
(miejsowość, data / place, date)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

Pruc M, Kubica J, Banach M, Świeczkowski D, Rafique Z, Peacock W.F., Siudak Z, Surma S, Nanayakkara P, Kurek K, Lepetit A, Szarpak Ł. Prognostic value of the monocyte-to-high-density lipoprotein-cholesterol ratio in acute coronary syndrome patients: A systematic review and meta-analysis. Pol Heart J 2025;83(1):52-61. DOI: 10.33963/v.phj.102773

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- ☐ koncepcja badania / conceptualization
- ☐ opracowanie metodologii / methodology
- ☐ analiza statystyczna / formal analysis
- ☐ zbieranie materiału badawczego / investigation
- ☒ zarządzanie danymi / data curation
- ☐ przygotowanie draftu manuskryptu / writing – original draft preparation
- ☒ przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- ☐ wizualizacja wyników / visualization
- ☐ nadzór nad badaniem / supervision
- ☐ administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określám na / I define my percentage contribution to the preparation of the publication at: 5%.

Jednocześnie wyrażám zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Michała Pruca / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Michał Pruc, MD.



PODPIS ZAUFANY

STANISŁAW
SURMA

06.02.2025 14:00:27 [GMT+1]

Dokument podpisany elektronicznie
podpisem zaufanym

.....
Stanisław Surma
(podpis / signature)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

Pruc M, Kubica J, Banach M, Świeczkowski D, Rafique Z, Peacock W.F., Siudak Z, Surma S, Nanayakkara P, Kurek K, Lepetit A, Szarpak Ł. Prognostic value of the monocyte-to-high-density lipoprotein-cholesterol ratio in acute coronary syndrome patients: A systematic review and meta-analysis. Pol Heart J 2025;83(1):52-61. DOI: 10.33963/v.phj.102773

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- ☐ koncepcja badania / conceptualization
- ☐ opracowanie metodologii / methodology
- ☐ analiza statystyczna / formal analysis
- ☐ zbieranie materiału badawczego / investigation
- ☐ zarządzanie danymi / data curation
- ☐ przygotowanie draftu manuskryptu / writing – original draft preparation
- ☒ przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- ☐ wizualizacja wyników / visualization
- ☒ nadzór nad badaniem / supervision
- ☐ administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określę na / I define my percentage contribution to the preparation of the publication at: 5%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Michała Pruca / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Michał Pruc, MD.

Nanayakkara

08/02/2025

.....
Prabath Nanayakkara
(podpis / signature)

Krzysztof Kurek, PhD, MD

Warszawa, 06.02.2025

.....
(imię i nazwisko / forename and surname)

.....
(miejscowość, data / place, date)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

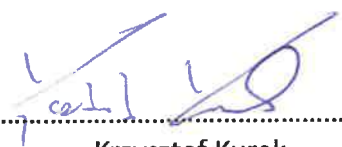
Pruc M, Kubica J, Banach M, Świeczkowski D, Rafique Z, Peacock W.F., Siudak Z, Surma S, Nanayakkara P, Kurek K, Lepetit A, Szarpak Ł. Prognostic value of the monocyte-to-high-density lipoprotein-cholesterol ratio in acute coronary syndrome patients: A systematic review and meta-analysis. Pol Heart J 2025;83(1):52-61. DOI: 10.33963/v.phj.102773

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- ☐ koncepcja badania / conceptualization
- ☐ opracowanie metodologii / methodology
- ☐ analiza statystyczna / formal analysis
- ☐ zbieranie materiału badawczego / investigation
- ☐ zarządzanie danymi / data curation
- ☐ przygotowanie draftu manuskryptu / writing – original draft preparation
- ☒ przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- ☐ wizualizacja wyników / visualization
- ☐ nadzór nad badaniem / supervision
- ☐ administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określám na nie więcej niż / I define my percentage contribution to the preparation of the publication at no more than: 5%.

Jednocześnie wyrażám zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Michała Pruca / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Michał Pruc, MD.


.....
Krzysztof Kurek
(podpis / signature)

Anne Lepetit, MD

London, UK, 06.02.2025

.....
(imię i nazwisko / forename and surname)

.....
(miejscowość, data / place, date)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

Pruc M, Kubica J, Banach M, Świeczkowski D, Rafique Z, Peacock W.F., Siudak Z, Surma S, Nanayakkara P, Kurek K, Lepetit A, Szarpak Ł. Prognostic value of the monocyte-to-high-density lipoprotein-cholesterol ratio in acute coronary syndrome patients: A systematic review and meta-analysis. Pol Heart J 2025;83(1):52-61. DOI: 10.33963/v.phj.102773

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- ☐ koncepcja badania / conceptualization
- ☐ opracowanie metodologii / methodology
- ☐ analiza statystyczna / formal analysis
- ☐ zbieranie materiału badawczego / investigation
- ☐ zarządzanie danymi / data curation
- ☐ przygotowanie draftu manuskryptu / writing – original draft preparation
- ☒ przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- ☐ wizualizacja wyników / visualization
- ☐ nadzór nad badaniem / supervision
- ☐ administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określę na / I define my percentage contribution to the preparation of the publication at: 5%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Michała Pruca / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Michał Pruc, MD.


.....
Anne Lepetit
(podpis / signature)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

Pruc M, Kubica J, Banach M, Świeczkowski D, Rafique Z, Peacock W.F., Siudak Z, Surma S, Nanayakkara P, Kurek K, Lepetit A, Szarpak Ł. Prognostic value of the monocyte-to-high-density lipoprotein-cholesterol ratio in acute coronary syndrome patients: A systematic review and meta-analysis. Pol Heart J 2025;83(1):52-61. DOI: 10.33963/v.phj.102773

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- ☐ koncepcja badania / conceptualization
- ☒ opracowanie metodologii / methodology
- ☒ analiza statystyczna / formal analysis
- ☐ zbieranie materiału badawczego / investigation
- ☐ zarządzanie danymi / data curation
- ☒ przygotowanie draftu manuskryptu / writing – original draft preparation
- ☒ przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- ☐ wizualizacja wyników / visualization
- ☒ nadzór nad badaniem / supervision
- ☐ administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określłam na / I define my percentage contribution to the preparation of the publication at: 10%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Michała Pruca / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Michał Pruc, MD.

Prof. dr hab. dr h.c. multj
ŁUKASZ SZARPAK, FERC

.....
Łukasz Szarpak
(podpis / signature)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

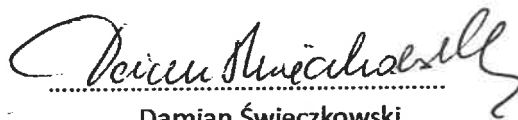
Pruc M, Swieczkowski D, Cander B, Jaguszewski MJ, Galwankar S, Di Somma S, Lateef F, Sardesai I, El-Menyar A, Zebala M, Kubica J, Evrin T, Katipoglu B, Rafique Z, Peacock FW, Szarpak L. Diagnostic and Prognostic Value of Cystatin C in Acute Coronary Syndrome: An Up-to-date Meta-analysis. Cardiol J. 2025 (accepted manuscript)

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- ☐ koncepcja badania / conceptualization
- ☐ opracowanie metodologii / methodology
- ☐ analiza statystyczna / formal analysis
- ☒ zbieranie materiału badawczego / investigation
- ☒ zarządzanie danymi / data curation
- ☒ przygotowanie draftu manuskryptu / writing – original draft preparation
- ☒ przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- ☐ wizualizacja wyników / visualization
- ☐ nadzór nad badaniem / supervision
- ☐ administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określę na / I define my percentage contribution to the preparation of the publication at: 5%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Michała Pruca / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Michał Pruc, MD.



Damian Świeczkowski
(podpis / signature)

Prof. Basar Cander, PhD, MD

Istambul, Turkey, 06.02.2025

(imię i nazwisko / forename and surname)

(miejsce, data / place, date)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

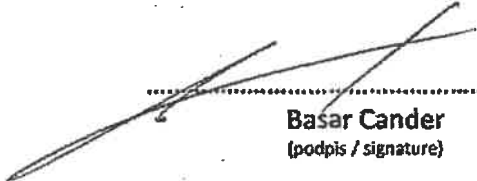
Pruc M, Swieczkowski D, Cander B, Jaguszewski MJ, Galwankar S, Di Somma S, Lateef F, Sardesai I, El-Menyar A, Zebala M, Kubica J, Evrin T, Katipoglu B, Rafique Z, Peacock FW, Szarpak L. Diagnostic and Prognostic Value of Cystatin C in Acute Coronary Syndrome: An Up-to-date Meta-analysis. *Cardiol J.* 2025 (accepted manuscript)

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejszej publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- ☐ koncepcja badania / conceptualization
- ☐ opracowanie metodologii / methodology
- ☐ analiza statystyczna / formal analysis
- ☐ zbieranie materiału badawczego / investigation
- ☐ zarządzanie danymi / data curation
- ☐ przygotowanie draftu manuskryptu / writing – original draft preparation
- ☒ przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- ☐ wizualizacja wyników / visualization
- ☐ nadzór nad badaniem / supervision
- ☐ administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określę na / I define my percentage contribution to the preparation of the publication at: 5%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Michała Pruca / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Michał Pruc, MD.


Basar Cander
(podpis / signature)

Prof. Miłosz J. Jaguszewski, PhD, MD

Gdańsk, 06.02.2025

.....
(imię i nazwisko / forename and surname)

.....
(miejscowość, data / place, date)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

Pruc M, Swieczkowski D, Cander B, Jaguszewski MJ, Galwankar S, Di Somma S, Lateef F, Sardesai I, El-Menyar A, Zebala M, Kubica J, Evrin T, Katipoglu B, Rafique Z, Peacock FW, Szarpak L. Diagnostic and Prognostic Value of Cystatin C in Acute Coronary Syndrome: An Up-to-date Meta-analysis. Cardiol J. 2025 (accepted manuscript)

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- ☐ koncepcja badania / conceptualization
- ☐ opracowanie metodologii / methodology
- ☐ analiza statystyczna / formal analysis
- ☐ zbieranie materiału badawczego / investigation
- ☐ zarządzanie danymi / data curation
- ☐ przygotowanie draftu manuskryptu / writing – original draft preparation
- ☒ przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- ☐ wizualizacja wyników / visualization
- ☐ nadzór nad badaniem / supervision
- ☐ administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam na / I define my percentage contribution to the preparation of the publication at: 5%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Michała Pruca / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Michał Pruc, MD.

.....
Miłosz J. Jaguszewski
(podpis / signature)

Prof. Sagar Galwankar, PhD, MD

Sarasota, FL, USA,
06.02.2025

.....
(imię i nazwisko / forename and surname)

.....
(miejscowość, data / place, date)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

Pruc M, Swieczkowski D, Cander B, Jaguszewski MJ, Galwankar S, Di Somma S, Lateef F, Sardesai I, El-Menyar A, Zebala M, Kubica J, Evrin T, Katipoglu B, Rafique Z, Peacock FW, Szarpak L. Diagnostic and PRrognostic Value of Cystatin C in Acute Coronary Syndrome: An Up-to-date Meta-analysis. Cardiol J. 2025 (accepted manuscript)

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- ☐ koncepcja badania / conceptualization
- ☐ opracowanie metodologii / methodology
- ☐ analiza statystyczna / formal analysis
- ☐ zbieranie materiału badawczego / investigation
- ☐ zarządzanie danymi / data curation
- ☐ przygotowanie draftu manuskryptu / writing – oryginal draft preparation
- ☒ przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- ☐ wizualizacja wyników / visualization
- ☐ nadzór nad badaniem / supervision
- ☐ administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określłam na / I define my percentage contribution to the preparation of the publication at: 5%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Michała Pruca / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Michał Pruc, MD.

Sagar Galwankar

.....
Sagar Galwankar
(podpis / signature)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

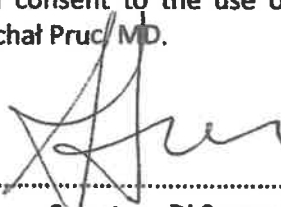
Pruc M, Swieczkowski D, Cander B, Jaguszewski MJ, Galwankar S, Di Somma S, Lateef F, Sardesai I, El-Menyar A, Zebala M, Kubica J, Evrin T, Katipoglu B, Rafique Z, Peacock FW, Szarpak L. Diagnostic and Prognostic Value of Cystatin C in Acute Coronary Syndrome: An Up-to-date Meta-analysis. Cardiol J. 2025 (accepted manuscript)

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- ☐ koncepcja badania / conceptualization
- ☐ opracowanie metodologii / methodology
- ☐ analiza statystyczna / formal analysis
- ☐ zbieranie materiału badawczego / investigation
- ☐ zarządzanie danymi / data curation
- ☐ przygotowanie draftu manuskryptu / writing – original draft preparation
- ☒ przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- ☐ wizualizacja wyników / visualization
- ☐ nadzór nad badaniem / supervision
- ☐ administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określám na / I define my percentage contribution to the preparation of the publication at: 5%.

Jednocześnie wyrażám zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Michała Pruca / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Michał Pruc MD.


