



Hipertansif Hastalarda Aortik Skleroz Gelişimini Öngörmede Yeni Bir Parametre: Sistemik Enflamasyonun Agregat İndeksi

A New Parameter to Predict the Development of Aortic Sclerosis in Hypertensive Patients: The Aggregate Index of Systemic Inflammation

İD Ahmet Özderya¹, İD Yahya Dağcan Bıçakçı², İD Murat Gökhan Yerlikaya², İD Muhammet Raşit Sayın²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Trabzon Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Trabzon, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ahi Evren Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Trabzon, Türkiye

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı hipertansiyon (HT) hastalarında aort kapak sklerozu (AKaS) varlığı ile sistemik enflamasyonun agregat indeksi (SIAI) arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Yöntem ve Gereçler: Çalışmamıza Ocak ve Haziran 2024 tarihleri arasında kardiyoloji polikliniğine başvuran 10 yıl ve üzeri HT tanısı olan hastalar dahil edilmiştir. AKaS saptanan (84 hasta) ve saptanmayan (293 hasta) olmak üzere hastalar iki gruba ayrıldı. Nötrofil x trombosit x monosit / lenfosit formülü ile SIAI hesaplandı.

Bulgular: AKaS saptanan grupta SIAI istatistiksel olarak yüksek saptandı [421 (127-3400) ve 141.57 (21-2332); $p<0,001$]. SIAI dışında yaş, diyabet öyküsü, sol ventrikül duvar kalınlıkları ve mitral kapak erken diyastolik dalgası iki grup arasında farklı saptandı. Çok değişkenli regresyon analizinde yaş ($p<0,001$), sol ventrikül arka duvar çapı ($p=0,012$) ve AISI ($p<0,002$) AKaS gelişiminin bağımsız öngörücüleri olarak saptandı.

Sonuç: Uzun dönem HT hastalarında AKaS saptanmada SIAI'nın kullanılabileceğini saptadık. HT hastalarında yüksek SIAI değerleri kötü prognoz için erken uyarı parametresi olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Aort kapak sklerozu, hipertansiyon, sistemik enflamasyonun agregat indeksi

Abstract

Objective: The aim of this study is to investigate the relationship between the presence of aortic valve sclerosis (AVS) and aggregate index of systemic inflammation (AIS), in patients with hypertension (HT).

Material and Methods: Patients with HT diagnosis of 10 years or more who applied to the cardiology outpatient clinic between January and June 2024 were included in our study. Patients were divided into two groups as AVS detected (84 patients) and non-AVS detected (293 patients). AISI was calculated with the neutrophil x platelet x monocyte / lymphocyte formula.

Results: AISI was found to be statistically higher in the AVS detected group [421 (127-3400) and 141.57 (21-2332); $p<0.001$]. Apart from AISI, age, diabetes history, left ventricular wall thickness and mitral valve early diastolic wave were found to be different between the two groups. In multivariate regression analysis, age ($p<0.001$), left ventricular posterior wall diameter ($p=0.012$) and AISI ($p<0.002$) were found to be independent predictors of AVS development.

Conclusion: We found that AISI can be used to detect AVS in long-term HT patients. High AISI values in HT patients can be used as an early warning parameter for poor prognosis.

Keywords: Aortic valve sclerosis, hypertension, aggregate index of systemic inflammation



Yazar Adresi/Address for Correspondence: Ahmet Özderya, Trabzon Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Trabzon, Türkiye

E-Posta/E-mail: ahmetozderya@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-4369-6146

Geliş Tarihi/Received: 12.11.2024 **Kabul Tarihi/Accepted:** 08.12.2024



Copyright© 2024 Yazar. Kardiyovasküler Akademi Derneği adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır.
Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmış, açık erişimli bir makedir.

