

# Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

DZIEDZINA: nauki medyczne i nauki o zdrowiu

DYSCYPLINA: nauki medyczne



## ROZPRAWA DOKTORSKA

*Epidemiologia zaburzeń gospodarki węglowodanowej oraz ich znaczenie w patogenezie miażdżycy.*

**lek. Natalia Anna Zieleniewska**

Promotor: **prof. dr hab. n med. Karol Adam Kamiński**

Promotor pomocniczy: **dr hab. n med. Małgorzata Chlabicz**

**Zakład Medycyny Populacyjnej i Prewencji Chorób  
Cywilizacyjnych**

Rozprawa doktorska została zrealizowana w ramach kształcenia w Szkole Doktorskiej UMB.

Białystok, 2024 r.

*Pragnę złożyć serdeczne podziękowania mojemu Promotorowi,  
**Panu Profesorowi Karolowi Kamińskiemu,**  
za cenne uwagi, nieocenioną pomoc i zaangażowanie oraz ogromną życzliwość  
podczas każdego etapu realizacji niniejszej rozprawy doktorskiej.  
Chciałabym wyrazić głęboką wdzięczność za stworzenie wyjątkowych możliwości do  
rozwoju, wyrozumiałość oraz kształtowanie mojej postawy zarówno w pracy  
naukowej, jak i klinicznej.*

*Serdeczne podziękowania składam mojej Promotor  
**Pani docent Małgorzacie Chlabicz,**  
za stałe motywowanie do pracy oraz bezcenne wskazówki, które zostały wykorzystane  
w rozprawie doktorskiej.*

*Dziękuję za zaangażowanie i nieustanne inspirowanie do pogłębiania wiedzy.*

*Dziękuję **Pani Profesor Irinie Kowalskiej**  
za niezbędne poprawki i sugestie, które wpłynęły na ostateczny kształt tej pracy.*

*Jestem wdzięczna całemu zespołowi  
**Zakładu Medycyny Populacyjnej i Prewencji Chorób Cywilizacyjnych**  
oraz zespołowi **Ośrodka Badań Populacyjnych** za wszelką okazaną pomoc.  
W szczególności chciałabym podziękować  
**doktorowi Jackowi Jamiolkowskiemu oraz doktorowi Pawłowi Sowie**  
za nieocenione wsparcie przy analizach statystycznych oraz codzienną motywację.*

## SPIS TREŚCI

1. Wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską.....	4
2. Zestawienie publikacji doktoranta.....	5
3. Dorobek naukowy doktoranta	
3.1. Wykaz innych publikacji naukowych niewłączonych do rozprawy doktorskiej....	6
3.2. Wykaz doniesień zjazdowych.....	7
3.3. Wykaz innych aktywności naukowych.....	9
4. Wykaz stosowanych skrótów i oznaczeń.....	11
5. Wprowadzenie	
5.1. Zaburzenia metabolizmu glukozy.....	13
5.2. Kryteria diagnostyczne zaburzeń metabolizmu glukozy	
5.2.1. Cukrzyca typu 2.....	14
5.2.2. Stan przedcukrzycowy.....	14
5.3. Epidemiologia zaburzeń metabolizmu glukozy.....	15
5.4. Przewlekły zespół wieńcowy	
5.4.1. Kryteria diagnostyczne.....	17
5.4.2. Etiopatogeneza.....	18
5.4.3. Czynniki wpływające na patogenezę PZW ze szczególnym uwzględnieniem zaburzeń metabolizmu glukozy.....	19
6. Omówienie prac składających się na rozprawę doktorską	
6.1. Założenia i cel pracy.....	23
6.2. Materiały i metody.....	23
6.3. Analiza statystyczna.....	26
6.4. Omówienie wyników dotyczących populacji z przewlekłym zespołem wieńcowym.....	26
6.5. Omówienie wyników dotyczących populacji ogólnej.....	27
6.6. Wnioski.....	29
7. Publikacje stanowiące rozprawę doktorską.....	30
8. Streszczenie .....	51
9. Summary .....	53
10. Piśmiennictwo.....	55
11. Oświadczenie autora rozprawy doktorskiej.....	62
12. Oświadczenia współautorów rozprawy doktorskiej.....	63
13. Zgoda Komisji Bioetycznej.....	89

## 1. Wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską

Prace oryginalne:

**Drobek NA (obecnie Zieleniewska NA)**, Sowa P, Jankowski P, Haberka M, Gąsior Z, Kosior D, Czarnecka D, Pająk A, Szostak-Janiak K, Krzykwa A, Setny M, Kozieł P, Paniczko M, Jamiołkowski J, Kowalska I, Kamiński K. *Undiagnosed Diabetes and Prediabetes in Patients with Chronic Coronary Syndromes-An Alarming Public Health Issue*. J Clin Med. 2021 May 5;10(9):1981. doi: 10.3390/jcm10091981. PMID: 34063006; PMCID: PMC8124594.

Impact Factor = 4,964; punktacja MNiSW=140

**Zieleniewska NA**, Szum-Jakubowska A, Chlabicz M, Jamiołkowski J, Kowalska I, Kamiński KA. The prevalence of diabetes and prediabetes: a population-based study. Pol Arch Intern Med. 2023 Mar 29;133(3):16407. doi: 10.20452/pamw.16407. Epub 2023 Jan 5. PMID: 36602858.

Impact Factor = 4,8; punktacja MNiSW=200

## 2. Zestawienie publikacji doktoranta

Rodzaj publikacji	Ilość prac	Impact Factor	Punktacja MNiSW
Prace włączone do rozprawy doktorskiej	2	9,764	340
Prace, które nie zostały włączone do rozprawy doktorskiej	9	14,682	515
Streszczenia zjazdowe	28	-	-
<b>Razem</b>	39	24.446	855

### 3. Dorobek naukowy doktoranta

#### 3.1. Wykaz innych publikacji naukowych niewłączonych do rozprawy doktorskiej

1. **Zieleniewska NA**, Kazberuk M, Chlabicz M, Eljaszewicz A, Kamiński K. Trained Immunity as a Trigger for Atherosclerotic Cardiovascular Disease-A Literature Review. *J Clin Med*. 2022 Jun 12;11(12):3369. doi: 10.3390/jcm11123369. PMID: 35743439; PMCID: PMC9224533.
2. Chlabicz M, Jamiołkowski J, Łaguna W, Dubatówka M, Sowa P, Łapińska M, Szpakowicz A, **Zieleniewska N**, Zalewska M, Raczkowski A, Kamiński KA. Effectiveness of Lifestyle Modification vs. Therapeutic, Preventative Strategies for Reducing Cardiovascular Risk in Primary Prevention-A Cohort Study. *J Clin Med*. 2022 Jan 28;11(3):688. doi: 10.3390/jcm11030688. PMID: 35160138; PMCID: PMC8836845.
3. Dubatówka M, Chlabicz M, Sowa P, Jamiołkowski J, **Zieleniewska N**, Sawicka-Śmiarowska E, Łapińska M, Kamiński K. Left ventricular diastolic dysfunction in a general population based sample without previous cardiac disease: concomitant physical and laboratory variables. *Folia Cardiologica*. 2022;17:89–99.
4. Chlabicz M, Jamiołkowski J, Łaguna W, Sowa P, Paniczko M, Łapińska M, Szpakowicz M, **Drobek N (obecnie Zieleniewska N)**, Raczkowski A, Kamiński KA. A Similar Lifetime CV Risk and a Similar Cardiometabolic Profile in the Moderate and High Cardiovascular Risk Populations: A Population-Based Study. *J Clin Med*. 2021 Apr 9;10(8):1584. doi: 10.3390/jcm10081584. PMID: 33918620; PMCID: PMC8069041
5. Zapora-Kurel A, Rydzewska M, Małyszko ME, Zajkowska A, **Drobek NA (obecnie Zieleniewska NA)**, Małyszko J. [Anemia in diabetic kidney disease - underappreciated but still clinically relevant problem]. *Przegl Lek*. 2017;74(4):168-73. Polish. PMID: 29696955.
6. Rydzewska M, **Drobek NA (obecnie Zieleniewska NA)**, Małyszko ME, Zajkowska A, Małyszko J. Opinions and attitudes of medical students about organ donation and transplantation; *Transplantation Proceedings*, 2018, doi: 10.1016/j.transproceed.2018.03.128.
7. Rydzewska M, **Drobek NA (obecnie Zieleniewska N)**, Małyszko ME, Zajkowska A, Guzik-Makaruk E, Pływaczewski E, Małyszko J. Future lawyers do support organ

donation and transplantation; Transplantation Proceedings, 2018, doi: 10.1016/j.transproceed.2018.03.131.