Salvatore Di Somma
(podpis / signature)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

Pruc M, Swieczkowski D, Cander B, Jaguszewski MJ, Galwankar S, Di Somma S, Lateef F, Sardesai I, El-Menyar A, Zebala M, Kubica J, Evrin T, Katipoglu B, Rafique Z, Peacock FW, Szarpak L. Diagnostic and PRrognostic Value of Cystatin C in Acute Coronary Syndrome: An Up-to-date Meta-analysis. Cardiol J. 2025 (accepted manuscript)

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- ☐ koncepcja badania / conceptualization
- ☐ opracowanie metodologii / methodology
- ☐ analiza statystyczna / formal analysis
- ☐ zbieranie materiału badawczego / investigation
- ☐ zarządzanie danymi / data curation
- ☐ przygotowanie draftu manuskryptu / writing – original draft preparation
- ☒ przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- ☐ wizualizacja wyników / visualization
- ☒ nadzór nad badaniem / supervision
- ☐ administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określę na / I define my percentage contribution to the preparation of the publication at: 5%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Michała Pruca / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Michał Pruc, MD.



.....
Fatimah Lateef
(podpis / signature)

Indrani Sardesai, PhD, MD

Gateshead, UK, 06.02.2025

.....
(imię i nazwisko / forename and surname)

.....
(miejscowość, data / place, date)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

Pruc M, Swieczkowski D, Cander B, Jaguszewski MJ, Galwankar S, Di Somma S, Lateef F, Sardesai I, El-Menyar A, Zebala M, Kubica J, Evrin T, Katipoglu B, Rafique Z, Peacock FW, Szarpak L. Diagnostic and Prognostic Value of Cystatin C in Acute Coronary Syndrome: An Up-to-date Meta-analysis. *Cardiol J*. 2025 (accepted manuscript)

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- ☐ koncepcja badania / conceptualization
- ☐ opracowanie metodologii / methodology
- ☐ analiza statystyczna / formal analysis
- ☐ zbieranie materiału badawczego / investigation
- ☐ zarządzanie danymi / data curation
- ☐ przygotowanie draftu manuskryptu / writing – original draft preparation
- ☒ przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- ☐ wizualizacja wyników / visualization
- ☐ nadzór nad badaniem / supervision
- ☐ administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określę na / I define my percentage contribution to the preparation of the publication at: 5%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Michała Pruca / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Michał Pruc, MD.



.....
Indrani Sardesai
(podpis / signature)

Ayman El-Menyar, PhD, MD

Ayman El-Menyar

(imię i nazwisko / forename and surname)

Doha, Qatar, 06.02.2025

Doha, Qatar, 06.02.2025

(miejscowość, data / place, date)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

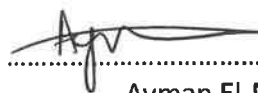
Pruc M, Swieczkowski D, Cander B, Jaguszewski MJ, Galwankar S, Di Somma S, Lateef F, Sardesai I, El-Menyar A, Zebala M, Kubica J, Evrin T, Katipoglu B, Rafique Z, Peacock FW, Szarpak L. Diagnostic and Prognostic Value of Cystatin C in Acute Coronary Syndrome: An Up-to-date Meta-analysis. *Cardiol J.* 2025 (accepted manuscript)

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- ☐ koncepcja badania / conceptualization
- ☐ opracowanie metodologii / methodology
- ☐ analiza statystyczna / formal analysis
- ☐ zbieranie materiału badawczego / investigation
- ☐ zarządzanie danymi / data curation
- ☐ przygotowanie draftu manuskryptu / writing – original draft preparation
- ☒ przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- ☐ wizualizacja wyników / visualization
- ☐ nadzór nad badaniem / supervision
- ☐ administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określám na / I define my percentage contribution to the preparation of the publication at: 5%.

Jednocześnie wyrażám zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Michała Pruca / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Michał Pruc, MD.



Ayman El-Menyar
(podpis / signature)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

Pruc M, Swieczkowski D, Cander B, Jaguszewski MJ, Galwankar S, Di Somma S, Lateef F, Sardesai I, El-Menyar A, Zebala M, Kubica J, Evrin T, Katipoglu B, Rafique Z, Peacock FW, Szarpak L. Diagnostic and Prognostic Value of Cystatin C in Acute Coronary Syndrome: An Up-to-date Meta-analysis. Cardiol J. 2025 (accepted manuscript)

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- ☐ koncepcja badania / conceptualization
- ☐ opracowanie metodologii / methodology
- ☐ analiza statystyczna / formal analysis
- ☐ zbieranie materiału badawczego / investigation
- ☐ zarządzanie danymi / data curation
- ☐ przygotowanie draftu manuskryptu / writing – original draft preparation
- ☒ przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- ☐ wizualizacja wyników / visualization
- ☐ nadzór nad badaniem / supervision
- ☐ administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określłam na / I define my percentage contribution to the preparation of the publication at: 5%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Michała Pruca / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Michał Pruc, MD

Prof. Michał O. Zębala MBA FESC
Specjalista Kardiologii Klinicznej FETCS
Transplantolog Kliniczny
tel. 33667 michal@zebala.pl

.....
Michał Zębala
(podpis / signature)

Prof. Jacek Kubica, PhD, MD

Bydgoszcz, 06.02.2025

.....
(imię i nazwisko / forename and surname)

.....
(miejscowość, data / place, date)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

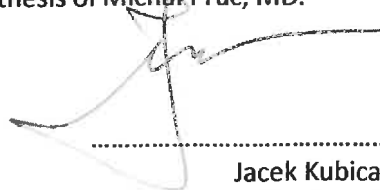
Pruc M, Swieczkowski D, Cander B, Jaguszewski MJ, Galwankar S, Di Somma S, Lateef F, Sardesai I, El-Menyar A, Zebala M, Kubica J, Evrin T, Katipoglu B, Rafique Z, Peacock FW, Szarpak L. Diagnostic and Prognostic Value of Cystatin C in Acute Coronary Syndrome: An Up-to-date Meta-analysis. Cardiol J. 2025 (accepted manuscript)

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- ☐ koncepcja badania / conceptualization
- ☐ opracowanie metodologii / methodology
- ☐ analiza statystyczna / formal analysis
- ☐ zbieranie materiału badawczego / investigation
- ☐ zarządzanie danymi / data curation
- ☐ przygotowanie draftu manuskryptu / writing – original draft preparation
- ☒ przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- ☐ wizualizacja wyników / visualization
- ☐ nadzór nad badaniem / supervision
- ☐ administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określám na / I define my percentage contribution to the preparation of the publication at: 5%.

Jednocześnie wyrażám zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Michała Pruca / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Michał Pruc, MD.



.....
Jacek Kubica
(podpis / signature)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

Pruc M, Swieczkowski D, Cander B, Jaguszewski MJ, Galwankar S, Di Somma S, Lateef F, Sardesai I, El-Menyar A, Zebala M, Kubica J, Evrin T, Katipoglu B, Rafique Z, Peacock FW, Szarpak L. Diagnostic and Prognostic Value of Cystatin C in Acute Coronary Syndrome: An Up-to-date Meta-analysis. *Cardiol J.* 2025 (accepted manuscript)

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- ☐ koncepcja badania / conceptualization
- ☐ opracowanie metodologii / methodology
- ☐ analiza statystyczna / formal analysis
- ☐ zbieranie materiału badawczego / investigation
- ☐ zarządzanie danymi / data curation
- ☐ przygotowanie draftu manuskryptu / writing – original draft preparation
- ☒ przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- ☐ wizualizacja wyników / visualization
- ☐ nadzór nad badaniem / supervision
- ☐ administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określám na / I define my percentage contribution to the preparation of the publication at: 5%.

Jednocześnie wyrażám zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Michała Pruca / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Michał Pruc, MD.

.....
Togay Evrin
(podpis / signature)

Burak Katipoglu, PhD, MD

Anakra, Turkey, 06.02.2025

.....
(imię i nazwisko / forename and surname)

.....
(miejscowość, data / place, date)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

Pruc M, Swieczkowski D, Cander B, Jaguszewski MJ, Galwankar S, Di Somma S, Lateef F, Sardesai I, El-Menyar A, Zebala M, Kubica J, Evrin T, Katipoglu B, Rafique Z, Peacock FW, Szarpak L. Diagnostic and Prognostic Value of Cystatin C in Acute Coronary Syndrome: An Up-to-date Meta-analysis. Cardiol J. 2025 (accepted manuscript)

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- ☐ koncepcja badania / conceptualization
- ☐ opracowanie metodologii / methodology
- ☐ analiza statystyczna / formal analysis
- ☐ zbieranie materiału badawczego / investigation
- ☐ zarządzanie danymi / data curation
- ☐ przygotowanie draftu manuskryptu / writing – original draft preparation
- ☒ przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- ☐ wizualizacja wyników / visualization
- ☐ nadzór nad badaniem / supervision
- ☐ administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określám na / I define my percentage contribution to the preparation of the publication at: 5%.

Jednocześnie wyrażám zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Michała Pruca / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Michał Pruc, MD.



.....
Burak Katipoglu
(podpis / signature)

Prof. Zubaid Rafique, MD

Houston, TX, USA,
06.02.2025

.....
(imię i nazwisko / forename and surname)

.....
(miejscowość, data / place, date)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

Pruc M, Swieczkowski D, Cander B, Jaguszewski MJ, Galwankar S, Di Somma S, Lateef F, Sardesai I, El-Menyar A, Zebala M, Kubica J, Evrin T, KaUpoglu B, Rafique Z, Peacock FW, Szarpak L. DiagnosUc and PrognosUc Value of CystaUn C in Acute Coronary Syndrome: An Up-to-date Meta-analysis. Cardiol J. 2025 (accepted manuscript)

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- ☐ koncepcja badania / conceptualization
- ☐ opracowanie metodologii / methodology
- ☐ analiza statystyczna / formal analysis
- ☐ zbieranie materiału badawczego / investigation
- ☐ zarządzanie danymi / data curation
- ☐ przygotowanie draftu manuskryptu / writing – original draft preparation
- ☒ przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- ☐ wizualizacja wyników / visualization
- ☐ nadzór nad badaniem / supervision
- ☐ administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określę na / I define my percentage contribution to the preparation of the publication at: 5%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Michała Pruca / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Michał Pruc, MD.

.....
Zubaid Rafique
(podpis / signature)

Prof. W. Frank Peacock, ~~PhD~~, MD

Houston, TX, USA,
06.02.2025

.....
(imię i nazwisko / forename and surname)

.....
(miejscowość, data / place, date)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

Pruc M, Swieczkowski D, Cander B, Jaguszewski MJ, Galwankar S, Di Somma S, Lateef F, Sardesai I, El-Menyar A, Zebala M, Kubica J, Evrin T, Katipoglu B, Rafique Z, Peacock FW, Szarpak L. Diagnostic and Prognostic Value of Cystatin C in Acute Coronary Syndrome: An Up-to-date Meta-analysis. *Cardiol J.* 2025 (accepted manuscript)

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- ☐ koncepcja badania / conceptualization
- ☐ opracowanie metodologii / methodology
- ☐ analiza statystyczna / formal analysis
- ☐ zbieranie materiału badawczego / investigation
- ☐ zarządzanie danymi / data curation
- ☐ przygotowanie draftu manuskryptu / writing – original draft preparation
- ☒ przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- ☐ wizualizacja wyników / visualization
- ☒ nadzór nad badaniem / supervision
- ☐ administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określám na / I define my percentage contribution to the preparation of the publication at: 5%.

Jednocześnie wyrażám zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Michała Pruca / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Michał Pruc, MD.

William Peacock

.....
W. Frank Peacock
(podpis / signature)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

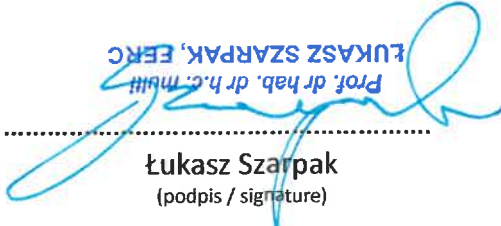
Pruc M, Swieczkowski D, Cander B, Jaguszewski MJ, Galwankar S, Di Somma S, Lateef F, Sardesai I, El-Menyar A, Zebala M, Kubica J, Evrin T, Katipoglu B, Rafique Z, Peacock FW, Szarpak L. Diagnostic and Prognostic Value of Cystatin C in Acute Coronary Syndrome: An Up-to-date Meta-analysis. *Cardiol J.* 2025 (accepted manuscript)

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- ☒ koncepcja badania / conceptualization
- ☒ opracowanie metodologii / methodology
- ☒ analiza statystyczna / formal analysis
- ☒ zbieranie materiału badawczego / investigation
- ☒ zarządzanie danymi / data curation
- ☒ przygotowanie draftu manuskryptu / writing – original draft preparation
- ☒ przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- ☒ wizualizacja wyników / visualization
- ☒ nadzór nad badaniem / supervision
- ☐ administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określłam na / I define my percentage contribution to the preparation of the publication at: 10%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Michała Pruca / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Michał Pruc, MD.

.....