GİRİŞ

Aort kapak sklerozu (AKaS), aort kapağının, kapak hareketlerinde önemli kısıtlamalar ve sol ventrikül çıkış yolunda belirgin obstrüksiyon olmadan kalınlaşması ve kalsifikasyonu olarak tanımlanır. Görülme sıklığı yaşla artış göstermekle birlikte 65 yaş üstü nüfusun yaklaşık %30'unda saptanmaktadır (1). Çeşitli çalışmalar hipertansiyon (HT) öyküsünün AKaS gelişme riskini artırdığını göstermiştir (2). AKaS, vasküler risk faktörleri, subklinik ateroskleroz ve koroner arter hastalığı ile ilişkilidir ve ateroskleroz benzeri bir süreç olarak kabul edilir (3). AKaS enflamasyon, endotel hasarı, lipid infiltrasyonu ve oksidasyon ile karakterizedir (4).

Sistemik enflamasyonun agregat indeksi (SIAL), tam kan sayımı hücreleri ile kolayca hesaplanabilen (AISİ: nötrofil x trombosit x monosit / lenfosit), sistemik enflamatuvar durumun değerlendirilmesine yönelik bir parametre olarak kullanılmaktadır. Literatürde çeşitli enflamatuvar hastalıklarda hastalık şiddeti ve mortalitenin güvenilir bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (5).

Bu çalışmanın amacı Hipertansiyon hastalarında AKaS varlığı ile enflamasyon göstergesi olan SIAL arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır.

YÖNTEM VE GEREÇLER

Hasta Seçimi

Çalışmamız retrospektif, kesitsel bir çalışmadır. Ocak ve Haziran 2024 tarihleri arasında hastanemiz kardiyoloji polikliniklerine başvuran 10 yıl ve üzerinde HT tanısı olan hastalardan transtorasik ekokardiyografi uygulanmış olan 377 hasta çalışmaya dahil edildi. AKaS varlığı ve yokluğuna göre hastalar iki gruba ayrıldı. Koroner arter hastalığı, koroner arter hastalığını düşündüren semptom ve bulguları, geçirilmiş miyokard enfarktüsü, orta ve üzeri kalp kapak hastalığı, kalp yetersizliği, kardiyomiyopati, ritim bozukluğu, evre 4 ve 5 böbrek yetersizliği, aort hastalıkları (transaortik akış hızı $>2,5$ m/s olan hastalar), konnektif doku bozukluklar, malignite ve hematolojik hastalığı olan hastalar ile akut enfeksiyon durumu ve başka enflamatuvar hastalığı olan hastalar çalışmadan dışlandı. Çalışmamız Helsinki Bildirgesinde belirtilen esaslara uygun olarak yapıldı ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Trabzon Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı tarafından onaylandı. (no: 2024/137, tarih: 05.11.2024)

Demografik ve Laboratuvar Verilerinin Elde Edilmesi

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların demografik, fizik muayene, laboratuvar, transtorasik ekokardiyografi verileri hastane kayıt sisteminden elde edildi. Açlık kan şekeri, tam

kan sayımı, toplam kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol, trigliserit ve kreatinin standart laboratuvar yöntemleri ile ölçüldü. SIAL: nötrofil x trombosit x monosit / lenfosit formülü ile hesaplandı.

Ekokardiyografi

Tüm hastalara iki boyutlu transtorasik ekokardiyografi yapıldı. Standart parasternal ve apikal görüntüler sol lateral dekübit pozisyonunda elde edildi. Görüntüler dijital olarak saklandı ve okuyucular arası değişkenliği önlemek için hastaların bilgisine kör olan tek bir kardiyolog tarafından incelendi. AKaS varlığı Gharacholou ve ark. (6) tarafından belirtilen kriterler kullanılarak değerlendirildi. Bu kriterler arasında aort kapak bölümlerinin veya komissürlerinin düzensiz ve homojen olmayan kalınlaşması, parlak ekolarla birlikte kalsifikasyon görünümü sergileyen kalınlaşmış aort kapağı ve kapak açıklığının sınırsız veya minimum düzeyde kısıtlanmış (transaortik akış hızı $<2,5$ m/s) olması yer alıyordu.