8. Rydzewska M, Małyszko ME, **Drobek NA (obecnie Zieleniewska NA)**, Zajkowska A, Małyszko J. Paramedic students promote idea of organ donation and transplantation. *Nefrologia i Dializoterapia Polska* 2017.

### 3.2. Wykaz doniesień zjazdowych

1. **Zieleniewska NA**, Kazberuk M., Krysik M., Sowa P., Chlabicz M., Kamiński K. Różnice w klasyfikacji zdrowia metabolicznego na podstawie różnych parametrów antropometrycznych. *Kardiologia Prewencyjna 2023*. Kraków
2. **Zieleniewska NA**, Jamiołkowski J., Chlabicz M., Łapińska M., Kamiński K. Końcowe produkty glikacji a ryzyko sercowo-naczyniowe. *Kardiologia Prewencyjna 2023*. Kraków
3. **Zieleniewska NA**, Chlabicz M, Jamiołkowski J, Kamiński K. Czy stan przedcukrzycowy zwiększa ryzyko miażdżycy? XV Konferencja Naukowa Sekcji Prewencji i Epidemiologii PTK "Kardiologia Prewencyjna 2022". Kraków, 18-19.11.2022
4. Chlabicz M, Dubatówka M, Jamiołkowski J, Szum-Jakubowska A, Sołomacha S, **Zieleniewska N**, Sowa P, Ławicki S, Szpakowicz A, Ptaszyńska K, Moniuszko-Malinowska A, Kamiński K. Enlarged dimensions of cardiac chambers and the root of the aorta as a significant cardiovascular impact of pandemic COVID-19: a population-based study. *European Society of Cardiology : Malaga, Spain, 2023.04.13*
5. **Drobek NA.**, Sowa P., Jankowski P., Haberka M., Gąsior Z., Kosior DA., Czarnecka D., Pająk A., Szostak-Janiak K., Krzykwa A., Setny M., Jamiołkowski J., Raczkowski A., Kowalska I., Kaminski KA., *Niezddiagnozowana cukrzyca i zaburzenia metabolizmu glukozy – czy powinniśmy zwracać większą uwagę na ich wykrywanie u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca?* *Kardiologia Prewencyjna*, 2019
6. Chlabicz M., Paniczko M., Jamiołkowski J, Sowa P., Łapińska M., Szpakowicz M., **Drobek NA**, Zalewska M., Raczkowski A., Kamiński KA. *The impact of legs fat mass and legs lean fat mass on thigh circumference according cardiovascular risk: a population-based study*. *ESC Preventive Cardiology 2021*, 15-17 April 2021
7. Chlabicz M, Jamiołkowski J. Łaguna W, Sowa P., Paniczko M, Łapińska M, Szpakowicz M, **Drobek NA**, Raczkowski A, Kamiński K. *Very similar cardiometabolic*

*profile in the moderate and high cardiovascular risk classes: a population-based study.*  
ESC Preventive Cardiology 2021, 15-17 April 2021

8. Jamiołkowski J, Chlabicz M, Paniczko M, Sowa P, Szpakowicz M, Łapińska M, Jurczuk N, **Drobek NA**, Sawicka E, Raczkowski A, Kamiński K. *Clinical variables improve efficacy of ECG scores to diagnose the left ventricular hypertrophy in general population.* European Society of Cardiology 29.08.2020r.
9. **Drobek NA**, Gil M, Sobkowicz B, Tycińska A. - *Typowe objawy w nietypowym sercu - czy miłość pomaga uleczyć serce?* IX Konferencja Asocjacji Intensywnej Terapii Kardiologicznej 2021r.
10. **Drobek NA.**, Rydzewska M., Sowa P., Jamiołkowski J., Szpakowicz M., Łapińska M., Raczkowski A., Kowalska I., Adamska A., Ciołkiewicz M., Motkowski R., Kamiński KA., *Undiagnosed risk factors of ischemic heart disease as a serious public health problem.* European Congress on Preventive Cardiology "EuroPrevent 2019". Portugal, 2019.
11. **Drobek NA.**, *The prevalence of undiagnosed diabetes and prediabetes as an alarming public health issue.* 8th Annual International Conference for Healthcare and Medical Students. Ireland, 2019
12. **Drobek NA.**, *Aseptic meningitis and Immunoglobulins treatment what is the connection between them?* 13th Białystok International Medical Congress for Young Scientists, 2018
13. **Drobek NA.**, Kruszewski R., Kryńska JA., Krawczuk A., Stachurska M., Samluk A., Mieleszko P., Obrębski D., Wasilewska D., Łapińska M., Szpakowicz M., Kowalska I., Adamska A., Kamiński KA., *Undiagnosed diabetes – the real danger in modern society.* Towards Comprehensive Population Studies Białystok- PLUS, 2018
14. **Drobek NA.**, *The influence of cigarette smoking on selected parameters of innate immunity in cord blood.* 4th Lublin International Medical Congress for Students and Young Doctor, 2017
15. **Drobek NA.**, Cholewski M., Alifier M., *Intracellular Toll-like Receptor Expression in Cord Blood Neutrophils and Monocytes Exposed to Cigarette Smoke.* 5th International Students Congress 2017, Graz, Austria
16. **Drobek NA.**, *The influence of cigarette smoking on selected parameters of innate and adaptive immunity in cord blood.* Antwerp Medical Students' Congress 2017, Belgium



17. **Drobek NA.**, Rydzewska M., *Clinical analysis of hypersensitivity against asparaginase in children treated for acute lymphoblastic leukemia*. 11th Bialystok International Medical Congress for Young Young Scientists, 2016
18. **Drobek NA.**, *Lack of interleukin-6 does not reduce arterial blood pressure in sedentary mice*. 11<sup>th</sup> Bialystok International Medical Congress for Young Scientists, 2016
19. **Drobek NA.**, Rydzewska M., *Physical activity in children treated for neoplastic diseases*. 10<sup>th</sup> Bialystok International Medical Congress for Young Scientists, 2015

### 3.3. Wykaz innych aktywności naukowych

#### A. Nagrody:

- 2023 – Stypendium Naukowe Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku dla najlepszych doktorantów
- 2022 – Nagroda Komitetu Naukowego Konferencji Kardiologia Prewencyjna 2022 i Klubu 30 Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego za doniesienie oryginalne o największej wartości naukowej, którego pierwszym autorem jest osoba w wieku  $\leq 35$  lat - *Czy stan przedcukrzycowy zwiększa ryzyko miażdżycy?*
- 2019 – Nagroda Komitetu Naukowego Konferencji Kardiologia Prewencyjna 2019 i Klubu 30 Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego za doniesienie oryginalne o największej wartości naukowej, którego pierwszym autorem jest osoba w wieku  $\leq 35$  lat - *Niezdiagnozowana cukrzyca i zaburzenia metabolizmu glukozy – czy powinniśmy zwracać większą uwagę na ich wykrywanie u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca?*
- 2019 – Wyróżnienie Dziekana Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku
- 2019 – Nagroda Prorektora ds. Nauki Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku za wybitne osiągnięcia naukowe
- 2015-2019 – Stypendium Naukowe Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku dla najlepszych studentów
- 2018 – Laureatka Projektu *Najlepsi z najlepszych 3.0*. Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego

- 2017 – Druga nagroda podczas 5th International Students Congress, Graz, Austria - *Intracellular Toll-like Receptor Expression in Cord Blood Neutrophils and Monocytes Exposed to Cigarette Smoke*

#### B. Granty naukowe:

- Grant naukowy Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego 2023 r. w wysokości 120 tys. złotych na realizację projektu pt. *Ocena fenotypów metabolicznych i proteomicznych predysponujących do wystąpienia miażdżycy u pacjentów ze stanem przedcukrzycowym.*

#### C. Staże naukowe:

- 2018 – Uniwersytet w Cambridge, Wielka Brytania, wymiana naukowa przy Klinice Hematologii
- 2017 – Zakład Immunologii, Centrum Biostruktury, Warszawski Uniwersytet Medyczny
- 2017 – Chang Gung Memorial Hospital, Taipei, Tajwan,
- 2016 – Uniwersytet Laval, Kanada, wymiana naukowa w Centrum Badan nad nowotworami

#### D. Udział w organizacjach studenckich i pracy uczelni

- 2019-2024 Członek Rady Programowej Szkoły Doktorskiej, Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku
- 2015-2023 Członek Rady Wydziału, Wydział Lekarski z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
- 2016-2017 Wiceprezydent, Członek Zarządu Międzynarodowego Stowarzyszenia Studentów Medycyny IFMSA-Poland
- 2015-2016 Prezydent Oddziału Białystok Międzynarodowego Stowarzyszenia Studentów Medycyny IFMSA-Poland
- Członek Komitetu Organizacyjnego Konferencji Towards Comprehensive Population Studies Bialystok-PLUS – edycji I i II (2018 i 2023)

#### 4. Wykaz stosowanych skrótów i oznaczeń

**ASCVD** – miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa, ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*

**AUC** – pole pod krzywą zależności, ang. *area under the curve*

**BMI** – wskaźnik masy ciała, ang. *body mass index*

**BP** – ciśnienie krwi, ang. *blood pressure*

**CABG** – operacja pomostowania aortalno-wieńcowego, ang. *coronary artery bypass grafting*

**ChW** – choroba wieńcowa

**CI** – przedział ufności, ang. *confidence intervals*

**CVR** – ryzyko sercowo-naczyniowe, ang. *cardiovascular risk*

**DEXA** – absorpcjometria rentgenowska o podwójnej energii, ang. *dual energy x-ray absorptiometry*

**DMt2** – cukrzyca typu 2, ang. *diabetes mellitus type 2*

**EASD** – Europejskie Stowarzyszenie Badań nad Cukrzycą, ang. *European Association for the Study of Diabetes*

**ESC** – Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne, ang. *European Society of Cardiology*

**GWAS** – badania asocjacyjne obejmujące cały genom, ang. *genome-wide association studies*

**HbA1c** – hemoglobina glikowana A1c

**HDL** – lipoproteina o wysokiej gęstości, ang. *high density lipoprotein*

**HR** – współczynnik ryzyka, ang. *hazard ratio*

**IDF** – Międzynarodowa Federacja Cukrzycy, ang. *International Diabetes Federation*

**IFG** – nieprawidłowa glikemia na czczo, ang. *impaired fasting glucose*

**IGT** – nieprawidłowa tolerancja glukozy, ang. *impaired glucose tolerance*

**IR** – insulinooporność, ang. *insulin-resistance*

**LDL** – lipoproteina o niskiej gęstości, ang. *low density lipoprotein*

**MI** – zawał mięśnia sercowego, ang. *myocardial infarction*

**NATPOL** – Ogólnopolski Badanie Rozpowszechnienia Czynn timer Ryzyka Chorób Układu Krążenia

**OGTT** – doustny test obciążenia glukozą, ang. *oral glucose tolerance test*

**OR** – iloraz szans, ang. *odds ratio*

**oxLDL** – utlenione cząsteczki cholesterolu o niskiej gęstości, ang. *oxidized low-density lipoprotein*

**PCI** – elektrywna przezskórnej interwencji wieńcowej, ang. *percutaneous coronary interventions*

**PZW** – przewlekły zespół wieńcowy

**SCORE-2** – Systematic Coronary Risk Estimation 2

**SCORE-OP** – Systematic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons

**TNF- $\alpha$**  – czynnik martwicy nowotworów alfa, ang. *tumor necrosis factor*

**VSMC** – komórki mięśni gładkich, ang. *vascular smooth muscle cells*

**WHO** – Światowa Organizacja Zdrowia, ang. World Health Organisation

**WHR** – wskaźnik talia – biodra, ang. *waist to hip ratio*

**WOBASZ** – Wieloośrodkowe Badanie Stanu Zdrowia Ludności Polski

## 5. Wprowadzenie

### 5.1. Zaburzenia metabolizmu glukozy

Cukrzyca typu 2 (DMt2) to grupa zaburzeń metabolicznych charakteryzujących się hiperglikemią [1]. Stan przedcukrzycowy (*prediabetes*) charakteryzuje się stężeniami glukozy powyżej normy, ale poniżej progu dla rozpoznania cukrzycy [1]. W większości przypadków występowanie stanu przedcukrzycowego na kilka lat wyprzedza rozpoznanie DMt2 [2]. Częstość występowania progresji DMt2 po pięciu latach od rozpoznania nieprawidłowej tolerancji glukozy (IGT, *impaired glucose tolerance*) lub nieprawidłowej glikemii na czczo (IFG, *impaired fasting glucose*) szacuje się odpowiednio na 50% i 26% [2]. Podwyższone stężenie glukozy we krwi jest spowodowane upośledzoną wrażliwością tkanek obwodowych na działanie insuliny i/lub zaburzeniami wydzielania insuliny przez komórki  $\beta$  trzustki [1]. Przewlekła i nieleczona hiperglikemia, jak również insulinooporność (IR, *insulin resistance*), która odgrywa istotną rolę w patogenezie DMt2, wiąże się z rozwojem przewlekłych powikłań, między innymi zaburzeniami struktury i czynności serca i naczyń krwionośnych [2, 3]. Etiopatogeneza DMt2 jest złożona i nadal częściowo nieznana. Jej etiologia jest determinowana przez interakcję czynników genetycznych i środowiskowych [3].

Mechanizmy molekularne zaangażowane w syntezę i uwalnianie insuliny, a także działanie insuliny w tkankach są ściśle regulowane [3, 4]. Defekty któregośkolwiek z mechanizmów zaangażowanych w te procesy mogą prowadzić do zaburzeń równowagi metabolicznej. Insulina wywołuje działanie metaboliczne poprzez połączenie się z receptorem, który występuje w większości komórek. Receptor insulinowy składa się z dwóch podjednostek. Podjednostka alfa receptorów insulinowych odpowiada za wiązanie cząsteczek insuliny z dużą swoistością oraz wysokim powinowactwem [5]. Natomiast podjednostka  $\beta$  tych receptorów odpowiada za efekty końcowe działania insuliny tj. przekazuje sygnał do wnętrza komórki na drodze autofosforylacji [5]. Zmniejszona funkcja receptorów insuliny prowadzi do upośledzenia biologicznych efektów działania insuliny, podwyższenia stężenia glukozy we krwi, prowadząc do rozwoju nie tylko DMt2, ale także zespołu zaburzeń metabolicznych [6]. IR przyczynia się do zwiększonej glukoneogenezy w wątrobie i zmniejszonego wychwytu glukozy zarówno w mięśniach, wątrobie, jak i tkance tłuszczowej [4]. Następnie wtórnie do IR rozwijają się zaburzenia sekrecji insuliny przez komórki  $\beta$  trzustki, co w konsekwencji

prowadzi do istotnego zmniejszenia wydzielania insuliny i ujawnienia się klinicznych objawów cukrzycy.