Łukasz Szarpak
(podpis / signature)

Zuzanna Gaca, MD

Warszawa, 06.02.2025

.....
(imię i nazwisko / forename and surname)

.....
(miejscowość, data / place, date)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

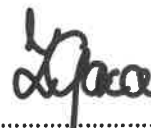
Pruc M, Gaca Z, Swieczkowski D, Kubica J, Galwankar S, Salak A, Szarpak L. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Diagnostic Value of Galectin-3 in Acute Coronary Syndrome. J Clin Med. 2024; 13(15):4504. doi: 10.3390/jcm13154504

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- ☐ koncepcja badania / conceptualization
- ☐ opracowanie metodologii / methodology
- ☐ analiza statystyczna / formal analysis
- ☒ zbieranie materiału badawczego / investigation
- ☐ zarządzanie danymi / data curation
- ☒ przygotowanie draftu manuskryptu / writing – original draft preparation
- ☒ przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- ☐ wizualizacja wyników / visualization
- ☐ nadzór nad badaniem / supervision
- ☐ administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określę na / I define my percentage contribution to the preparation of the publication at: 5%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Michała Pruca / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Michał Pruc, MD.



.....
Zuzanna Gaca
(podpis / signature)

Damian Świeczkowski, PhD

(imię i nazwisko / forename and surname)

Gdańsk, 06.02.2025

(miejsowość, data / place, date)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

Pruc M, Gaca Z, Swieczkowski D, Kubica J, Galwankar S, Salak A, Szarpak L. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Diagnostic Value of Galectin-3 in Acute Coronary Syndrome. J Clin Med. 2024; 13(15):4504. doi: 10.3390/jcm13154504

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- ☐ koncepcja badania / conceptualization
- ☐ opracowanie metodologii / methodology
- ☐ analiza statystyczna / formal analysis
- ☒ zbieranie materiału badawczego / investigation
- ☐ zarządzanie danymi / data curation
- ☒ przygotowanie draftu manuskryptu / writing – oryginal draft preparation
- ☒ przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- ☐ wizualizacja wyników / visualization
- ☐ nadzór nad badaniem / supervision
- ☐ administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określłam na / I define my percentage contribution to the preparation of the publication at: 5%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Michała Pruca / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Michał Pruc, MD.



Damian Świeczkowski
(podpis / signature)

Prof. Jacek Kubica, PhD, MD

Bydgoszcz, 06.02.2025

.....
(imię i nazwisko / forename and surname)

.....
(miejsowość, data / place, date)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

Pruc M, Gaca Z, Swieczkowski D, Kubica J, Galwankar S, Salak A, Szarpak L. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Diagnostic Value of Galectin-3 in Acute Coronary Syndrome. J Clin Med. 2024; 13(15):4504. doi: 10.3390/jcm13154504

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- ☐ koncepcja badania / conceptualization
- ☐ opracowanie metodologii / methodology
- ☐ analiza statystyczna / formal analysis
- ☐ zbieranie materiału badawczego / investigation
- ☐ zarządzanie danymi / data curation
- ☐ przygotowanie draftu manuskryptu / writing – original draft preparation
- ☒ przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- ☐ wizualizacja wyników / visualization
- ☒ nadzór nad badaniem / supervision
- ☐ administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określę na / I define my percentage contribution to the preparation of the publication at: 5%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Michała Pruca / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Michał Pruc, MD.



Jacek Kubica
(podpis / signature)

Prof. Sagar Galwankar, PhD, MD

Sarasota, FL, USA,
06.02.2025

.....
(imię i nazwisko / forename and surname)

.....
(miejscowość, data / place, date)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

Pruc M, Gaca Z, Swieczkowski D, Kubica J, Galwankar S, Salak A, Szarpak L. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Diagnostic Value of Galectin-3 in Acute Coronary Syndrome. J Clin Med. 2024; 13(15):4504. doi: 10.3390/jcm13154504

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- ☐ koncepcja badania / conceptualization
- ☐ opracowanie metodologii / methodology
- ☐ analiza statystyczna / formal analysis
- ☐ zbieranie materiału badawczego / investigation
- ☐ zarządzanie danymi / data curation
- ☐ przygotowanie draftu manuskryptu / writing – original draft preparation
- ☒ przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- ☐ wizualizacja wyników / visualization
- ☐ nadzór nad badaniem / supervision
- ☐ administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określám na / I define my percentage contribution to the preparation of the publication at: 5%.

Jednocześnie wyrażám zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Michała Pruca / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Michał Pruc, MD.

Sagar Galwankar

.....
Sagar Galwankar
(podpis / signature)

Anna Salak, MD

Warszawa, 06.02.2025

.....
(imię i nazwisko / forename and surname)

.....
(miejscowość, data / place, date)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

Pruc M, Gaca Z, Swieczkowski D, Kubica J, Galwankar S, Salak A, Szarpak L. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Diagnostic Value of Galectin-3 in Acute Coronary Syndrome. J Clin Med. 2024; 13(15):4504. doi: 10.3390/jcm13154504

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- ☐ koncepcja badania / conceptualization
- ☐ opracowanie metodologii / methodology
- ☐ analiza statystyczna / formal analysis
- ☐ zbieranie materiału badawczego / investigation
- ☐ zarządzanie danymi / data curation
- ☐ przygotowanie draftu manuskryptu / writing – original draft preparation
- ☒ przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- ☐ wizualizacja wyników / visualization
- ☐ nadzór nad badaniem / supervision
- ☐ administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określłam na / I define my percentage contribution to the preparation of the publication at: 5%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Michała Pruca / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Michał Pruc, MD.


.....
Anna Salak
(podpis / signature)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

Pruc M, Gaca Z, Swieczkowski D, Kubica J, Galwankar S, Salak A, Szarpak L. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Diagnostic Value of Galectin-3 in Acute Coronary Syndrome. J Clin Med. 2024; 13(15):4504. doi: 10.3390/jcm13154504

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- ☒ koncepcja badania / conceptualization
- ☒ opracowanie metodologii / methodology
- ☒ analiza statystyczna / formal analysis
- ☒ zbieranie materiału badawczego / investigation
- ☒ zarządzanie danymi / data curation
- ☒ przygotowanie draftu manuskryptu / writing – original draft preparation
- ☒ przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- ☒ wizualizacja wyników / visualization
- ☒ nadzór nad badaniem / supervision
- ☐ administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określłam na / I define my percentage contribution to the preparation of the publication at: 15%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Michała Pruca / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Michał Pruc, MD.

Prof. dr hab. dr h.c. med.
ŁUKASZ SZARPAK, FRC
.....
Łukasz Szarpak
(podpis / signature)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

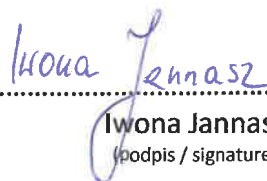
Pruc M, Jannasz I, Swieczkowski D, Procyk G, Gasecka A, Rafique Z, Chirico F, Bragazzi NL, Jaguszewski MJ, Wysocki J, Szarpak L. Diagnostic value of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor in patients with acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Cardiol J.* 2024; 31(4):564-572. doi: 10.5603/cj.96228

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- ☐ koncepcja badania / conceptualization
- ☐ opracowanie metodologii / methodology
- ☐ analiza statystyczna / formal analysis
- ☐ zbieranie materiału badawczego / investigation
- ☐ zarządzanie danymi / data curation
- ☐ przygotowanie draftu manuskryptu / writing – original draft preparation
- ☒ przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- ☐ wizualizacja wyników / visualization
- ☐ nadzór nad badaniem / supervision
- ☐ administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określám na / I define my percentage contribution to the preparation of the publication at: 5%.

Jednocześnie wyrażám zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Michała Pruca / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Michał Pruc, MD.


.....
Iwona Jannasz
(podpis / signature)

Damian Świeczkowski, PhD

Gdańsk, 06.02.2025

.....
(imię i nazwisko / forename and surname)

.....
(miejscowość, data / place, date)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

Pruc M, Jannasz I, Swieczkowski D, Procyk G, Gasecka A, Rafique Z, Chirico F, Bragazzi NL, Jaguszewski MJ, Wysocki J, Szarpak L. Diagnostic value of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor in patients with acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Cardiol J.* 2024; 31(4):564-572. doi: 10.5603/cj.96228

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- ☐ koncepcja badania / conceptualization
- ☐ opracowanie metodologii / methodology
- ☐ analiza statystyczna / formal analysis
- ☒ zbieranie materiału badawczego / investigation
- ☐ zarządzanie danymi / data curation
- ☒ przygotowanie draftu manuskryptu / writing – original draft preparation
- ☒ przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- ☐ wizualizacja wyników / visualization
- ☐ nadzór nad badaniem / supervision
- ☐ administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określám na / I define my percentage contribution to the preparation of the publication at: 5%.

Jednocześnie wyrażám zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Michała Pruca / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Michał Pruc, MD.



.....
Damian Świeczkowski
(podpis / signature)

Grzegorz Procyk

(imię i nazwisko / forename and surname)

Warszawa, 06.02.2025

(miejsowość, data / place, date)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

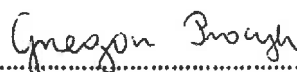
Pruc M, Jannasz I, Swieczkowski D, Procyk G, Gasecka A, Rafique Z, Chirico F, Bragazzi NL, Jaguszewski MJ, Wysocki J, Szarpak L. DiagnosNc value of soluble urokinase-type plasminogen acNvator receptor in paNents with acute coronary syndrome: A systemaNc review and meta-analysis. *Cardiol J.* 2024; 31(4):564-572. doi: 10.5603/cj.96228

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- ☐ koncepcja badania / conceptualization
- ☐ opracowanie metodologii / methodology
- ☐ analiza statystyczna / formal analysis
- ☐ zbieranie materiału badawczego / investigation
- ☐ zarządzanie danymi / data curation
- ☒ przygotowanie draftu manuskryptu / writing – original draft preparation
- ☒ przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- ☐ wizualizacja wyników / visualization
- ☐ nadzór nad badaniem / supervision
- ☐ administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określám na / I define my percentage contribution to the preparation of the publication at: 10%.

Jednocześnie wyrażám zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Michała Pruca / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Michał Pruc, MD.



Grzegorz Procyk
(podpis / signature)

Aleksandra Gąsecka, PhD, MD

Amsterdam, 06.02.2025

.....
(imię i nazwisko / forename and surname)

.....
(miejscowość, data / place, date)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

Pruc M, Jannasz I, Swieczkowski D, Procyk G, Gasecka A, Rafique Z, Chirico F, Bragazzi NL, Jaguszewski MJ, Wysocki J, Szarpak L. Diagnostic value of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor in patients with acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Cardiol J.* 2024; 31(4):564-572. doi: 10.5603/cj.96228

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- ☐ koncepcja badania / conceptualization
- ☐ opracowanie metodologii / methodology
- ☐ analiza statystyczna / formal analysis
- ☐ zbieranie materiału badawczego / investigation
- ☐ zarządzanie danymi / data curation
- ☒ przygotowanie draftu manuskryptu / writing – original draft preparation
- ☒ przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- ☐ wizualizacja wyników / visualization
- ☐ nadzór nad badaniem / supervision
- ☐ administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określłam na / I define my percentage contribution to the preparation of the publication at: 5%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Michała Pruca / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Michał Pruc, MD.

Aleksandra Gąsecka

.....
Aleksandra Gąsecka
(podpis / signature)

Prof. Zubaid Ragieue, MD

Houston, TX, USA,
06.02.2025

.....
(imię i nazwisko / forename and surname)

.....
(miejscowość, data / place, date)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

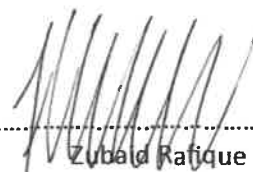
Pruc M, Jannasz I, Swieczkowski D, Procyk G, Gasecka A, Rafique Z, Chirico F, Bragazzi NL, Jaguszewski MJ, Wysocki J, Szarpak L. DiagnosUc value of soluble urokinase-type plasminogen acUvator receptor in paUents with acute coronary syndrome: A systemaUc review and meta-analysis. Cardiol J. 2024; 31(4):564-572. doi: 10.5603/cj.96228

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- ☐ koncepcja badania / conceptualization
- ☐ opracowanie metodologii / methodology
- ☐ analiza statystyczna / formal analysis
- ☐ zbieranie materiału badawczego / investigation
- ☐ zarządzanie danymi / data curation
- ☐ przygotowanie draftu manuskryptu / writing – oryginal draft preparation
- ☒ przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- ☐ wizualizacja wyników / visualization
- ☒ nadzór nad badaniem / supervision
- ☐ administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określám na / I define my percentage contribution to the preparation of the publication at: 5%.

Jednocześnie wyrażám zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Michała Pruca / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Michał Pruc, MD.

.....