İstatistiksel Analiz

Verileri araştırmak için Versiyon 21.0 SPSS yazılım paketi (Inc., Chicago, IL) kullanıldı. 0,05'lik bir p-değeri, anlamlılık sınırı olarak kabul edildi. Kolmogorov-Smirnov testi elde edilen verilerin normallik varsayımını sorgulamış ve normallik ifadesine göre parametreler normal dağılım için ortalama $\pm$ standart sapma şemasıyla, normal dağılmamış parametreler için ise medyan ve çeyrekler arası aralık şemasıyla verilmiştir. Ayrıca kategorik parametreler yüzde formatında verilmiştir. Normal dağılan sürekli değişkenlerin tek değişkenli analizi için Student's t-testi, normal dağılmamış sayısal değişkenler için Mann-Whitney U testi ve kategorik değişkenler için ki-kare testi kullanıldı. AKaS ile ilişkili parametrelerin her bir öngörü değerini değerlendirmek için tek değişkenli regresyon analizi kullanıldı. Tek değişkenli analizde p-değeri $<0,05$ olduğu tespit edilen parametreler, AKaS varlığının bağımsız öngördürücüsünü bulmak amacıyla çok değişkenli regresyon analizine dahil edildi.

BULGULAR

Mevcut çalışma 208 erkek ve 169 kadın olmak üzere toplam 377 hipertansif bireyden oluşmuştur. Bireyler öncelikle AKaS varlığı grubu (n=84) ve AKaS yokluğu grubu (n=293) olarak gruplandırıldı. AKaS varlığı grubu daha yaşlıydı [67 (44-93) yıl; 50 (25-92) yıl; $p<0,001$], diyabet sıklığı daha fazlaydı [n=11 (%13,1); n=14 (%4,7); $p=0,007$], diğer demografik özellikler gruplar arasında benzerdi (Tablo 1). Ekokardiyografik bulgular arasında sol ventrikül interventriküler septum çapı [12 (9-15) mm; 10 (8-16) mm; $p<0,001$] ve sol ventrikül arka duvar çapı [12 (9-15) mm; 9 (8-13) mm; $p<0,001$] AKaS grubunda daha yüksek saptandı (Tablo 2). SIAL, AKaS grubunda belirgin olarak daha

yüksek saptandı [421 (127-3400); 141,57 (21-2332) mm; $p<0,001$] (Tablo 2).

İlk basamak analizinde istatistiksel olarak farklılık gösteren parametreler (yaş, glukoz, IVSÇ, ADÇ, Mitral E dalgası, SIAI) tek

değişkenli lojistik regresyonanalizi ile test edildi. Sonuçta, ilk regresyon analizindeki önemli parametreler geriye dönük çok değişkenli lojistik regresyon analizine entegre edildi ve SIAI, AKaS varlığının bağımsız belirleyicileri olarak bulundu [OR=1,004, %95 GA: 1,002-1,006, $p=0,002$] (Tablo 3).