IR odgrywa również istotną rolę w patogenezie nadciśnienia tętniczego, dyslipidemii, hiperurykemii, przewlekłego stanu zapalnego o niskiej aktywności oraz dysfunkcji śródbłonna [5,6]. W stanie przedcukrzycowym proces ten jest mniej zaawansowany niż w DMt2, jednak jest pierwszym elementem inicjującym złożoną kaskadę zaburzeń metabolicznych. Co istotne z punktu widzenia wczesnego rozpoznania, pacjenci z *prediabetes* poza podwyższonymi wartościami glikemii, najczęściej nie wykazują symptomów klinicznych [7].

## 5.2. Kryteria diagnostyczne zaburzeń metabolizmu glukozy

### 5.2.1. Cukrzyca typu 2

Do postawienia rozpoznania DMt2 wykorzystuje się oznaczenia glikemii w krwi żyłnej: przygodnej, na czczo, w 120. minucie doustnego testu tolerancji glukozy (OGTT, *oral glucose tolerance test*) oraz wartości hemoglobiny glikowanej A1c (HbA1c). W Tabeli 1 przedstawiono zasady rozpoznawania zaburzeń tolerancji glukozy według zaleceń klinicznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego [7]. Przy współistnieniu objawów klinicznych wynikających z hiperglikemii, DMt2 możemy rozpoznać na podstawie glikemii przygodnej  $\geq 200$  mg/dl (11,1 mmol/l). Dwukrotnie oznaczona glikemia na czczo, po 8-14 godzinach od ostatniego posiłku umożliwia rozpoznanie DMt2 przy wartościach stężenia glukozy  $\geq 126$  mg/dl (7,0 mmol/l). Rozpoznanie cukrzycy może zostać również postawione na podstawie oznaczenia HbA1c, gdy jej wartość wynosi  $\geq 6,5\%$  (48 mmol/mol), jak też przy glikemii w drugiej godzinie testu OGTT  $\geq 200$  mg/dl (11,1 mmol/l).

### 5.2.2. Stan przedcukrzycowy

Nawiązując do Stanowiska Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, IFG rozpoznaje się, gdy glikemia na czczo mieści się w zakresie 100–125 mg/dl włącznie [7]. Podczas gdy IGT możemy rozpoznać, gdy glikemia w drugiej godzinie OGTT wynosi 140–199 mg/dl. Oba te stany definiują stan przedcukrzycowy (Tabela 1).

Tabela 1 Zasady rozpoznawania zaburzeń metabolizmu glukozy

	Glikemia na czczo *	Glikemia po 120. Minutach OGTT mg/dl (mmol/l)	Glikemia przygodna ** mg/dl (mmol/l)	HbA1c % (mmol/mol)
Prawidłowa glikemia	70–99 (3,9–5,5)	< 140 (7,8)	-	-
Stan przedcukrzycowy	100–125 (5,6–6,9) -> IFG	140–199 (7,8–11,1) -> IGT	-	-
Cukrzyca	≥ 126 (7,0)	≥ 200 (11,1)	≥ 200 (11,1) przy współistnieniu objawów hiperglikemii	≥ 6,5 (48)

Na podstawie Stanowiska Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego [7]. IFG – nieprawidłowa glikemia na czczo, IGT – nieprawidłowa tolerancja glukozy. \*Glikemia oznaczona w próbce krwi pobranej 8–14 godzin od ostatniego posiłku, po przespanej nocy. \*\* Glikemia oznaczona w próbce krwi pobranej o dowolnej porze dnia, niezależnie od pory ostatniego posiłku. IFG – nieprawidłowa glikemia na czczo (ang. impaired fasting glucose), IGT – nieprawidłowa tolerancja glukozy (ang. Impaired glucose tolerance).

### 5.3. Epidemiologia zaburzeń metabolizmu glukozy

Cukrzyca pozostaje jednym z głównych priorytetów zdrowia publicznego ze względu na stały wzrost częstości jej występowania oraz poważne konsekwencje zdrowotne i społeczne [8]. DMt2 jest dotkniętych ponad 6% światowej populacji, co odpowiada około 537 milionom osób [8]. Nie zaobserwowano wyraźnych oznak zmniejszenia tempa wzrostu, pomimo znacznych inwestycji w badania naukowe, opiekę medyczną oraz interwencje w zakresie zdrowia publicznego. Zgodnie z danymi Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organisation*), tendencje dotyczące rozpowszechnienia DMt2 na wszystkich kontynentach są rosnące [9]. Zazwyczaj jest ona rozpoznawana u osób w średnim wieku (45-64 lata) [10]. Jednak w ostatnich latach zaobserwowano, że częstość jej występowania wzrasta we wszystkich grupach wiekowych [10]. W 1990 roku DMt2 zajmowała 18. miejsce wśród głównych przyczyn zgonów [9], niestety w 2017 roku przesunęła się na miejsce dziewiąte [10]. Mimo rosnącej świadomości społecznej na temat powikłań wynikających z hiperglikemii, cukrzyca często pozostaje bezobjawowa, a przez to nierozpoznana. Według Międzynarodowej

Federacji Cukrzycy (IDF, *International Diabetes Federation*), 1 na 2 osoby z cukrzycą pozostają niezdiagnozowane [8].

Liczba opublikowanych badań informujących o zmianach częstości występowania DMt2 jest stosunkowo niewielka. Najnowsze dane z 2021 roku podają, że na świecie z cukrzycą żyje 537 milionów dorosłych (20-79 lat), a do 2045 roku ta liczba ma wzrosnąć do 784 milionów [8]. Ponadto 81% pacjentów z cukrzycą pochodzi z krajów o niskim lub średnim dochodzie [9, 11]. Współczynnik chorobowości skorygowany względem wieku wynosi 11,5% w Ameryce Północnej, 9,6% Ameryce Południowej i Środkowej oraz 10,7% na Bliskim Wschodzie [11]. W Europie częstość występowania DMt2 jest niewiele mniejsza i wynosi 7,3% populacji [12]. Przechodząc do badań przeprowadzonych na populacji polskiej, w Wieloośrodkowym Badaniu Stanu Zdrowia Ludności Polski (WOBASZ) przeprowadzonym w latach 2003-2005 DMt2 rozpoznano u 6,8% uczestników [13]. W innej pracy podsumowującej badanie WOBASZ II z lat 2013-2014 wykazano, że 6% respondentów zadeklarowało wcześniejsze rozpoznanie DMt2, a u 2,8% uczestników zdiagnozowano cukrzycę podczas pojedynczego pomiaru glukozy na czczo [14]. W Ogólnopolskim Badaniu Rozpowszechnienia Czynniki Ryzyka Chorób Układu Krążenia (NATPOL) z 2011 roku, które opierało się na wywiadzie lekarskim i pojedynczym pomiarze glukozy na czczo, odnotowano, że częstość występowania cukrzycy wynosiła 6,7% [15]. Co więcej, pacjenci z DMt2 mają o 15% zwiększone ryzyko śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny w porównaniu z osobami bez cukrzycy z chorobą sercowo-naczyniową [16]. Co więcej, w metaanalizie wykazano związek DMt2 ze zwiększonym ryzykiem choroby wieńcowej (współczynnik ryzyka (HR, *hazard ratio*) 2,00; 95% CI 1,83-2,19), udaru niedokrwienego (HR 2,27; 1,95-2,65) i innych zgonów związanych z chorobami naczyniowymi (HR 1,73; 1,51-1,98) [17].