Zubaid Rafique
(podpis / signature)

Prof. Francesco Chirico, PhD, MD

Milano, Italy, 06.02.2025

.....
(imię i nazwisko / forename and surname)

.....
(miejscowość, data / place, date)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

Pruc M, Jannasz I, Swieczkowski D, Procyk G, Gasecka A, Rafique Z, Chirico F, Bragazzi NL, Jaguszewski MJ, Wysocki J, Szarpak L. Diagnostic value of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor in patients with acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Cardiol J.* 2024; 31(4):564-572. doi: 10.5603/cj.96228

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- ☐ koncepcja badania / conceptualization
- ☐ opracowanie metodologii / methodology
- ☐ analiza statystyczna / formal analysis
- ☐ zbieranie materiału badawczego / investigation
- ☐ zarządzanie danymi / data curation
- ☐ przygotowanie draftu manuskryptu / writing – original draft preparation
- ☒ przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- ☐ wizualizacja wyników / visualization
- ☒ nadzór nad badaniem / supervision
- ☐ administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określám na / I define my percentage contribution to the preparation of the publication at: 5%.

Jednocześnie wyrażám zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Michała Pruca / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Michał Pruc, MD.



.....
Francesco Chirico
(podpis / signature)

Prof. Nicola L. Bragazzi, PhD, MD



(imię i nazwisko / forename and surname)

Toronto, ON, Canada,

06.02.2025

(miejscowość, data / place, date)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

Pruc M, Jannasz I, Swieczkowski D, Procyk G, Gasecka A, Rafique Z, Chirico F, Bragazzi NL, Jaguszewski MJ, Wysocki J, Szarpak L. Diagnostic value of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor in patients with acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Cardiol J*. 2024; 31(4):564-572. doi: 10.5603/cj.96228

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- ☐ koncepcja badania / conceptualization
- ☐ opracowanie metodologii / methodology
- ☐ analiza statystyczna / formal analysis
- ☒ zbieranie materiału badawczego / investigation
- ☒ zarządzanie danymi / data curation
- ☐ przygotowanie draftu manuskryptu / writing – original draft preparation
- ☒ przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- ☐ wizualizacja wyników / visualization
- ☐ nadzór nad badaniem / supervision
- ☐ administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określám na / I define my percentage contribution to the preparation of the publication at: 5%.

Jednocześnie wyrażám zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Michała Pruca / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Michał Pruc, MD.



Nicola L. Bragazzi
(podpis / signature)

Prof. Miłosz J. Jaguszewski, PhD, MD

Gdańsk, 06.02.2025

.....
(imię i nazwisko / forename and surname)

.....
(miejscowość, data / place, date)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

Pruc M, Jannasz I, Swieczkowski D, Procyk G, Gasecka A, Rafique Z, Chirico F, Bragazzi NL, Jaguszewski MJ, Wysocki J, Szarpak L. Diagnostic value of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor in patients with acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Cardiol J.* 2024; 31(4):564-572. doi: 10.5603/cj.96228

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- ☐ koncepcja badania / conceptualization
- ☐ opracowanie metodologii / methodology
- ☐ analiza statystyczna / formal analysis
- ☐ zbieranie materiału badawczego / investigation
- ☐ zarządzanie danymi / data curation
- ☐ przygotowanie draftu manuskryptu / writing – original draft preparation
- ☒ przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- ☐ wizualizacja wyników / visualization
- ☐ nadzór nad badaniem / supervision
- ☐ administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określám na / I define my percentage contribution to the preparation of the publication at: 5%.

Jednocześnie wyrażám zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Michała Pruca / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Michał Pruc, MD.

.....
Miłosz J. Jaguszewski
(podpis / signature)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

Pruc M, Jannasz I, Swieczkowski D, Procyk G, Gasecka A, Rafique Z, Chirico F, Bragazzi NL, Jaguszewski MJ, Wysocki J, Szarpak L. Diagnostic value of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor in patients with acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Cardiol J.* 2024; 31(4):564-572. doi: 10.5603/cj.96228

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- ☐ koncepcja badania / conceptualization
- ☐ opracowanie metodologii / methodology
- ☐ analiza statystyczna / formal analysis
- ☐ zbieranie materiału badawczego / investigation
- ☐ zarządzanie danymi / data curation
- ☐ przygotowanie draftu manuskryptu / writing – original draft preparation
- ☒ przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- ☐ wizualizacja wyników / visualization
- ☐ nadzór nad badaniem / supervision
- ☐ administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określę na / I define my percentage contribution to the preparation of the publication at: 5%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Michała Pruca / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Michał Pruc, MD.


.....
Jarosław Wysocki
(podpis / signature)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

Pruc M, Jannasz I, Swieczkowski D, Procyk G, Gasecka A, Rafique Z, Chirico F, Bragazzi NL, Jaguszewski MJ, Wysocki J, Szarpak L. Diagnostic value of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor in patients with acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Cardiol J.* 2024; 31(4):564-572. doi: 10.5603/cj.96228

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- ☐ koncepcja badania / conceptualization
- ☐ opracowanie metodologii / methodology
- ☒ analiza statystyczna / formal analysis
- ☒ zbieranie materiału badawczego / investigation
- ☐ zarządzanie danymi / data curation
- ☒ przygotowanie draftu manuskryptu / writing – original draft preparation
- ☒ przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- ☐ wizualizacja wyników / visualization
- ☒ nadzór nad badaniem / supervision
- ☐ administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określłam na / I define my percentage contribution to the preparation of the publication at: 15%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Michała Pruca / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Michał Pruc, MD.

Prof. dr hab. dr h.c. multi
ŁUKASZ SZARPAK, FERC
.....
Łukasz Szarpak
(podpis / signature)

Prof. Łukasz Szarpak, PhD, MD

Warszawa, 06.02.2025

.....
(imię i nazwisko / forename and surname)

.....
(miejscowość, data / place, date)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

Szarpak L, Pruc M, Swieczkowski D, Tomaszewska M, Evrin T, Katipoglu B, Zembala M. Diagnostic and prognostic value of endocan in acute coronary syndromes: A meta-analysis comparing STEMI, NSTEMI, and control groups. TRC Journal of Medicine 2024; 2:33–41. doi:10.55280/trcjm.2024.2.1.0004

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- ☒ koncepcja badania / conceptualization
- ☒ opracowanie metodologii / methodology
- ☒ analiza statystyczna / formal analysis
- ☒ zbieranie materiału badawczego / investigation
- ☒ zarządzanie danymi / data curation
- ☒ przygotowanie draftu manuskryptu / writing – original draft preparation
- ☒ przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- ☒ wizualizacja wyników / visualization
- ☒ nadzór nad badaniem / supervision
- ☐ administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określłam na / I define my percentage contribution to the preparation of the publication at: 15%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Michała Pruca / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Michał Pruc, MD.

Prof. dr hab. dr h.c. multi
ŁUKASZ SZARPAK, FERC
.....
Łukasz Szarpak
(podpis / signature)

Damian Świeczkowski, PhD

Gdańsk, 06.02.2025

(imię i nazwisko / forename and surname)

(miejscowość, data / place, date)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

Szarpak L, Pruc M, Swieczkowski D, Tomaszewska M, Evrin T, Katipoglu B, Zembala M. Diagnostic and prognostic value of endocan in acute coronary syndromes: A meta-analysis comparing STEMI, NSTEMI, and control groups. TRC Journal of Medicine 2024; 2:33–41. doi:10.55280/trcjm.2024.2.1.0004

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- ☐ koncepcja badania / conceptualization
- ☐ opracowanie metodologii / methodology
- ☐ analiza statystyczna / formal analysis
- ☒ zbieranie materiału badawczego / investigation
- ☒ zarządzanie danymi / data curation
- ☐ przygotowanie draftu manuskryptu / writing – original draft preparation
- ☒ przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- ☐ wizualizacja wyników / visualization
- ☐ nadzór nad badaniem / supervision
- ☐ administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określę na / I define my percentage contribution to the preparation of the publication at: 5%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Michała. Pruca / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Michał Pruc, MD.



Damian Świeczkowski
(podpis / signature)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

Szarpak L, Pruc M, Swieczkowski D, Tomaszewska M, Evrin T, Katipoglu B, Zembala M. Diagnostic and prognostic value of endocan in acute coronary syndromes: A meta-analysis comparing STEMI, NSTEMI, and control groups. TRC Journal of Medicine 2024; 2:33–41. doi:10.55280/trcjm.2024.2.1.0004

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- ☐ koncepcja badania / conceptualization
- ☐ opracowanie metodologii / methodology
- ☐ analiza statystyczna / formal analysis
- ☐ zbieranie materiału badawczego / investigation
- ☒ zarządzanie danymi / data curation
- ☐ przygotowanie draftu manuskryptu / writing – original draft preparation
- ☒ przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- ☐ wizualizacja wyników / visualization
- ☐ nadzór nad badaniem / supervision
- ☐ administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określám na / I define my percentage contribution to the preparation of the publication at: 5%.

Jednocześnie wyrażám zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Michała Pruca / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Michał Pruc, MD.

.....

Monika Tomaszewska
(podpis / signature)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

Szarpak I, Pruc M, Swieczkowski D, Tomaszewska M, Evrin T, Katipoglu B, Zembala M. Diagnostic and prognostic value of endocan in acute coronary syndromes: A meta-analysis comparing STEMI, NSTEMI, and control groups. TRC Journal of Medicine 2024; 2:33–41. doi:10.55280/trcjm.2024.2.1.0004

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- ☐ koncepcja badania / conceptualization
- ☐ opracowanie metodologii / methodology
- ☐ analiza statystyczna / formal analysis
- ☐ zbieranie materiału badawczego / investigation
- ☐ zarządzanie danymi / data curation
- ☐ przygotowanie draftu manuskryptu / writing – original draft preparation
- ☒ przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- ☐ wizualizacja wyników / visualization
- ☐ nadzór nad badaniem / supervision
- ☐ administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określłam na / I define my percentage contribution to the preparation of the publication at: 5%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Michała Pruca / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Michał Pruc, MD.

.....
Togay Evrin
(podpis / signature)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

Szarpak L, Pruc M, Swieczkowski D, Tomaszewska M, Evrin T, Katipoglu B, Zembala M. Diagnostic and prognostic value of endocan in acute coronary syndromes: A meta-analysis comparing STEMI, NSTEMI, and control groups. TRC Journal of Medicine 2024; 2:33–41. doi:10.55280/trcjm.2024.2.1.0004

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- ☐ koncepcja badania / conceptualization
- ☐ opracowanie metodologii / methodology
- ☐ analiza statystyczna / formal analysis
- ☐ zbieranie materiału badawczego / investigation
- ☐ zarządzanie danymi / data curation
- ☐ przygotowanie draftu manuskryptu / writing – original draft preparation
- ☒ przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- ☐ wizualizacja wyników / visualization
- ☐ nadzór nad badaniem / supervision
- ☐ administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określám na / I define my percentage contribution to the preparation of the publication at: 5%.

Jednocześnie wyrażám zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Michała Pruca / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Michał Pruc, MD.


.....
Burak Katipoglu
(podpis / signature)

OŚWIADCZENIE / STATEMENT

Jako współautor pracy / As co-author of the paper:

Szarpak L, Pruc M, Swieczkowski D, Tomaszewska M, Evrin T, Katipoglu B, Zembala M. Diagnostic and prognostic value of endocan in acute coronary syndromes: A meta-analysis comparing STEMI, NSTEMI, and control groups. TRC Journal of Medicine 2024; 2:33–41. doi:10.55280/trcjm.2024.2.1.0004

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie niniejsze publikacji obejmował / I declare that my own substantial contribution to the preparation of this manuscript included:

- ☐ koncepcja badania / conceptualization
- ☐ opracowanie metodologii / methodology
- ☐ analiza statystyczna / formal analysis
- ☐ zbieranie materiału badawczego / investigation
- ☐ zarządzanie danymi / data curation
- ☐ przygotowanie draftu manuskryptu / writing – original draft preparation
- ☒ przygotowanie ostatecznej formy manuskryptu / writing – review and editing
- ☐ wizualizacja wyników / visualization
- ☒ nadzór nad badaniem / supervision
- ☐ administrowanie projektem badania / project administration.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określę na / I define my percentage contribution to the preparation of the publication at: 5%.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako części rozprawy doktorskiej lekarza Michała Pruca / At the same time, I consent to the use of the aforementioned article as part of the doctoral thesis of Michał Pruc, MD.