Tablo 1. Klinik özellikler ve kan parametreleri

	AKaS varlığı, n=84	AKaS yokluğu, n=293	p-değeri
Yaş (yıl)	67 (44-93)	50 (25-92)	0,001
Cinsiyet (K/E) (n) (%)	38/46	131/162	0,932
BKİ (kg/m ²)	28,38 (19,16-41,12)	28,40 (19,16-41,55)	0,987
Diyabet (n)	11 (%13,1)	14 (%4,7)	0,007
Hiperlipidemi (n)	3 (%3,5)	22 (%7,5)	0,201
Sigara (n)	12 (%14,2)	43 (%14,6)	0,929
Hemoglobin (g/dL)	14 (10-15,5)	14 (10,4-15)	0,731
Lökosit (x10 ³ /μL)	5,75 (4,1-9,92)	6,52 (3,36-11)	0,096
Trombosit (x10 ³ /μL)	210,75±53,12	223,43±49,19	0,062
Lenfosit (x10 ³ /μL)	2,23±0,62	2,33±0,69	0,251
Nötrofil (x10 ³ /μL)	3,52 (1,56-10)	3,26 (1,72-7,5)	0,020
Monosit (x10 ³ /μL)	0,43±0,16	0,40±0,14	0,169
Kreatinin (mg/dL)	0,8 (0,4-1,1)	0,8 (0,5-1,6)	0,717
Glukoz (mg/dL)	124,5 (80-225)	91 (70-224)	0,005
BUN (mg/dL)	16 (7-35)	15 (7-31)	0,100
Total kolesterol (mg/dL)	197,98±48,73	205,46±40,71	0,198
LDL-K (mg/dL)	126,32±31,99	130,08±32,74	0,383
HDL-K (mg/dL)	47,11±12,22	46,85±11,38	0,870
Trigliserid (mg/dL)	120 (25-401)	134 (35-520)	0,088
AISI	421 (127-3400)	141,57 (21-2332)	<0,001

BKİ: Beden kitle indeksi, BUN: Kan üre azotu, HDL-K: Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol, LDL-K: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol, AISI: Sistemik inflamasyonun agregat indeksi, AKaS: Aort kapak sklerozu

Tablo 2. Ekokardiyografik parametreler

	AKaS varlığı, n=84	AKaS yokluğu, n=293	p-değeri
SVEF (%)	60 (55-65)	60 (55-70)	0,074
SVDSÇ (mm)	45 (34-50)	45 (33-55)	0,372
SVSSÇ (mm)	30 (22-35)	30 (20-38)	0,140
IVSK (mm)	12 (9-15)	10 (8-16)	<0,001
ADK (mm)	12 (9-13)	9 (8-13)	<0,001
E dalgası (cm/s)	74,5 (50-123)	105 (67-140)	<0,001
A dalgası (cm/s)	108 (27-140)	114 (42-176)	0,113
S' dalgası (cm/s)	9 (6,1-15)	10 (6-17,5)	0,090
IVRZ (ms)	67 (34-122)	67 (33-140)	0,356
IVKZ (ms)	67 (44-135)	67 (30-135)	0,821
LVOT VTI (cm)	98 (73-186)	100 (53-186)	0,379

AKaS: Aort kapak sklerozu, SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, IVSK: İnterventriküler septum kalınlığı, SVDSÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, SVSSÇ: Sol ventrikül sistol sonu çapı, ADK: Arka duvar kalınlığı, E dalgası: Mitral kapak erken diyastolik dalga, A dalgası: Geç diyastolik dalga, S' dalgası: Triküspit kapak lateral anüler sistolik hızı, IVRZ: İzovolemik gevşeme zamanı, IVKZ: İzovolemik kasılma zamanı, LVOT VTI: Sol ventrikül çıkış yolu hız zaman integrali

Tablo 3. AVS varlığı ile ilgili ilişkiyi gösteren tek değişkenli ve çok değişkenli regresyon analizi

Değişken	Tek değişkenli			Çok değişkenli		
	OR	CI 95%	p-değeri	OR	CI 95%	p-değeri
Yaş	1,091	1,066-1,116	<0,001	1,074	1,042-1,106	<0,001
Glukoz	1,916	1,120-3,360	0,002	0,991	0,978-1,005	0,210
IVSK	1,772	1,508-2,082	<0,001	0,794	0,538-1,172	0,146
ADK	2,165	1,772-2,646	<0,001	2,137	1,357-3,367	0,012
E dalgası	0,783	0,718-0,854	<0,001	0,964	0,849-1,095	0,574
AISI	1,006	1,002-1,010	<0,001	1,004	1,002-1,006	0,002

IVSK: İnterventriküler septum kalınlığı, ADK: Arka duvar kalınlığı, E dalgası: Mitral kapak erken diyastolik dalga, AISI: Sistemik enflamasyonun agregat indeksi