Epidemiologia *prediabetes* różni się znacznie w oparciu o dane z piśmiennictwa w zależności od wybranej definicji i metodologii. Częstość występowania dysglikemii stale rośnie: szacuje się że 541 mln dorosłych (10,6%) ma IGT, a 319 mln dorosłych (6,2%) ma IFG [8]. Jeszcze 4 lata wcześniej ta sama federacja szacowała częstość występowania IGT na 7,3% populacji światowej, co odpowiadało 352,1 mln osób [18]. Nie wykazano istotnej zależności między częstością występowania *prediabetes* a płcią. Około połowa pacjentów ze stanem przedcukrzycowym to osoby poniżej 50. roku życia [12, 18]. Według Centrum Kontroli i Zapobiegania Chorobom, co trzeci dorosły Amerykanin zmaga się obecnie z hiperglikemią [6]. Rozpowszechnienie *prediabetes* w badaniu WOBASZ II było znacznie wyższe w porównaniu z WOBASZ I - nastąpił wzrost IFG z 9,3% do 18,4% [13, 14]. Łączna częstość występowania IFG w innym badaniu dotyczącym polskiej populacji wynosiła 15,6% [14]. W bardzo dużym



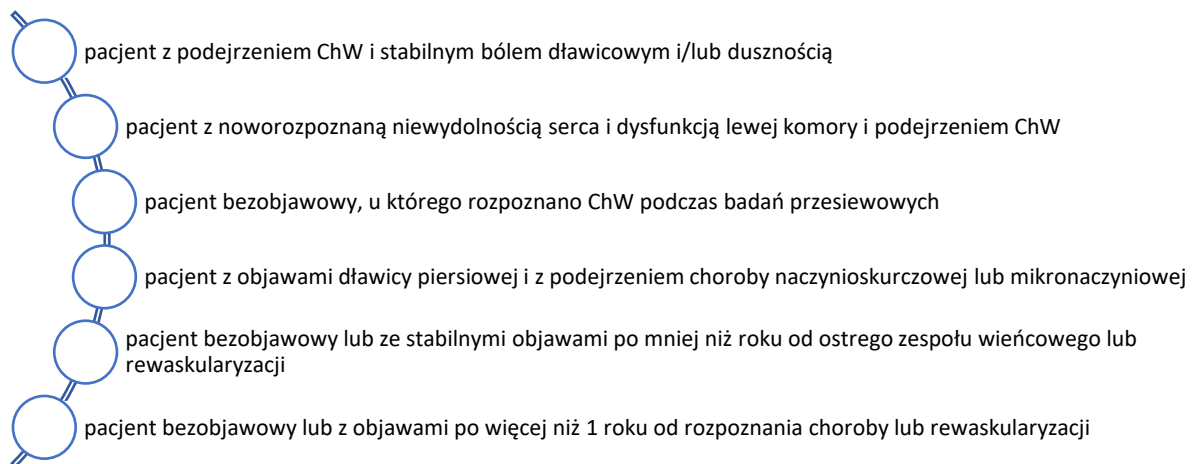
norweskim badaniu populacyjnym, które do postawienia diagnozy *prediabetes* wykorzystało tylko wartości HbA1c, oszacowano częstość występowania na 6,4% [19]. Wczesne rozpoznanie stanu przedcukrzycowego ma kluczowe znaczenie kliniczne. Po pierwsze, obecność hiperglikemii niezwiązanej z cukrzycą oznacza zwiększone ryzyko rozwoju DMt2 [20], która stanowi ponad 90% wszystkich przypadków cukrzycy na świecie, więc umożliwia podjęcie wcześniejszych działań prewencyjnych [1]. Co więcej, istnieją dowody, że stan przedcukrzycowy oznacza zwiększoną zapadalność na choroby układu sercowo-naczyniowego [21].

#### 5.4. Przewlekły zespół wieńcowy

##### 5.4.1. Kryteria diagnostyczne

Choroba wieńcowa (ChW) jest związana z tworzeniem się blaszek miażdżycowych w tętnicach nasierdziowych, co może prowadzić do ich zwężenia i zamknięcia. Proces ten można modyfikować poprzez dostosowanie stylu życia, leczenie farmakologiczne czy interwencje inwazyjne mające na celu osiągnięcie stabilizacji lub regresji choroby [22]. Choroba może mieć długie, stabilne okresy, ale może również stać się niestabilna w dowolnym momencie. ChW należy do chorób przewlekłych oraz postępujących z możliwymi okresami niemymi klinicznie [22]. Charakter ChW wiąże się z jej manifestacją kliniczną, którą można sklasyfikować na ostre zespoły wieńcowe oraz przewlekłe zespoły wieńcowe (PZW). Co więcej, ChW jest wiodącą przyczyną zgonów zarówno w krajach rozwiniętych, jak i rozwijających się [23].

Nawiązując do wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2019 roku, PZW opisuje sześć najczęściej występujących sytuacji klinicznych (Rysunek 1) [24].



Rysunek 1 Najczęściej spotykane sytuacje kliniczne opisujące przewlekły zespół wieńcowy.

Dławica piersiowa to zespół kliniczny występujący w przebiegu choroby niedokrwiennej serca. Charakteryzuje się występowaniem bólu w klatce piersiowej z powodu niedotlenienia mięśnia sercowego, niezwiązanego z martwicą kardiomiocytów [25]. Stabilną dławicę piersiową rozpoznaje się, jeśli objawy nie uległy nasileniu w ciągu ostatnich 2 miesięcy [24,26].

#### 5.4.2. Etiopatogeneza

Miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa (ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease) odpowiada obecnie za większość zgonów na całym świecie [23], a jej najczęstszą manifestacją kliniczną jest ChW [27]. Miażdżycą to przewlekła choroba zapalna tętnic, w której obecne są zmiany w obrębie ścian naczyń z towarzyszącym włóknieniem i gromadzeniem lipidów. Koncepcje patofizjologii miażdżycy znacznie się zmieniały na przestrzeni lat [27]. Najnowsze z nich wskazują na stan zapalny jako sposób, w który czynniki ryzyka wpływają na komórki ściany tętnic [25].

Miażdżycą jest procesem chorobowym charakteryzującym się dysfunkcją śródbłonna, stanem zapalnym toczącym się w obrębie błony wewnętrznej i reakcją komórek mięśni gładkich (VSMCs, *vascular smooth muscle cells*) [27]. Blaszką miażdżycową cechuje się nagromadzeniem lipidów, komórek zapalnych, VSMCs i tkanki łącznej w błonie wewnętrznej tętnicy [28, 29]. Głównymi składnikami komórkowymi blaszki miażdżycowej są: VSMCs i limfocyty, najobficiej występujące w czapeczce włóknistej; makrofagi, które dominują w rdzeniu lipidowym [30]. Bogate w komórki zapalne obszary brzeżne blaszek miażdżycowych są szczególnie podatne na pęknięcia [29]. Powiększanie się blaszki miażdżycowej powoduje odśrodkową przebudowę tętnicy wskutek nasilenia się procesu zapalnego w obrębie blaszki lub dośrodkową z zawężaniem światła naczynia [29, 30].