Prof. Michał O. Zembala MBA FESC
Specjalista Kardiolog FETCS
Transplantolog Kliniczny
nr. 452587 micHAL-zembala.pl

Michał Zębala
(podpis / signature)

6. SPIS RYCIN

Rycina 1. Postęp procesu miażdżycowego a zawał mięśnia sercowego.....	31
Rycina 2. Biomarkery mające zastosowanie w ocenie diagnostycznej i prognostycznej OZW.....	40
Rycina 3. Wielokierunkowy wpływ Galektyny-3.....	257
Rycina 4. Rola Galektyny-3 w kalcyfikacji naczyń..	258
Rycina 5. Rola suPAR w OZW.....	261
Rycina 6. Rola Endokanu w uszkodzeniu śródbłonna.	265

7. PIŚMIENNICTWO

1. Ralapanawa U, Sivakanesan R. Epidemiology and the Magnitude of Coronary Artery Disease and Acute Coronary Syndrome: A Narrative Review. *J Epidemiol Glob Health*. 2021; 11(2): 169-177. doi: 10.2991/jegh.k.201217.001.
2. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, i wsp. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2023; 44(38): 3720-3826. doi: 10.1093/eurheartj/ehad191.
3. Smith JN, Negrelli JM, Manek MB, Hawes EM, Viera AJ. Diagnosis and management of acute coronary syndrome. *J Am Board Fam Med*. 2015; 28(2): 283-293. doi: 10.3122/jabfm.2015.02.140189.
4. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, i wsp. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation*. 2018; 138(20): e618-e651. doi: 10.1161/CIR.0000000000000617.
5. Makki N, Brennan TM, Girotra S. Acute Coronary Syndrome. *J Intensive Care Med*. 2015; 30(4): 186-200. doi: 10.1177/0885066613503294.
6. Charach L, Blatt A, Jonas M, i wsp. Using the Gensini score to estimate severity of STEMI, NSTEMI, unstable angina, and anginal syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2021; 100(41): e27331. doi: 10.1097/MD.00000000000027331.
7. Bhatt DL, Lopes RD, Harrington RA. Diagnosis and Treatment of Acute Coronary Syndromes: A Review. *JAMA*. 2022; 327(7): 662-675. doi: 10.1001/jama.2022.0358.
8. Boeddinghaus J, Twerenbold R, Nestelberger T, i wsp. Clinical Validation of a Novel High-Sensitivity Cardiac Troponin I Assay for Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *Clin Chem*. 2018; 64(9): 1347-1360. doi: 10.1373/clinchem.2018.286906.
9. Gziut AI, Jąkała J, Gil RJ, Legutko J. Ostre zespoły wieńcowe: możliwości diagnostyczne i terapeutyczne. W: R.J.Gil i D. Dudek (red.), *Ostre zespoły wieńcowe: możliwości diagnostyczne i terapeutyczne*. Termedia Wydawnictwa Medyczne 2015; 166-192.
10. Nohria R, Viera AJ. Acute Coronary Syndrome: Diagnosis and Initial Management. *Am Fam Physician*. 2024; 109(1): 34-42.
11. Guerra F, Giannini I, Capucci A. The ECG in the differential diagnosis between takotsubo cardiomyopathy and acute coronary syndrome. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2017; 15(2): 137-144. doi: 10.1080/14779072.2017.1276441.
12. Katsiouna M, Kourampi I, Oikonomou E, i wsp. Novel biomarkers and their role in the diagnosis and prognosis of acute coronary syndrome. *Life (Basel)*. 2023; 13(10): 1992. doi: 10.3390/life13101992.

13. Banerjee D, Perrett C, Banerjee A. Troponins, Acute Coronary Syndrome and Renal Disease: From Acute Kidney Injury Through End-stage Kidney Disease. *Eur Cardiol*. 2019 Dec 18;14(3):187-190. doi: 10.15420/ecr.2019.28.2.
14. Zworth M, Kareemi H, Boroumand S, Sikora L, Stiell I, Yadav K. Machine learning for the diagnosis of acute coronary syndrome using a 12-lead ECG: a systematic review. *CJEM*. 2023; 25(10): 818-827. doi: 10.1007/s43678-023-00572-5.
15. Meyers HP, Bracey A, Lee D, i wsp. Comparison of the ST-Elevation Myocardial Infarction (STEMI) vs. NSTEMI and Occlusion MI (OMI) vs. NOMI Paradigms of Acute MI. *J Emerg Med*. 2021; 60(3): 273-284. doi: 10.1016/j.jemermed.2020.10.026.
16. Collet JP, Thiele H, Barbato E, i wsp. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021; 42(14): 1289-1367. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa575.
17. Skowerski T, Fydryk A, Gąsior Z. Zawał serca bez uniesienia odcinka ST. *Standardy Kardiologiczne 2021 Okiem Echokardiografisty*. Medical Tribune 2021; 15-23.
18. Hao Y, Liu J, Liu J, i wsp. Sex Differences in In-Hospital Management and Outcomes of Patients With Acute Coronary Syndrome. *Circulation*. 2019; 139(15): 1776-1785. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037655.
19. Savage ML, Hay K, Vollbon W, i wsp. Differences between sexes in STEMI treatment and outcomes with contemporary primary PCI. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2024; 104(5): 934-944. doi: 10.1002/ccd.31206.
20. Jędrzejczyk-Cwanek, M. (2016). Czynniki wpływające na skuteczność leczenia zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST [Rozprawa doktorska, Uniwersytet Rzeszowski]. (Dostęp 12.01.2025: <https://repozytorium.ur.edu.pl>)
21. Khan MA, Hashim MJ, Mustafa H, i wsp. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study. *Cureus*. 2020; 12(7): e9349. doi: 10.7759/cureus.9349.
22. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Trends in age-specific coronary heart disease mortality in the European Union over three decades: 1980-2009. *Eur Heart J*. 2013; 34: 3017–3027. doi: 10.1093/eurheartj/eh159
23. Rinkūnienė E, Petrulionienė Ž, Dženkevičiūtė V, i wsp. Trends in cigarette smoking among middle-aged Lithuanian subjects participating in the primary prevention program between 2009 and 2016. *Medicina*. 2019; 55: 130. doi: 10.3390/medicina55050130

24. Møller AL, Larson MG, Xanthakis V, Vasan RS, Andersson C. Modifiable risk factors and risk of myocardial infarction in offspring with parental disease. *Eur J Prev Cardiol.* 2025; 32(2): 131-138. doi: 10.1093/eurjpc/zwae169.
25. Ackermann G, Kirschner M, Guggenbühl L, Abel B, Klohn A, Mattig T. Measuring success in obesity prevention: a synthesis of health promotion Switzerland's long-term monitoring and evaluation strategy. *Obes Facts.* 2015; 8: 17–29. doi: 10.1159/000374082
26. Kaminsky LA, German C, Imboden M, Ozemek C, Peterman JE, Brubaker PH. The importance of healthy lifestyle behaviors in the prevention of cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 2022; 70: 8-15. doi: 10.1016/j.pcad.2021.12.001.
27. Abreu D, Sousa P, Matias-Dias C, Pinto F. Impact of public health initiatives on acute coronary syndrome fatality rates in Portugal. *Rev Port Cardiol (Engl Ed).* 2020; 39(1): 27-34. doi: 10.1016/j.repc.2019.05.010.
28. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, i wsp. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004; 364(9438): 937-952. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
29. Svedlund Eriksson E, Lantero Rodriguez M, Halvorsen B, i wsp. Testosterone exacerbates neutrophilia and cardiac injury in myocardial infarction via actions in bone marrow. *Nat Commun.* 2025; 16(1): 1142. doi: 10.1038/s41467-025-56217-x.
30. Theofilis P, Oikonomou E, Chasikidis C, Tsioufis K, Tousoulis D. Pathophysiology of Acute Coronary Syndromes—Diagnostic and Treatment Considerations. *Life (Basel).* 2023; 13(7): 1543. doi: 10.3390/life13071543.
31. Więckowska, B. (2015). Świadczenia onkologiczne i kardiologiczne w Polsce. Ministerstwo Zdrowia. (Dostęp 10.01.2025: <https://profibaza.pzh.gov.pl>)
32. Toušek P, Bauer D, Neuberg M, i wsp. Patient characteristics, treatment strategy, outcomes, and hospital costs of acute coronary syndrome: 3 years of data from a large high-volume centre in Central Europe. *Eur Heart J Suppl.* 2022; 24(Suppl B): B3-B9. doi: 10.1093/eurheartjsupp/suac001.
33. Teich V, Piha T, Fahham L, i wsp. Acute Coronary Syndrome Treatment Costs from the Perspective of the Supplementary Health System. *Arq Bras Cardiol.* 2015; 105(4): 339-344. doi: 10.5935/abc.20150129.
34. Jegier A, Szalewska D, Mawlichanów A, et al. Comprehensive cardiac rehabilitation as the keystone in the secondary prevention of cardiovascular disease. *Kardiol Pol* 2021; 79(7–8): 901–916, doi: 10.33963/KP.a2021.0066

35. Kabboul NN, Tomlinson G, Francis TA, i wsp. Comparative Effectiveness of the Core Components of Cardiac Rehabilitation on Mortality and Morbidity: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2018; 7(12): 514. doi: 10.3390/jcm7120514.
36. Surma S, Szyndler A, Narkiewicz K. Świadomość nadciśnienia tętniczego i innych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w populacji osób dorosłych. *Choroby Serca i Naczyń* 2018; 15(1): 14–22.
37. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, i wsp. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019; 140(11): e596-e646. doi: 10.1161/CIR.0000000000000678.
38. Galas A, Krzesiński P, Gielerak G. Diuretics in heart failure – rationale for use in heart failure. *Pediatr Med Rodz* 2017; 13(4): 450–459. doi: 10.15557/PiMR.2017.0048
39. Felker GM, Lee KL, Bull DA, i wsp. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2011; 364(9): 797-805. doi: 10.1056/NEJMoa1005419.
40. Gackowski A, Dziewierz A, Niewiara Ł. (2023). Stratyfikacja ryzyka w ostrym zespole wieńcowym w celu optymalizacji opieki poszpitalnej. (Dostęp: 10.01.2025: <https://podyplomie.pl>)
41. Shi Y, Xu H, Dong J. Exercise-based cardiac rehabilitation for patients with coronary artery operation: a systematic review and meta-analysis based on current randomized controlled trials. *Int J Surg*. 2025 Feb 4. doi: 10.1097/JS9.0000000000002268.
42. Sun WT, Du JY, Wang J, Wang YL, Dong ED. Potential preservative mechanisms of cardiac rehabilitation pathways on endothelial function in coronary heart disease. *Sci China Life Sci*. 2025; 68(1): 158-175. doi: 10.1007/s11427-024-2656-6.
43. Mathew A, Moolla M, Jeemon P, i wsp. Timeliness of reperfusion in ST-segment elevation myocardial infarction and outcomes in Kerala, India: results of the TRUST outcomes registry. *Postgrad Med J*. 2024: qgae129. doi: 10.1093/postmj/qgae129.
44. Karamasis GV, Pavlidis AN. Osborn waves masquerading as ST-segment elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2014; 177(2): e51-52. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.09.125.
45. Forlemu AN, Sarma H, Khatib M. A Rare Case of Hypothermia-Induced ST Segment Elevation. *Cureus*. 2021; 13(7): e16365. doi: 10.7759/cureus.16365.

46. Denegri A, Szarpak L, Pruc M, Jaguszewski MJ. Spontaneous coronary artery dissection and Takotsubo syndrome. *Eur J Intern Med.* 2023; 117: 137-139. doi: 10.1016/j.ejim.2023.08.006.
47. De Filippo O, Peano V, Pasquero M, i wsp. Takotsubo syndrome: Impact of medical therapies on prognosis. A state of art review. *Curr Probl Cardiol.* 2024; 49(8): 102623. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2024.102623.
48. Cangiano L, Cosentino N, Marenzi G. MINOCA and Type 2 myocardial infarction: Unveiling the hidden differences. *Int J Cardiol.* 2025; 421: 132923. doi: 10.1016/j.ijcard.2024.132923.
49. Mahendiran T, Nanchen D, Meier D, i wsp. Optimal Timing of Invasive Coronary Angiography following NSTEMI. *J Interv Cardiol.* 2020; 2020: 8513257. doi: 10.1155/2020/8513257.
50. Garg P, Morris P, Fazlanie AL, i wsp. Cardiac biomarkers of acute coronary syndrome: from history to high-sensitivity cardiac troponin. *Intern Emerg Med.* 2017; 12(2): 147-155. doi: 10.1007/s11739-017-1612-1.
51. Ciliberti G, Compagnucci P, Casella M, i wsp. Advancing diagnosis in a cardiac arrest case and suspected MINOCA: the complementary roles of imaging, biopsy, and genetic testing. *Eur Heart J Imaging Methods Pract.* 2024; 2(3): qyae135. doi: 10.1093/ehjimp/qyae135.
52. Danese E, Montagnana M. An historical approach to the diagnostic biomarkers of acute coronary syndrome. *Ann Transl Med.* 2016; 4(10): 194. doi: 10.21037/atm.2016.05.19.
53. Krintus M. High-sensitivity troponin assays: analytical and clinical aspects. *Diagn Lab.* 2015; 51(4): 315–320.
54. Azarisman SM, Teo KS, Worthley MI, Worthley SG. Role of cardiovascular magnetic resonance in assessment of acute coronary syndrome. *World J Cardiol.* 2014; 6(6): 405-414. doi: 10.4330/wjc.v6.i6.405.
55. Jafari P, Goudarzi R, Amiresmaeili M, Rashidinejad H. The optimal diagnostic strategies for patient with coronary artery diseases and stable chest pain syndrome: a cost-effectiveness analysis. *Egypt Heart J.* 2020; 72(1): 82. doi: 10.1186/s43044-020-00111-y.
56. Westwood M, Ramaekers B, Grimm S, i wsp. High-sensitivity troponin assays for early rule-out of acute myocardial infarction in people with acute chest pain: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2021; 25(33): 1-276. doi: 10.3310/hta25330.