TARTIŞMA

Bu çalışmada erişkin hipertansiyon hastalarında AKaS varlığının enflamasyon göstergesi olan SIAI ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. AKaS, vasküler risk faktörleri, subklinik ateroskleroz ve koroner arter hastalığı ile ilişkilidir ve ateroskleroz benzeri bir süreç olarak kabul edilir (3). Ayrıca, çeşitli çalışmalarda hipertansiyon öyküsünün AKaS gelişme riskini artırdığı gösterilmiştir (2). Cuniberti ve ark. (7) HT'nin tek başına aort kapakçıklarının yapısında ve işlevinde bozulmalara neden olabileceğini gösterdi. Bu durum muhtemelen HT'nin neden olduğu hemodinamik akış bozukluğunun kapakta mekanik hasara yol açmasından kaynaklanıyor olabilir. AKaS'ın patogenezinde artan fibrozis ve kalsifikasyonun ile birlikte kapak alanında kademeli azalma yer alır. AKaS'ın genellikle dejeneratif bir durum olduğu varsayılrsa da, ilerleyici bir enflamatuvar süreç de söz konusu olabilir. Hem HT hem de AKaS profibrotik ve proenflamatuvar belirteçlerin güçlü bir aktivasyonunu içerir (8).

Nötrofil-lenfosit oranı ve trombosit-lenfosit oranı gibi hematolojik parametrelerden elde edilen diğer enflamasyon indeksleri ile karşılaştırıldığında SIAI, enflamasyonda rol oynayan dört tip kan hücresinden (nötrofiller, monositler, trombositler ve lenfositler) elde edilen bilgiler kullanılarak hesaplanır. SIAI ilk olarak 2018 yılında cerrahi hastaların sonuçlarını tahmin etmek için araştırıldı (9). O zamandan bu yana yapılan çalışmalar, makula dejenerasyonu ve idiyopatik pulmoner fibrozis gibi sistemik proenflamatuvar durumla karakterize edilen diğer hastalık durumlarına sahip hastalarda SIAI'nin potansiyel klinik faydasını değerlendirdi (5,10). Hem insan hem de hayvan çalışmaları, otoimmünite ve enflamasyonun HT gelişimine katkıda bulunabileceği düşüncesini destekleyen kanıtlar sağlamıştır (11). Jin ve ark. (12) HT prevalansı ve SIAI arasında belirgin pozitif korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Xiu ve ark. (13) ise HT'li erişkinlerde yüksek SIAI düzeylerinin artmış kardiyovasküler mortalite riskiyle önemli ölçüde ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır. Biz de çalışmamızda erişkin HT hastalarında AKaS varlığı ile SIAI arasında ilişki olduğunu ortaya koyduk. Çalışmamızda ayrıca sol ventrikül duvar kalınlığının da AKaS ile ilişkili olduğu görüldü.

AKaS ile yaş arasındaki ilişki daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (2). Bizim çalışmamızda da bir kez daha yaşın AKaS ile ilişkili olduğu gösterildi. Çalışmamızda AKaS ile ilişkili bir diğer durum da diyabet varlığı ve kan glukoz düzeyi idi. AKaS ile diyabet arasındaki ilişki konusunda literatürde diyabetin AKaS'ın bağımsız bir belirleyicisi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur ve bu da verilerimizi desteklemektedir (14).

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamız tek merkezli ve göreceli olarak az sayıda hasta içermekte olup daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızda AKaS derecelendirmesi olmaması çalışmamızın sınırlılığı olarak görülmektedir.