Aterogeneza obejmuje aktywację, dysfunkcję śródbłonna, gromadzenie i modyfikację lipidów, migrację VSMC i utrzymujący się stan zapalny, który ostatecznie prowadzi do powstania blaszki miażdżycowej [31]. Dysfunkcja śródbłonna jest uznawana za jeden z najwcześniejszych prekursorów aterogenezy, o wiele lat poprzedza jawną miażdżycę [29]. Jest ona indukowana przez cytokiny proaterogenne m.in. interferon gamma czy czynnik martwicy nowotworów alfa (TNF- $\alpha$ ), które są uwalniane przez leukocyty [31]. Zarówno w rozwoju jak i progresji miażdżycy bierze udział pierwotna i wtórna odpowiedź immunologiczna. Obecność fragmentów utlenionych cząsteczek LDL (oxLDL, *oxidized low-density lipoprotein*) i białek szoku cieplnego stymuluje odpowiedź układu immunologicznego [32]. Antygeny te są związane

przez receptory toll-podobne, które występują głównie na makrofagach i śródbłonku, a ich ekspresja jest znacznie zwiększona w blaszce miażdżycowej [32]. Po aktywacji mechanizmów immunologicznych, dochodzi do przemian monocytów. Do przekształcenia się w blaszkę miażdżycową, niezbędne jest przechodzenie VSMCs z błony środkowej do błony wewnętrznej pod wpływem m.in. płytkopochodnego czynnika wzrostu i angiotensyny II [31, 32]. W progresji miażdżycy, poza migracją i proliferacją VSMCs, następuje przebudowa macierzy pozakomórkowej pod wpływem m.in. transformującego czynnika wzrostu TGF- $\beta$  [31, 32]. Ostatecznie, blaszka miażdżycowa wraz z jej przebudową i rozwojem może ulec uwapnieniu. Proces ten możemy porównać do kościotworzenia, w którym uczestniczą multipotentjalne komórki ściany naczyń oraz komórki mięśni gładkich. Zwapnienie blaszek miażdżycowych jest klinicznym markerem ASCVD. Zwapnienia o różnych rozmiarach mogą mieć różne role w stabilizacji blaszki miażdżycowej. Wykazano, że pęknięcie blaszki miażdżycowej częściej występuje przy większej liczbie ogniskowych zwapnień i rzadziej przy dużych zwapnieniach [32, 33]. Aterogeneza jest procesem bardzo złożonym, w którym uczestniczy szereg cytokin prozapalnych oraz komórek układu immunologicznego. Postępy w zrozumieniu podłoża miażdżycy doprowadziły nas do nowych strategii prewencji i form terapeutycznych.

#### 5.4.3. Czynniki wpływające na patogenezę PZW ze szczególnym uwzględnieniem zaburzeń metabolizmu glukozy

Aterogenezę nasila szereg czynników ryzyka, które możemy podzielić na modyfikowalne i niepodlegające modyfikacji [33]. Wśród czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (CVR, cardiovascular risk) niepodlegających modyfikacji wyróżnimy wiek, płeć męską oraz wczesne występowanie w rodzinie chorób na podłożu miażdżycy [34]. Na podstawie badań obejmujących cały genom (GWAS, *genome-wide association studies*) stwierdzono, że wiele wariantów genetycznych jest związanych z patogenezą miażdżycy, a udział uwarunkowań genetycznych szacuje się na 10-40%, w zależności od metodologii i uwzględnienia czynników genetycznych wpływających na wystąpienie czynników ryzyka związanych z PZW [28]. Czynniki genetyczne i środowiskowe współdziałają ze sobą w celu określenia fenotypu klinicznego chorób układu krążenia [35].

Dzięki badaniom epidemiologicznym nastąpił znaczący rozwój w ustaleniu czynników ryzyka związanych z rozwojem miażdżycy jak również PZW. Do powszechnie znanych czynników ryzyka możemy zaliczyć: palenie papierosów [36], hiperlipidemię [37], nadciśnienie tętnicze [38], otyłość oraz cukrzycę [39]. Badania kliniczno-kontrolne obejmujące

20 milionów osób jednoznacznie wykazały, że większą częstość zgonów z powodu ChW ujawniono u palaczy niż u osób niepalących [40]. Występowanie ChW wzrasta wraz z wydłużeniem czasu trwania palenia, liczbą wypalanych papierosów i zwiększoną głębokością wdychania dymu [40]. Do modyfikowalnych czynników ryzyka możemy również zaliczyć małą aktywność fizyczną, nieprawidłowe żywienie oraz nadciśnienie tętnicze [36, 37]. Co więcej, frakcja LDL cholesterolu jest uważana za główną determinantę miażdżycy oraz cel terapii obniżającej poziom lipidów w zapobieganiu ASCVD [41]. Natywny LDL nie jest pobierany przez makrofagi *in vitro*, ale musi zostać zmodyfikowany, aby promować tworzenie komórek piankowatych w blaszce miażdżycowej [42]. Modyfikacja oksydacyjna przekształca LDL w cząsteczki aterogenne, które inicjują reakcje zapalne. Wchłanianie i akumulacja oxLDL przez makrofagi inicjuje szeroki zakres bioaktywności prowadzących do rozwoju zmian miażdżycowych. Zatem obniżenie stężenia cholesterolu LDL za pomocą statyn zmniejsza ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych [43].

Kolejnym czynnikiem ryzyka podlegającym modyfikacji jest otyłość, wieloczynnikowa choroba przewlekła charakteryzująca się nagromadzeniem trzewnej i podskórnej tkanki tłuszczowej, co prowadzi do predyspozycji do chorób kardiometabolicznych [44]. Związek między otyłością a miażdżycą jest wynikiem wielu mechanizmów, w tym nieprawidłowości w metabolizmie lipidów, insulinooporności, stanu zapalnego, dysfunkcji śródbłonna oraz braku równowagi adipokin a aktywacją inflamasomu [44, 45]. Nowsze dane wskazują na rolę upośledzonej autofagii i zmienionej homeostazy mikrobiomu jelitowego jako potencjalnie przyczyniających się czynników do rozwoju ASCVD u osób otyłych [45].

DMt2 i wpływ na patogenezę ASCVD stanowi od wielu lat obiekt zainteresowania naukowców. Zaobserwowano, że ryzyko wystąpienia miażdżycy jest wyższe u pacjentów z DMt2 niż bez [46]. W innym badaniu wykazano, że pacjenci z DMt2 bez wcześniejszego zawału serca (MI, *myocardial infarction*) mają równie wysokie ryzyko MI, jak pacjenci bez DMt2 z wcześniejszym MI, co wskazuje na zwiększone CVR w grupie pacjentów z dysglikemią [47]. Warto zauważyć, że ryzyko powikłań makronaczyniowych wzrasta wraz z nasileniem zaburzeń metabolizmu glukozy [48]. Dane z prospektywnego badania Whitehall wykazały, że ryzyko ASCVD było prawie dwukrotnie wyższe u osób z IGT w porównaniu z osobami z prawidłową tolerancją glukozy [48]. Szacuje się, że 40-50% osób ze stanem przedcukrzycowym rozwinię DMt2 w ciągu 10 lat, co podkreśla znaczenie wczesnego wykrywania nieprawidłowego metabolizmu glukozy w celu zapobiegania progresji prediabetes do DMt2, a tym samym opóźnienia wystąpienia powikłań makro- i mikronaczyniowych [49]. Zarówno DMt2 i IGT są uważane za czynniki zwiększające CVR, jednak obserwacja Euro

Heart Survey wykazała, że roczne przeżycie jest znacznie wyższe u osób z prediabetes w porównaniu z osobami z DMt2 [50]. Co więcej, krzywe przeżycia mają tendencję do nakładania się w dłuższej perspektywie, wzmacniając w ten sposób koncepcję, że wszystkie etapy zaburzeń metabolizmu glukozy są związane ze zwiększonym ryzykiem zachorowalności i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych [51]. Potwierdza to również badanie Atherosclerosis Risk in Communities z 2010 roku, gdzie odnotowano większą częstość występowania zaburzeń sercowo-naczyniowych i śmiertelności także u osób bez klinicznych objawów DMt2, ale mających przejściową hiperglikemię [52]. Przy zwiększającej się populacji osób z zaburzeniami metabolizmu glukozy, wyodrębnienie grup szczególnie narażonych na wystąpienie incydentów sercowo-naczyniowych jest niezwykle istotne z punktu widzenia zarówno zdrowia publicznego jak i indywidualnego zdrowia jednostki.