57. Boeddinghaus J, Nestelberger T, Twerenbold R, i wsp. High-Sensitivity Cardiac Troponin I Assay for Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *Clin Chem*. 2019; 65(7): 893-904. doi: 10.1373/clinchem.2018.300061.
58. Cardinaels EP, Mingels AM, Jacobs LH, i wsp. A comprehensive review of upper reference limits reported for (high-)sensitivity cardiac troponin assays: the challenges that lie ahead. *Clin Chem Lab Med*. 2012; 50(5): 791-806. doi: 10.1515/cclm-2011-0895.
59. Apple FS, Sandoval Y, Jaffe AS, Ordonez-Llanos J; IFCC Task Force on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers. Cardiac Troponin Assays: Guide to Understanding Analytical Characteristics and Their Impact on Clinical Care. *Clin Chem*. 2017; 63(1): 73-81. doi: 10.1373/clinchem.2016.255109.
60. Rafiqi K, Hoeks CB, Løfgren B, Mortensen MB, Bruun JM. Diagnostic Impact of Hs-CRP and IL-6 for Acute Coronary Syndrome in Patients Admitted to the ED with Chest Pain: Added Value to the HEART Score? *Open Access Emerg Med*. 2023; 15: 333-342. doi: 10.2147/OAEM.S425319.
61. Wraga M, Figiel Ł, Kasprzak JD. Biochemiczne markery sercowe – perspektywy na przyszłość. *Kardiologia po Dyplomie* 2010; 9(10): 55-73.
62. García-Salas JM, Tello-Montoliu A, Manzano-Fernández S, i wsp. Interleukin-6 as a predictor of cardiovascular events in troponin-negative non-ST elevation acute coronary syndrome patients. *Int J Clin Pract*. 2014; 68(3): 294-303. doi: 10.1111/ijcp.12245.
63. Rodríguez Candelario II, Perez-Aybar AE, Roman-Ramos JA. MINOCA: A Working Diagnosis. *Cureus*. 2023; 15(11): e49695. doi: 10.7759/cureus.49695.
64. Barnett O, Halkevych M, Labinska O, Lutsiv N, Kyryak Y. The role of NT-PROBNP and ST2 biomarkers in patients with acute coronary syndrome. *Wiad Lek*. 2022; 75(1): 34-38.
65. Tuxunguli T, Aierken A, Xie X, Dai CF, Yang YN, Li XM, Ma YT. Association study of plasma NT-proBNP levels and severity of acute coronary syndrome. *Genet Mol Res*. 2014; 13(3): 5754-5757. doi: 10.4238/2014.July.29.2.
66. Kim CH, Lee SH, Kim HK, i wsp. Prognostic Implications of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Patients With Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circ J*. 2024; 88(8): 1237-1245. doi: 10.1253/circj.CJ-24-0129.
67. Nishimura H, Ishii J, Takahashi H, i wsp. Prognostic value of combining cardiac myosin-binding protein C and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients without acute coronary syndrome treated at medical cardiac intensive care units. *Heart Vessels*. 2024 Dec 4. doi: 10.1007/s00380-024-02492-5.

68. Alehagen U, Dahlström U, Rehfeld JF, Goetze JP. Prognostic assessment of elderly patients with symptoms of heart failure by combining high-sensitivity troponin T and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide measurements. *Clin Chem*. 2010; 56(11): 1718-1724. doi: 10.1373/clinchem.2009.141341.
69. Ibrahim N, Januzzi JL. The potential role of natriuretic peptides and other biomarkers in heart failure diagnosis, prognosis and management. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2015; 13(9): 1017-1030. doi: 10.1586/14779072.2015.1071664.
70. Bi S, Wang C, Jin Y, Lv Z, Xing X, Lu Q. Correlation between serum exosome derived miR-208a and acute coronary syndrome. *Int J Clin Exp Med*. 2015; 8(3): 4275-4280.
71. Chen W, Xu J, Wu Y, i wsp. The potential role and mechanism of circRNA/miRNA axis in cholesterol synthesis. *Int J Biol Sci*. 2023; 19(9): 2879-2896. doi: 10.7150/ijbs.84994.
72. Gaber MA, Omar OHM, El-Deek SEM, Hassan AKM, Mahmoud MS, Meki AMA. Copeptin, miRNA-208, and miRNA-499 as New Biomarkers for Early Detection of Acute Coronary Syndrome. *Appl Biochem Biotechnol*. 2022; 194(3): 1193-1205. doi: 10.1007/s12010-021-03695-6.
73. Surendran A, Atefi N, Zhang H, Aliani M, Ravandi A. Defining Acute Coronary Syndrome through Metabolomics. *Metabolites*. 2021; 11(10): 685. doi: 10.3390/metabo11100685.
74. Pruc M, Kubica J, Banach M, i wsp. P Diagnostic and prognostic performance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in acute coronary syndromes: A meta-analysis of 90 studies including 45 990 patients. *Kardiol Pol*. 2024; 82(3): 276-284. doi: 10.33963/v.phj.99554.
75. Pruc M, Peacock FW, Rafique Z, i wsp. The Prognostic Role of Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Acute Coronary Syndromes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2023; 12(21): 6903. doi: 10.3390/jcm12216903.
76. Pruc M, Kubica J, Szarpak L, Świeczkowski D, Niezgoda P. New platelet-derived ratios in acute coronary syndromes: a retrospective, single-center investigation. *Disaster Emerg Med J* 2025;
77. Pruc M, Kubica J, Banach M, i wsp. Prognostic value of the monocyte-to-high-density lipoprotein-cholesterol ratio in acute coronary syndrome patients: A systematic review and meta-analysis. *Kardiol Pol*. 2025; 83(1): 52-61. doi: 10.33963/v.phj.102773.
78. Pruc M, Swieczkowski D, Cander B, i wsp. Diagnostic and Prognostic Value of Cystatin C in Acute Coronary Syndrome: An Up-to-date Meta-Analysis. *Cardiol J*. 2025

79. Pruc M, Gaca Z, Swieczkowski D, Kubica J, Galwankar S, Salak A, Szarpak L. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Diagnostic Value of Galectin-3 in Acute Coronary Syndrome. *J Clin Med*. 2024; 13(15): 4504. doi: 10.3390/jcm13154504.
80. Pruc M, Jannasz I, Swieczkowski D, i wsp. Diagnostic value of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor in patients with acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Cardiol J*. 2024; 31(4): 564-572. doi: 10.5603/cj.96228.
81. Szarpak L, Pruc M, Swieczkowski D, i wsp. Diagnostic and prognostic value of endocan in acute coronary syndromes: A meta-analysis comparing STEMI, NSTEMI, and control groups. *TRC Journal of Medicine* 2024; 2: 33–41. doi: 10.55280/trcjm.2024.2.1.0004
82. Stang, A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol*. 2010; 25(9): 603-605. doi: 10.1007/s10654-010-9491-z.
83. Del Turco S, Bastiani L, Minichilli F, i wsp. Interaction of Uric Acid and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio for Cardiometabolic Risk Stratification and Prognosis in Coronary Artery Disease Patients. *Antioxidants (Basel)*. 2022; 11(11): 2163. doi: 10.3390/antiox11112163.
84. Fialkow L, Wang Y, Downey GP. Reactive oxygen and nitrogen species as signaling molecules regulating neutrophil function. *Free Radic Biol Med*. 2007; 42(2): 153-164. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2006.09.030.
85. Natorska J, Ząbczyk M, Undas A. Neutrophil extracellular traps (NETs) in cardiovascular diseases: From molecular mechanisms to therapeutic interventions. *Kardiol Pol*. 2023; 81(12): 1205-1216. doi: 10.33963/v.kp.98520.
86. Papayannopoulos V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease. *Nat Rev Immunol*. 2018; 18(2): 134-147. doi: 10.1038/nri.2017.105.
87. Bilandzić N, Zurić M, Lojkić M, Simić B, Milić D, Barac I. Cortisol and immune measures in boars exposed to three-day administration of exogenous adrenocorticotrophic hormone. *Vet Res Commun*. 2006; 30(4): 433-444. doi: 10.1007/s11259-006-3315-3.
88. Madetko N, Migda B, Alster P, Turski P, Koziorowski D, Friedman A. Platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio may reflect differences in PD and MSA-P neuroinflammation patterns. *Neurol Neurochir Pol*. 2022; 56(2): 148-155. doi: 10.5603/PJNNS.a2022.0014.
89. Kumar S, Dikshit M. Nitric Oxide: Regulation and Function in Neutrophil Immune Responses. *Antioxid Redox Signal*. 2024; 40(16-18): 998-1024. doi: 10.1089/ars.2022.0220.

90. Tahto E, Jadric R, Pojskic L, Kicic E. Neutrophil-to-lymphocyte Ratio and Its Relation with Markers of Inflammation and Myocardial Necrosis in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Med Arch*. 2017; 71(5): 312-315. doi: 10.5455/medarh.2017.71.312-315.
91. de Liyis BG, Ciaves AF, Intizam MH, Jusuf PJ, Artha IMJR. Hematological biomarkers of troponin, neutrophil-to-lymphocyte ratio, and monocyte-to-lymphocyte ratio serve as effective predictive indicators of high-risk mortality in acute coronary syndrome. *Biomedicine (Taipei)*. 2023; 13(4): 32-43. doi: 10.37796/2211-8039.1425.
92. Altun B, Turkon H, Tasolar H, i wsp. The relationship between high-sensitive troponin T, neutrophil lymphocyte ratio and SYNTAX Score. *Scand J Clin Lab Invest*. 2014; 74(2): 108-115. doi: 10.3109/00365513.2013.860619.
93. García-Escobar A, Vera-Vera S, Tébar-Márquez D, i wsp. Neutrophil-to-lymphocyte ratio an inflammatory biomarker, and prognostic marker in heart failure, cardiovascular disease and chronic inflammatory diseases: New insights for a potential predictor of anti-cytokine therapy responsiveness. *Microvasc Res*. 2023; 150: 104598. doi: 10.1016/j.mvr.2023.104598.
94. Li S, Chen H, Zhou L, Cui H, Liang S, Li H. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts coronary artery lesion severity and long-term cardiovascular mortality in patients with unstable angina pectoris. *Acta Cardiol*. 2022; 77(8): 708-715. doi: 10.1080/00015385.2021.1963564.
95. Shamsanaei F, Abbaszadeh S, Behrooj S, Rahimi Petrudi N, Ramezani B. The value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting severity of coronary involvement and long-term outcome of percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Egypt Heart J*. 2024; 76(1): 39. doi: 10.1186/s43044-024-00469-3.
96. Dong CH, Wang ZM, Chen SY. Neutrophil to lymphocyte ratio predict mortality and major adverse cardiac events in acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Clin Biochem*. 2018; 52: 131-136. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2017.11.008.
97. Kurniawan RB, Siahaan PP, Saputra PB, i wsp. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic biomarker in patients with peripheral artery disease: A systematic review and meta-analysis. *Vasc Med*. 2024; 29(6): 687-699. doi: 10.1177/1358863X241281699.
98. Xu Y, Fang H, Qiu Z, Cheng X. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in aortic disease: a meta-analysis of observational studies. *J Cardiothorac Surg*. 2020; 15(1): 215. doi: 10.1186/s13019-020-01263-3.

99. Kuźniar-Placek J, Pacyna M, Jaroszyński A. Znaczenie wskaźnika neutrofilowo-limfocytowego w chorobach układu sercowo-naczyniowego. *Folia Cardiologica* 2016; 11, 6: 525–528.
100. Zhang X, Wei R, Wang X, i wsp. The neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with all-cause and cardiovascular mortality among individuals with hypertension. *Cardiovasc Diabetol.* 2024; 23(1): 117. doi: 10.1186/s12933-024-02191-5.
101. Sarejloo S, Shahri MM, Azami P, i wsp. Neutrophil to Lymphocyte Ratio as a Biomarker for Predicting the Coronary Artery Abnormality in Kawasaki Disease: A Meta-Analysis. *Dis Markers.* 2022; 2022: 6421543. doi: 10.1155/2022/6421543.
102. Wu G, Yue P, Ma F, Zhang Y, Zheng X, Li Y. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a biomarker for predicting the intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *Medicine (Baltimore).* 2020; 99(6): e18535. doi: 10.1097/MD.00000000000018535.
103. Afari ME, Bhat T. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and cardiovascular diseases: an update. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2016; 14(5): 573-577. doi: 10.1586/14779072.2016.1154788.
104. Yu B, Wei J, Zhao J, i wsp. The neutrophil-to-lymphocyte ratio is a potential biomarker for the occurrence of atrial fibrillation in patients with obstructive sleep apnea: A BIOMARKER OF AF IN OSA PATIENTS. *Sleep Med.* 2023; 110: 259-267. doi: 10.1016/j.sleep.2023.08.004.
105. Li W, Liu Q, Tang Y. Platelet to lymphocyte ratio in the prediction of adverse outcomes after acute coronary syndrome: A meta-analysis. *Sci Rep.* 2017; 7: 40426. doi: 10.1038/srep40426.
106. Li H, Zhou Y, Ma Y, Han S, Zhou L. The prognostic value of the platelet-to-lymphocyte ratio in acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Kardiol Pol.* 2017; 75(7): 666-673. doi: 10.5603/KP.a2017.0068.
107. Dong G, Huang A, Liu L. Platelet-to-lymphocyte ratio and prognosis in STEMI: A meta-analysis. *Eur J Clin Invest.* 2021; 51(3): e13386. doi: 10.1111/eci.13386.
108. Kottke-Marchant K. Importance of platelets and platelet response in acute coronary syndromes. *Cleve Clin J Med.* 2009; 76 Suppl 1: S2-7. doi: 10.3949/ccjm.76.s1.01.
109. Chemaly ER, Troncone L, Lebeche D. SERCA control of cell death and survival. *Cell Calcium.* 2018; 69: 46-61. doi: 10.1016/j.ceca.2017.07.001.
110. Göschl L, Scheinecker C, Bonelli M. Treg cells in autoimmunity: from identification to Treg-based therapies. *Semin Immunopathol.* 2019; 41(3): 301-314. doi: 10.1007/s00281-019-00741-8.