SONUÇ

AISI, HT hastalarının enflamatuvar durumunu değerlendiren bir indekstir. Yetişkin popülasyonda yüksek SIAI düzeyleri, HT'ye bağlı artan AKaS riskiyle önemli ölçüde ilişkilidir. HT hastalarında yüksek SIAI değerleri kötü prognoz için erken uyarı parametresi olarak kullanılabilir. Bu bulgular, düşük dereceli enflamasyonu ve hipertansif hasarı kontrol altına alacak yeni tedavilerin geliştirilmesine katkıda bulunabilir. Ancak bu fikrin doğrulanması için daha fazla randomize klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

*Etik

Etik Kurul Onayı: Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Trabzon Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı tarafından onaylandı (no: 2024/137, tarih: 05.11.2024).

Hasta Onayı: Retrospektif çalışma.

Dipnot

Yazarlık Katkıları

Konsept: A.Ö., M.R.S., Dizayn: Y.D.B., M.G.Y., Veri Toplama veya İşleme: A.Ö., Y.D.B., M.G.Y., Analiz veya Yorumlama: A.Ö.,

Y.D.B., M.G.Y., M.R.S., Literatür Arama: A.Ö., Y.D.B., M.G.Y., M.R.S., Yazan: A.Ö., M.R.S.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Herhangi bir kurum veya kuruluştan finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick DS. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med* 1999;341(3):142-147.
2. Lindroos M, Kupari M, Valvanne J, Strandberg T, Heikkilä J, Tilvis R. Factors associated with calcific aortic valve degeneration in the elderly. *Eur Heart J*. 1994;15(7):865-870.
3. Chandra HR, Goldstein JA, Choudhary N, O'Neill CS, George PB, Gangasani SR, et al. Adverse outcome in aortic sclerosis is associated with coronary artery disease and inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(2):169-175.
4. Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, Gown AM, O'Brien KD. Characterization of the early lesion of "degenerative" valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies. *Circulation*. 1994;90(2):844-853.
5. Zinellu A, Collu C, Nasser M, Paliogiannis P, Mellino S, Zinellu E, et al. The Aggregate Index of Systemic Inflammation (AISI): A Novel Prognostic Biomarker in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *J Clin Med*. 2021;10(18):4134.
6. Gharacholou SM, Karon BL, Shub C, Pellikka PA. Aortic valve sclerosis and clinical outcomes: moving toward a definition. *Am J Med*. 2011;124(2):10310.
7. Cuniberti LA, Stutzbach PG, Guevara E, Yannarelli GG, Laguens RP, Favalaro RR. Development of mild aortic valve stenosis in a rabbit model of hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(11):2303-2309.
8. Basile C, Fucile I, Lembo M, Manzi MV, Ilardi F, Franzone A, et al. Arterial hypertension in aortic valve stenosis: a critical update. *J Clin Med*. 2021;10(23):5553.
9. Paliogiannis P, Ginesu GC, Tanda C, Feo CF, Fancellu A, Fois AG, et al. Inflammatory cell indexes as preoperative predictors of hospital stay in open elective thoracic surgery. *ANZ J Surg*. 2018;88(6):616-620.
10. Pinna A, Porcu T, D'Amico-Ricci G, Dore S, Boscia F, Paliogiannis P, et al. Complete blood cell count-derived inflammation biomarkers in men with age-related macular degeneration. *Ocul Immunol Inflamm*. 2019;27(6):932-936.
11. Madhur MS, Eljovich F, Alexander MR, Pitzer A, Ishimwe J, Van Beusecum JP, et al. Hypertension: do inflammation and immunity hold the key to solving this epidemic? *Circ Res*. 2021;128(7):908-933.
12. Jin N, Huang L, Hong J, Zhao X, Hu J, Wang S, et al. The association between systemic inflammation markers and the prevalence of hypertension. *BMC Cardiovasc Disord*. 2023;23(1):615.
13. Xiu J, Lin X, Chen Q, Yu P, Lu J, Yang Y, et al. The aggregate index of systemic inflammation (AISI): a novel predictor for hypertension. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1163900.
14. Mantovani A, Pernigo M, Bergamini C, Bonapace S, Lipari P, Valbusa F, et al. Heart valve calcification in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 2015;64(8):879-887.