U podłoża opisanych skutków DMt2 i prediabetes leży insulinooporność i hiperglikemia, które mogą promować aterogenezę i progresję blaszki miażdżycowej poprzez wpływ na biologię komórek zmian miażdżycowych [53]. Podsumowując, insulinooporność jest szeroko powiązana z przewlekłym stanem zapalnym niskiego stopnia i produkcją cytokin prozapalnych, takich jak TNF- $\alpha$ , interleukina 6, 8, inhibitor aktywatora plazminogenu-1 czy białko chemotaktyczne monocytów-1 [54]. We wczesnych stadiach zmian miażdżycowych, insulinooporność wiąże się ze spadkiem aktywacji śródbłonkowej syntazy tlenku azotu i tym samym jego produkcji. W wyniku tych zmian dochodzi do dysfunkcji i aktywacji śródbłonka, co prowadzi do wadliwego rozszerzenia naczyń krwionośnych i zwiększonego wnikania komórek zapalnych do blaszki miażdżycowej [55]. W zaawansowanych blaszkach miażdżycowych insulinooporność może promować apoptozę, co przyczynia się do osłabienia czapeczki włóknistej i martwicy blaszki miażdżycowej, a w efekcie może prowadzić do jej pęknięcia i ostrego zakrzepowego zamknięcia naczyń krwionośnych [56].

Miażdżyca ma długą fazę przedkliniczną, a ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych może być wysokie nawet u osób bezobjawowych [57]. CVR to obliczone prawdopodobieństwo wystąpienia ASCVD lub zgonu z jej powodu w określonym czasie [58]. W praktyce wykorzystujemy do jego obliczania kalkulatory Systematic Coronary Risk Estimation 2 (SCORE2) oraz Systematic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons (SCORE2-OP) [58]. SCORE2 i SCORE2-OP szacują indywidualne 10-letnie ryzyko wystąpienia śmiertelnych i nieśmiertelnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MI, udar mózgu) u osób pozornie zdrowych. Stanowią podstawę prawidłowego postępowania w zakresie profilaktyki i terapii ASCVD. Dzięki nim możemy ustalić intensywność zalecanej interwencji farmakologicznej i/lub w zakresie stylu życia pacjenta. Dodatkowo pomagają w ustaleniu celów terapeutycznych i w

edukacji pacjenta w zakresie profilaktyki sercowo-naczyniowej [58]. Wiele pozycji w literaturze opisuje czynniki ryzyka ASCVD, jednak w praktyce ocena wszystkich nie jest możliwa ze względu na czasochłonne i skomplikowane oznaczenia czy brak wiarygodnej informacji na temat wpływu czynnika na rokowanie. W ostatnim czasie prewencja sercowo-naczyniowa i wyodrębnienie grup pacjentów szczególnie narażonych na wystąpienie ASCVD w przyszłości, stały się przedmiotem wielu badań naukowych. W kalkulatorach jest brana pod uwagę DMt2 jako czynnik zwiększający CVR, jednak prediabetes nie jest wyszczególniony. Badania nad grupą z hiperglikemią są niezwykle istotne w celu stratyfikacji ryzyka oraz wyodrębnienia osób, które mimo braku objawów mają zwiększone ryzyko wystąpienia miażdżycy przedklinicznej.

## 6. Omówienie prac składających się na rozprawę doktorską

### 6.1. Założenia i cel pracy

Celem pracy była ocena częstości występowania DMt2 i stanu przedcukrzycowego w populacji pacjentów z PZW jak i w populacji ogólnej, a także określenie czynników warunkujących obecność zaburzeń metabolizmu glukozy w wymienionych populacjach.

Celami szczegółowymi były:

1. Ustalenie częstości występowania DMt2 i stanu przedcukrzycowego w populacji pacjentów z PZW oraz w populacji ogólnej.
2. Ocena rozpowszechnienia niezdiagnozowanej DMt2 i stanu przedcukrzycowego w populacji pacjentów z PZW oraz w populacji ogólnej.
3. Przedstawienie charakterystyki pacjentów z DMt2 i prediabetes oraz nieświadomych posiadania tych schorzeń.
4. Identyfikacja czynników związanych z rozwojem dysglikemii u pacjentów z PZW.
5. Ocena parametrów istotnie różnicujących pacjentów w odniesieniu do zaburzeń metabolizmu glukozy.

### 6.2. Materiały i metody

Badaniem zostały objęte dwie populacje: pacjenci z PZW, którzy byli badani pomiędzy 12 a 18 miesiącem po ostrym zespole wieńcowym lub przezskórnej interwencji wieńcowej (była to część populacji badania **POLASPIRE** – wielośrodkowego badania przekrojowego). W grupie pacjentów z PZW, wszyscy zaproszeni do wizyty pacjenci (w wieku  $\geq 18$  lat i  $< 80$  lat w momencie wystąpienia zdarzenia lub zabiegu) byli hospitalizowani przed zdarzeniem na jednym z oddziałów kardiologicznych z powodu: ostrego zawału serca, niestabilnej dławicy piersiowej, elektywnej przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI) lub operacji pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG). Dane retrospektywne uzyskano z dokumentacji medycznej.

Drugą populację stanowiły osoby wylosowane z populacji ogólnej miasta Białegostoku w ramach badania kohortowego **BIAŁYSTOK PLUS** (Polish Longitudinal University Study).

Badanie Białystok PLUS jest przeprowadzane od 2018 roku na próbie mieszkańców w wieku 20-79 lat średniej wielkości miasta. Na podstawie statystyk demograficznych Głównego Urzędu Statystycznego oraz pseudonimowanej listy mieszkańców z Urzędu Miejskiego w Białymstoku została stworzona baza danych. Zbiór danych został ograniczony do osób w wieku 20-79 lat, a kategorie oparte na płci i 5-letnich przedziałach (20-24, 25-29 itd.) zostały przypisane, zapewniając łącznie 24 podkategorie. Z każdej podkategorii osobno losowo zostali wybrani obywatele w takiej liczbie, która pozwoliła uzyskać rozkład proporcji podobny do tego w populacji miasta. Wybrani mieszkańcy zostali zaproszeni do udziału w badaniu za pośrednictwem listu i zachęceni do skontaktowania się w celu zaplanowania wizyty. Nie było kryteriów stałego wykluczenia z projektu Białystok PLUS, natomiast wizyta nie była przeprowadzana w ciągu 6 tygodni od infekcji lub zabiegu operacyjnego.

W badaniu wykorzystano szczegółowy medyczny wywiad zebrany podczas wizyty w Ośrodku Badań Populacyjnych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Pacjenci zostali poddani pomiarom antropometrycznym - zmierzono obwód szyi, talii i bioder oraz wzrost (taśma SECA 201, Hamburg, Niemcy). Na tej podstawie wyliczono wskaźnik talia - biodra (WHR, *waist to hip ratio*). Ciśnienie krwi (BP, *blood pressure*) zmierzono metodą oscylometryczną (Healthcare Co. Ltd. MG Comfort) po 5 minutowym spoczynku w pozycji siedzącej. Nadciśnienie zdefiniowano jako skurczowe ciśnienie krwi  $\geq 140$  mmHg lub rozkurczowe ciśnienie krwi  $\geq 90$  mmHg lub nadciśnienie w wywiadzie lub stosowanie leków hipotensyjnych. Skład ciała oceniono metodą absorpcjometrii rentgenowskiej o podwójnej energii (DEXA, *dual energy x-ray absorptiometry*) (GE Healthcare, Chicago, IL, USA) z całkowitą masą ciała podzieloną na 3 komponenty: tłuszczową, beztłuszczową i kostną oraz wykorzystując bioimpedancję – InBody 770. Do analiz wykorzystano również podziały na tłuszczową i beztłuszczową tkankę androidalną i gynoidalną. Współczynnik masy ciała (BMI, *body mass index*) został wyliczony poprzez podzielenie masy ciała wyrażonej w kilogramach przez wzrost podniesiony do kwadratu, wyrażony w metrach [59].