111. Rubtsov YP, Rasmussen JP, Chi EY, i wsp. Regulatory T cell-derived interleukin-10 limits inflammation at environmental interfaces. *Immunity*. 2008; 28(4): 546-558. doi: 10.1016/j.immuni.2008.02.017.
112. Li Z, Liang X, Chen X, i wsp. The role of thymus- and extrathymus-derived regulatory T cells in maternal-fetal tolerance. *Front Immunol*. 2023; 14: 1109352. doi: 10.3389/fimmu.2023.1109352.
113. Alshoubaki YK, Nayer B, Lu YZ, i wsp. Tregs delivered post-myocardial infarction adopt an injury-specific phenotype promoting cardiac repair via macrophages in mice. *Nat Commun*. 2024; 15(1): 6480. doi: 10.1038/s41467-024-50806-y.
114. Kurtul A, Murat SN, Yarlioglues M, i wsp. Association of platelet-to-lymphocyte ratio with severity and complexity of coronary artery disease in patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2014; 114(7): 972-978. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.07.005.
115. Oylumlu M, Yıldız A, Oylumlu M, i wsp. Platelet-to-lymphocyte ratio is a predictor of in-hospital mortality patients with acute coronary syndrome. *Anatol J Cardiol*. 2015; 15(4): 277-283. doi: 10.5152/akd.2014.5366.
116. Kazem N, Hofer F, Koller L, i wsp. The age-specific prognostic impact of the platelet-to-lymphocyte ratio on long-term outcome after acute coronary syndrome. *Eur Heart J Open*. 2021; 2(1): oeab031. doi: 10.1093/ehjopen/oeab031.
117. Tuttle HA, Davis-Gorman G, Goldman S, Copeland JG, McDonagh PF. Platelet-neutrophil conjugate formation is increased in diabetic women with cardiovascular disease. *Cardiovasc. Cardiovasc Diabetol*. 2003; 2: 12. doi: 10.1186/1475-2840-2-12.
118. Lach D, Cichon N, Dziedzic A, Bijak M, Saluk J. [Inflammatory processes in the pathogenesis of acute coronary syndromes]. *Pol Merkur Lekarski*. 2017; 42(251): 183-186.
119. Shao C, Wang J, Tian J, Tang YD. Coronary Artery Disease: From Mechanism to Clinical Practice. *Adv Exp Med Biol*. 2020; 1177: 1-36. doi: 10.1007/978-981-15-2517-9_1.
120. Rajakumar HK, Coimbatore Sathyabal V, Vasanthan M, Dasarathan R. The predictive role of Systemic Inflammation Response Index (SIRI), Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR), and Platelet-Lymphocyte Ratio (PLR) in the prognosis of acute coronary syndrome in a tertiary care hospital. *Heliyon*. 2024; 10(20): e39029. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e39029.
121. Yang Y, He X, Tan S, i wsp. The association between immunoinflammatory biomarkers NLR, PLR, LMR and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Med*. 2025; 25(1): 39. doi: 10.1007/s10238-024-01539-1.
122. Liu J, Ao W, Zhou J, Luo P, Wang Q, Xiang D. The correlation between PLR-NLR and prognosis in acute myocardial infarction. *Am J Transl Res*. 2021; 13(5): 4892-4899.

123. Luo H, He L, Zhang G, i wsp. Normal Reference Intervals of Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio, Platelet-To-Lymphocyte Ratio, Lymphocyte-To-Monocyte Ratio, and Systemic Immune Inflammation Index in Healthy Adults: a Large Multi-Center Study from Western China. *Clin Lab*. 2019; 65(3). doi: 10.7754/Clin.Lab.2018.180715.
124. Wu CC, Wu CH, Lee CH, Chen TY, Cheng CI. Prognostic Value of Neutrophil, Monocyte, Lymphocyte, and Platelet/High-Density Lipoprotein Ratios in Ischemic Heart Disease: An NHANES Analysis. *Medicina (Kaunas)*. 2024; 60(12): 2084. doi: 10.3390/medicina60122084.
125. Sun M, Zhao D, Zhang Y, i wsp. Prognostic Utility of Monocyte to High-Density Lipoprotein Ratio in Patients With Acute Coronary Syndrome: A Meta-Analysis. *Am J Med Sci*. 2020; 359(5): 281-286. doi: 10.1016/j.amjms.2020.01.018.
126. Gembillo G, Siligato R, Cernaro V, i wsp. Monocyte to HDL ratio: a novel marker of resistant hypertension in CKD patients. *Int Urol Nephrol*. 2022; 54(2): 395-403. doi: 10.1007/s11255-021-02904-9.
127. Jiang M, Yang J, Zou H, Li M, Sun W, Kong X. Monocyte-to-high-density lipoprotein-cholesterol ratio (MHR) and the risk of all-cause and cardiovascular mortality: a nationwide cohort study in the United States. *Lipids Health Dis*. 2022; 21(1): 30. doi: 10.1186/s12944-022-01638-6.
128. Nam KW, Kwon HM, Jeong HY, Park JH, Min K. Monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio is associated with cerebral small vessel diseases. *BMC Neurol*. 2024; 24(1): 18. doi: 10.1186/s12883-023-03524-9.
129. Cetin MS, Ozcan Cetin EH, Kalender E, Aydin S, Topaloglu S, Kisacik HL, Temizhan A. Monocyte to HDL Cholesterol Ratio Predicts Coronary Artery Disease Severity and Future Major Cardiovascular Adverse Events in Acute Coronary Syndrome. *Heart Lung Circ*. 2016; 25(11): 1077-1086. doi: 10.1016/j.hlc.2016.02.023.
130. Zhang M, Wu S, Xu S, Chen S. Impact of monocyte to high-density lipoprotein ratio on the identification of prevalent coronary heart disease: insights from a general population. *Postgrad Med*. 2021; 133(7): 822-829. doi: 10.1080/00325481.2021.1957265.
131. Lu LJ, Qu C, Long MZ, Guo SY. Relationship between ratio of monocyte to high density lipoprotein cholesterol and Gensini score in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Chinese Heart J*. 2022; 34(5): 510-515. doi: 10.12125/j.chj.202110026.

132. Kadihasanoglu M, Karabay E, Yucetas U, Erkan E, Ozbek E. Relation between Monocyte to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio and Presence and Severity of Erectile Dysfunction. *Aktuelle Urol.* 2018; 49(3): 256-261. doi: 10.1055/s-0042-123163.
133. Trigunaite A, Dimo J, Jørgensen TN. Suppressive effects of androgens on the immune system. *Cell Immunol.* 2015; 294(2): 87-94. doi: 10.1016/j.cellimm.2015.02.004.
134. Chen Y, Zhang F, Sun J, Zhang L. Identifying the natural products in the treatment of atherosclerosis by increasing HDL-C level based on bioinformatics analysis, molecular docking, and in vitro experiment. *J Transl Med.* 2023; 21(1): 920. doi: 10.1186/s12967-023-04755-7.
135. Kassı E, Spilioti E, Nasiri-Ansari N, i wsp. Vascular Inflammation and Atherosclerosis: The Role of Estrogen Receptors. *Curr Med Chem.* 2015; 22(22): 2651-2665. doi: 10.2174/0929867322666150608093607.
136. Du GL, Liu F, Liu H, Meng Q, Tang R, Li XM, Yang YN, Gao XM. Monocyte-to-High Density Lipoprotein Cholesterol Ratio Positively Predicts Coronary Artery Disease and Multi-Vessel Lesions in Acute Coronary Syndrome. *Int J Gen Med.* 2023; 16: 3857-3868. doi: 10.2147/IJGM.S419579.
137. Wu TT, Zheng YY, Chen Y, Yu ZX, Ma YT, Xie X. Monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio as long-term prognostic marker in patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Lipids Health Dis.* 2019; 18(1): 180. doi: 10.1186/s12944-019-1116-2.
138. Shlipak MG, Inker LA, Coresh J. Serum Cystatin C for Estimation of GFR. *JAMA.* 2022; 328(9): 883-884. doi: 10.1001/jama.2022.12407.
139. Ferguson TW, Komenda P, Tangri N. Cystatin C as a biomarker for estimating glomerular filtration rate. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2015; 24(3): 295-300. doi: 10.1097/MNH.000000000000115.
140. Lees JS, Fabian J, Shlipak MG. Cystatin C should be routinely available for estimating kidney function. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2024; 33(3): 337-343. doi: 10.1097/MNH.0000000000000980.
141. Xu X, Nie S, Xu H, i wsp. Detecting Neonatal AKI by Serum Cystatin C. *J Am Soc Nephrol.* 2023; 34(7): 1253-1263. doi: 10.1681/ASN.0000000000000125.
142. Hu Y, Liu H, Du L, Wan J, Li X. Serum Cystatin C Predicts AKI and the Prognosis of Patients in Coronary Care Unit: a Prospective, Observational Study. *Kidney Blood Press Res.* 2017; 42(6): 961-973. doi: 10.1159/000485341.

143. Jung E, Ro YS, Ryu HH, Kong SY, Shin SD, Hwang SO. Cystatin C and mortality risk in the general population: systematic review and dose response meta-analysis. *Biomarkers*. 2022; 27(3): 222-229. doi: 10.1080/1354750X.2021.1989489.
144. Alshannag F, Zaki RMM, Hemida E, ElBakry MMM, Noureldeen AFH. Endostatin and Cystatin C as Potential Biomarkers for Early Prediction of Preeclampsia. *ACS Omega*. 2023; 8(45): 42776-42786. doi: 10.1021/acsomega.3c05586.
145. Leto G, Crescimanno M, Flandina C. On the role of cystatin C in cancer progression. *Life Sci*. 2018; 202: 152-160. doi: 10.1016/j.lfs.2018.04.013.
146. Ding L, Liu Z, Wang J. Role of cystatin C in urogenital malignancy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13: 1082871. doi: 10.3389/fendo.2022.1082871.
147. Zhang Y, Sun L. Cystatin C in Cerebrovascular Disorders. *Curr Neurovasc Res*. 2017; 14(4): 406-414. doi: 10.2174/1567202614666171116102504.
148. Huerta A, López B, Ravassa S, i wsp. Association of cystatin C with heart failure with preserved ejection fraction in elderly hypertensive patients: potential role of altered collagen metabolism. *J Hypertens*. 2016; 34(1): 130-138. doi: 10.1097/HJH.0000000000000757.
149. Chen J, Shen J, Pan Y, i wsp. Association of serum cystatin C level with coronary atherosclerotic plaque burden: a comprehensive analysis of observational studies and genetic study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2023; 23(1): 499. doi:10.1186/s12872-023-03506-2
150. Xu Y, Lindemann P, Vega-Ramos J, Zhang JG, Villadangos JA. Developmental regulation of synthesis and dimerization of the amyloidogenic protease inhibitor cystatin C in the hematopoietic system. *J Biol Chem*. 2014; 289(14): 9730-9740. doi: 10.1074/jbc.M113.538041.
151. Sawada S. Cystatin C as a Promising Biomarker of Atherosclerotic Plaque. *J Atheroscler Thromb*. 2021; 28(5): 474-476. doi: 10.5551/jat.ED140.
152. Zi M, Xu Y. Involvement of cystatin C in immunity and apoptosis. *Immunol Lett*. 2018; 196: 80-90. doi:10.1016/j.imlet.2018.01.006
153. Dekker M, Waissi F, van Bennekom J, i wsp. Extracellular Vesicle cystatin c is associated with unstable angina in troponin negative patients with acute chest pain. *PLoS One*. 2020; 15(8): e0237036. doi: 10.1371/journal.pone.0237036.
154. Ma J, Bian S, Gao M. Prediction of Outcomes Through Cystatin C and cTnI in Elderly Type 2 Myocardial Infarction Patients. *Clin Interv Aging*. 2023; 18: 1415-1422. doi: 10.2147/CIA.S416372.

155. Sun Y, Lu Q, Cheng B, Tao X. Prognostic value of cystatin C in patients with acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest.* 2021; 51(3): e13440. doi: 10.1111/eci.13440.
156. Sciacchitano S, Lavra L, Morgante A, i wsp. Galectin-3: One Molecule for an Alphabet of Diseases, from A to Z. *Int J Mol Sci.* 2018; 19(2): 379. doi: 10.3390/ijms19020379.
157. Blanda V, Bracale UM, Di Taranto MD, Fortunato G. Galectin-3 in Cardiovascular Diseases. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(23): 9232. doi: 10.3390/ijms21239232.
158. Sygitowicz G, Maciejak-Jastrzębska A, Sitkiewicz D. The Diagnostic and Therapeutic Potential of Galectin-3 in Cardiovascular Diseases. *Biomolecules.* 2021; 12(1): 46. doi: 10.3390/biom12010046.
159. Święcki P, Knapp M, Lusowska A. Rola galektyny 3 jako markera diagnostycznego i prognostycznego w kardiologii. *Folia Cardiologica,* 2018; 13: 29-34. Doi: 10.5603/FC.2018.0005.
160. Pokrywka M, Lityńska A. Budowa i funkcje biologiczne Galektyny-3. Część II. *Postępy Biologii Komórki* 2010; 37(4): 685-697.
161. Zhao Z, Xu X, Cheng H, i wsp. Galectin-3 N-terminal tail prolines modulate cell activity and glycan-mediated oligomerization/phase separation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021; 118(19): e2021074118. doi: 10.1073/pnas.2021074118.
162. Wu Q, Sun S, Wei L, i wsp. Twist1 regulates macrophage plasticity to promote renal fibrosis through galectin-3. *Cell Mol Life Sci.* 2022; 79(3): 137. doi: 10.1007/s00018-022-04137-0.
163. van Vark LC, Lesman-Leegte I, Baart SJ, i wsp. Prognostic Value of Serial Galectin-3 Measurements in Patients With Acute Heart Failure. *J Am Heart Assoc.* 2017; 6(12): e003700. doi: 10.1161/JAHA.116.003700.
164. Li X, Tang X, Lu J, Yuan S. Therapeutic inhibition of galectin-3 improves cardiomyocyte apoptosis and survival during heart failure. *Mol Med Rep.* 2018; 17(3): 4106-4112. doi: 10.3892/mmr.2017.8323.
165. Procyk G, Czapla A, Jałocha K, Tymińska A, Grabowski M, Gąsecka A. The role of galectin-3 in atrial fibrillation. *J Mol Med (Berl).* 2023; 101(12): 1481-1492. doi: 10.1007/s00109-023-02378-5.
166. Erdogan O, Karaayvaz E, Erdogan T, i wsp. A new biomarker that predicts ventricular arrhythmia in patients with ischemic dilated cardiomyopathy: Galectin-3. *Rev Port Cardiol (Engl Ed).* 2021; 40(11): 829-835. doi: 10.1016/j.repce.2021.10.019.

167. Gürgöze MT, van Vark LC, Baart SJ, i wsp. Multimarker Analysis of Serially Measured GDF-15, NT-proBNP, ST2, GAL-3, cTnI, Creatinine, and Prognosis in Acute Heart Failure. *Circ Heart Fail.* 2023; 16(1): e009526. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.122.009526.
168. MacKinnon AC, Liu X, Hadoke PW, Miller MR, Newby DE, Sethi T. Inhibition of galectin-3 reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Glycobiology.* 2013; 23(6): 654-663. doi: 10.1093/glycob/cwt006.
169. Eugen-Olsen J, Giamarellos-Bourboulis EJ. suPAR: The unspecific marker for disease presence, severity and prognosis. *Int J Antimicrob Agents.* 2015; 46 Suppl 1: S33-4. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2015.10.011.
170. Rasmussen LJH, Petersen JEV, Eugen-Olsen J. Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor (suPAR) as a Biomarker of Systemic Chronic Inflammation. *Front Immunol.* 2021; 12: 780641. doi: 10.3389/fimmu.2021.780641.
171. Hodges GW, Bang CN, Wachtell K, Eugen-Olsen J, Jeppesen JL. suPAR: A New Biomarker for Cardiovascular Disease? *Can J Cardiol.* 2015; 31(10): 1293-302. doi: 10.1016/j.cjca.2015.03.023.
172. Vasbinder A, Padalia K, Pizzo I, i wsp. SuPAR, biomarkers of inflammation, and severe outcomes in patients hospitalized for COVID-19: The International Study of Inflammation in COVID-19. *J Med Virol.* 2024; 96(1): e29389. doi:10.1002/jmv.29389
173. Mondino A, Blasi F. uPA and uPAR in fibrinolysis, immunity and pathology. *Trends Immunol.* 2004; 25(8): 450-455. doi: 10.1016/j.it.2004.06.004.
174. Montecillo J, Pirker T, Pemberton C, Chew-Harris J. suPAR in cardiovascular disease. *Adv Clin Chem.* 2024; 121: 89-131. doi: 10.1016/bs.acc.2024.04.005.
175. Idell S. Coagulation, fibrinolysis, and fibrin deposition in acute lung injury. *Crit Care Med.* 2003; 31(4 Suppl): S213-220. doi: 10.1097/01.CCM.0000057846.21303.AB.
176. Scotti F, Milani P, Setaccioli M, i wsp. Increased soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) levels in neovascular age-related macular degeneration: a role for inflammation in the pathogenesis of the disease? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2019; 257(5): 899-903. doi: 10.1007/s00417-018-04230-w.
177. Hamada M, Varkoly KS, Riyadh O, i wsp. Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor (uPAR) in Inflammation and Disease: A Unique Inflammatory Pathway Activator. *Biomedicines.* 2024; 12(6): 1167. doi: 10.3390/biomedicines12061167.

178. Wei C, Datta PK, Siegerist F, I wsp. SuPAR mediates viral response proteinuria by rapidly changing podocyte function. *Nat Commun.* 2023; 14(1): 4414. doi: 10.1038/s41467-023-40165-5.
179. Dholariya S, Parchwani DN, Singh R, Radadiya M, Katoch CDS. Utility of P-SEP, sTREM-1 and suPAR as Novel Sepsis Biomarkers in SARS-CoV-2 Infection. *Indian J Clin Biochem.* 2022; 37(2): 131-138. doi: 10.1007/s12291-021-01008-6.
180. Aronen A, Aittoniemi J, Huttunen R, i wsp. Plasma suPAR may help to distinguish between chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Scand J Gastroenterol.* 2021; 56(1): 81-85. doi: 10.1080/00365521.2020.1849383.
181. Paraskevas T, Mulita F, Michailides C, i wsp. The role of soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) in patients with cancer: a review of the current literature. *Med Glas (Zenica).* 2022; 19(2). doi: 10.17392/1456-22.
182. Qin Y, Qiao Y, Wang D, Yan G, Tang C, Ma G. The Predictive Value of Soluble Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor in Contrast-Induced Acute Kidney Injury in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Int J Gen Med.* 2021; 14: 6497-6504. doi: 10.2147/IJGM.S339075.
183. Lyngbæk S, Marott JL, Møller DV, i wsp. Usefulness of soluble urokinase plasminogen activator receptor to predict repeat myocardial infarction and mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous intervention. *Am J Cardiol.* 2012; 110(12): 1756-1763. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.08.008.
184. Roehm B, McAdams M, Gordon J, i wsp. Association of suPAR, ST2, and galectin-3 with eGFR decline and mortality in patients with advanced heart failure with reduced ejection fraction. *J Investig Med.* 2024; 72(7): 640-651. doi: 10.1177/10815589241249991.
185. Kruger R, Rasmussen LM, Argraves WS, i wsp. Extracellular matrix biomarker, fibulin-1, is closely related to NT-proBNP and soluble urokinase plasminogen activator receptor in patients with aortic valve stenosis (the SEAS study). *PLoS One.* 2014; 9(7): e101522. doi: 10.1371/journal.pone.0101522.
186. Westin O, Rasmussen LJH, Andersen O, Buch E, Olsen JE, Friberg J. Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor (suPAR) as a Predictor of Incident Atrial Fibrillation. *J Atr Fibrillation.* 2018; 10(6): 1801. doi: 10.4022/jafib.1801.
187. Mirna M, Wernly B, Paar V, i wsp. Multi-biomarker analysis in patients after transcatheter aortic valve implantation (TAVI). *Biomarkers.* 2018; 23(8): 773-780. doi: 10.1080/1354750X.2018.1499127.

188. Li Y, Ding Y, Zhao Y, Gui Y, Shen Y, Xiang Q. Prognostic value of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor in coronary artery disease: A meta-analysis. *Eur J Clin Invest.* 2022; 52(12): e13867. doi: 10.1111/eci.13867.
189. Diederichsen MZ, Diederichsen SZ, Mickley H, i wsp. Prognostic value of suPAR and hs-CRP on cardiovascular disease. *Atherosclerosis.* 2018; 271: 245-251. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.01.029.
190. Chen J, Jiang L, Yu XH, i wsp. Endocan: A Key Player of Cardiovascular Disease. *Front Cardiovasc Med.* 2022; 8: 798699. doi: 10.3389/fcvm.2021.798699.
191. Ottino P, Finley J, Rojo E, Ottlecz A, Lambrou GN, Bazan HE, Bazan NG. Hypoxia activates matrix metalloproteinase expression and the VEGF system in monkey choroid-retinal endothelial cells: Involvement of cytosolic phospholipase A2 activity. *Mol Vis.* 2004; 10: 341-350.
192. Bastola S, Pavlyukov MS, Sharma N, i wsp. Endothelial-secreted Endocan activates PDGFRA and regulates vascularity and spatial phenotype in glioblastoma. *Nat Commun.* 2025; 16(1): 471. doi: 10.1038/s41467-024-55487-1.
193. Yilmaz MI, Siriopol D, Saglam M, i wsp. Plasma endocan levels associate with inflammation, vascular abnormalities, cardiovascular events, and survival in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2014; 86(6): 1213-1220. doi: 10.1038/ki.2014.227.
194. Balta S, Mikhailidis DP, Demirkol S, i wsp. Endocan: A novel marker of endothelial dysfunction in patients with acute coronary syndrome? *Atherosclerosis* 2015; 243(1): 339-343. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.09.030.
195. Liu S, Bai T, Feng J. Endocan, a novel glycoprotein with multiple biological activities, may play important roles in neurological diseases. *Front Aging Neurosci.* 2024; 16: 1438367. doi: 10.3389/fnagi.2024.1438367.
196. Scuruchi M, Aliquò F, Avenoso A, i wsp. Endocan Knockdown Down-Regulates the Expression of Angiogenesis-Associated Genes in Il-1ss Activated Chondrocytes. *Biomolecules.* 2023; 13(5): 851. doi: 10.3390/biom13050851.
197. Jiang M, Wu W, Xia Y, Wang X, Liang J. Platelet-derived extracellular vesicles promote endothelial dysfunction in sepsis by enhancing neutrophil extracellular traps. *BMC Immunol.* 2023; 24(1): 22. doi: 10.1186/s12865-023-00560-5.
198. Zhou Y, Yuan J, Qi C, Shao X, Mou S, Ni Z. Calcium dobesilate may alleviate diabetes-induced endothelial dysfunction and inflammation. *Mol Med Rep.* 2017; 16(6): 8635-8642. doi: 10.3892/mmr.2017.7740.

199. Wang X, Li Y, Zhang T, Wang J. Endocan as a predictor of recurrent myocardial ischemia in patients with acute coronary syndrome. *Journal of Cardio Transl Res.* 2021; 14(3): 456-463.
200. Zhang S, Zuo L, Zhou Q, i wsp. Expression and distribution of endocan in human tissues. *Biotech Histochem.* 2012; 87(3): 172-178. doi: 10.3109/10520295.2011.577754.
201. Manning BD, Toker A. AKT/PKB Signaling: Navigating the Network. *Cell.* 2017; 169(3): 381-405. doi: 10.1016/j.cell.2017.04.001.
202. Suresh K, Carino K, Johnston L, i wsp. A nonapoptotic endothelial barrier-protective role for caspase-3. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2019; 316(6): L1118-L1126. doi: 10.1152/ajplung.00487.2018.
203. Undas A. Znaczenie apoptozy w patogenezie ostrych zespołów wieńcowych. *Kardiologia Polska.* 2007; 65(8): 890-892. doi: 10.33963/v.kp.80814
204. Balta I, Balta S, Demirkol S, i wsp. Elevated serum levels of endocan in patients with psoriasis vulgaris: correlations with cardiovascular risk and activity of disease. *Br J Dermatol.* 2013; 169(5):1066-1070. doi: 10.1111/bjd.12525.
205. Kundi H, Balun A, Cicekcioglu H, i wsp. Admission Endocan Level may be a Useful Predictor for In-Hospital Mortality and Coronary Severity Index in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Angiology.* 2017; 68(1): 46-51. doi: 10.1177/0003319716646932.
206. Lee HG, Choi HY, Bae JS. Endocan as a potential diagnostic or prognostic biomarker for chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2014; 86(6): 1079-1081. doi: 10.1038/ki.2014.292.
207. Balta I, Balta S, Koryurek OM, i wsp. Serum endocan levels as a marker of disease activity in patients with Behcet disease. *J Am Acad Dermatol.* 2014; 70(2): 291-296. doi: 10.1016/j.jaad.2013.09.013.
208. Fernández-Sarmiento J, Molina CF, Salazar-Pelaez LM, i wsp. Biomarkers of Glycocalyx Injury and Endothelial Activation are Associated with Clinical Outcomes in Patients with Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Intensive Care Med.* 2023; 38(1): 95-105. doi: 10.1177/08850666221109186.
209. Khalaji A, Behnouth AH, Mohtasham Kia Y, Alehossein P, Bahiraie P. High circulating endocan in chronic kidney disease? A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2023; 18(8): e0289710. doi: 10.1371/journal.pone.0289710.