Protokół badania dotyczący oceny metabolizmu glukozy był taki sam dla wszystkich pacjentów. Rozpoznanie DMt2 oraz IFG i/lub IGT zostały postawione z wykorzystaniem kryteriów WHO [9]. Doustny test obciążenia 75 g glukozy został wykonany u wszystkich pacjentów z wyjątkiem: 1) pacjentów chorujących na DMt2, 2) pacjentów, którzy zadeklarowali przyjmowanie leków hipoglikemizujących, 3) pacjentów, którzy z przyczyn technicznych nie mogli wykonać testu. Pacjenci, którzy nie deklarowali rozpoznania DMt2 w



wywiadzie i mieli stężenie glukozy na czczo powyżej 126 mg/dl w pojedynczym pomiarze oraz stężenie glukozy we krwi po 2 h OGTT w zakresie od 140 do 200 mg/dl, włączono do grupy IGT. Do rozpoznania cukrzycy nie brano pod uwagę HbA1c. Do analiz laboratoryjnych wykorzystano krew żylną pobraną od pacjentów na czczo oraz po pierwszej i drugiej godzinie OGTT.

W Tabeli 2 przedstawiono metody wykorzystane do oznaczeń biochemicznych.

Tabela 2 Metody wykorzystane do oznaczeń parametrów biochemicznych

PARAMETR	METODA	SPRZĘT
<b>Glikemia na czczo oraz po 120. minutach OGTT</b>	Metoda enzymatyczna z heksokinazą	Cobas c111, ROCHE Diagnostic Ltd., Rotkreuz, Switzerland
<b>Hemoglobina A1c (HbA1c)</b>	Metoda wysokosprawnej chromatografii cieczowej jonowymiennej (HPLC, high performance liquid chromatography)	Bio-Rad, Hercules, CA, USA
<b>Triglicerydy (TG)</b> <b>Cholesterol całkowity (TC, total cholesterol)</b> <b>Frakcja LDL cholesterolu (LDL-C)</b> <b>Frakcja HDL cholesterolu (HDL-C)</b>	Metoda enzymatyczno-kolorymetryczna	Cobas c111, ROCHE Diagnostic Ltd., Rotkreuz, Switzerland
<b>Białko C-reaktywne (hsCRP, High-sensitivity C-reactive protein)</b>	Metoda immunoturbidymetryczna ze wzmocnieniem cząstkami lateksu	Cobas c111, ROCHE Diagnostic Ltd., Rotkreuz, Switzerland
<b>Peptyd natriuretyczny typu B (NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide)</b>	metoda elektrochemiluminescencji (ECLIA)	Cobas e411, ROCHE Diagnostic Ltd., Rotkreuz, Switzerland
<b>Wysokoczula troponina T (hs-TnT, high-sensitivity troponin T)</b>		
<b>Interleukina-6</b>		
<b>Insulina na czczo oraz po 120. minutach OGTT</b>		

### 5.3. Analiza statystyczna

Analizę statystyczną uzyskanych wyników przeprowadzono z wykorzystaniem oprogramowania komputerowego STATA 16 firmy College Station, SPSS 27.0 firmy IBM oraz Python 3.9. Wszystkie hipotezy statystyczne zweryfikowano na poziomie istotności 0,05. W celu oceny normalności rozkładu zmiennych losowych wykorzystano test Shapiro-Wilka. Zmienne ciągłe, w przypadku rozkładu normalnego, zostały przedstawione jako średnia i odchylenie standardowe. Pozostałe zmienne zostały przedstawione jako mediana oraz przedział pierwszy-trzeci kwartyli. Zmienne jakościowe zostały przedstawione w postaci liczebności i wartości procentowej. Różnice pomiędzy grupami zmiennych ilościowych zostały określone przy użyciu testów U-Manna-Whitneya lub Kruskalla-Wallisa. Test niezależności  $\chi^2$  Pearsona użyto w celu porównania kategorii rozpoznania zmiennych nominalnych. Dokładne porównania między poszczególnymi grupami przeprowadzono za pomocą testów post hoc Dunna- Bonferroniego. Modele regresji logistycznej zostały przedstawione przy użyciu ilorazu szans (OR, *odds ratio*) i 95% przedziałów ufności (CI, *confidence intervals*). Dane dotyczące wieku i płci w populacji ogólnej zostały przeliczone jako suma ważona dla populacji miasta Białegostoku.

### 5.4. Omówienie wyników dotyczących populacji z przewlekłym zespołem wieńcowym

Łącznie zakwalifikowano do analizy 1233 pacjentów, średni wiek wynosił  $69,9 \pm 8,4$  lat (mediana 68 lat), a 71% uczestników stanowili mężczyźni. Wykluczaliśmy 121 pacjentów, u których nie mieliśmy informacji na temat cukrzycy w wywiadzie oraz stężenia glukozy na czczo. Grupę badaną podzieliśmy na mniejsze podgrupy według następujących kryteriów: 1) osoby z rozpoznaną DMt2 przed hospitalizacją na podstawie informacji z listu wypisowego ze szpitala lub danych zebranych podczas wywiadu, tj. przyjmowania leków hipoglikemizujących (z wyłączeniem metforminy podawanej z przyczyn pozacukrzycowych) lub informacji o rozpoznaniu cukrzycy przekazanych przez personel medyczny w przeszłości  $n=479$  (43,1%), z czego 27 pacjentów miało postawioną diagnozę po hospitalizacji; 2) pacjenci, u których wykonano OGTT  $n=546$ ; 3) 87 pacjentów bez DMt2 oraz bez wykonanego OGTT z przyczyn technicznych. Na podstawie wyników OGTT, postawiliśmy 28 nowych rozpoznania DMt2 (5,1%), z czego 21 (75%) stanowili mężczyźni. Rozpowszechnienie stanu przedcukrzycowego w badanej populacji stwierdzono w 395 (72,3%) przypadkach - izolowany IFG stwierdzono u 234 osób (42,9%), a IGT u 161 (29,5%). Odsetek osób z glukozą na czczo w granicach normy

lub z wyłącznie IFG, u których rozpoznano DMt2 wynosił 3,11% (n = 17) lub IGT 24,7% (n = 135).

Grupy z i bez DMt2 istotnie różniły się pod względem zmiany stylu życia w okresie po hospitalizacji. Większy odsetek osób z rozpoznaną wcześniej DMt2 zdecydował się na ograniczenie spożycia tłuszczów ( $p < 0,001$ ), a także cukru ( $p < 0,001$ ) i alkoholu ( $p = 0,03$ ). Osoby z rozpoznaną wcześniej DMt2 były istotnie starsze niż osoby bez tego rozpoznania ( $p < 0,01$ ), a także miały średnio większą masę ciała, obwód talii, BMI i HbA1C niż pozostali pacjenci. Z drugiej strony charakteryzowały się lepszym profilem lipidowym. Pacjenci bez zaburzeń metabolizmu glukozy charakteryzowali się istotnie niższą masą ciała i BMI w porównaniu z pacjentami z prediabetes. Porównując wszystkie grupy z cukrzycą: wcześniej zdiagnozowana, rozpoznaną po hospitalizacji oraz nowozdiagnozowanych w trakcie badania, nie różniły się pod względem cech antropometrycznych (BMI, masa ciała, obwód talii) oraz gospodarki lipidowej. Istotne różnice w HbA1C zaobserwowano pomiędzy pacjentami z DM rozpoznaną już przed hospitalizacją a pozostałymi pacjentami diabetycznymi ( $p < 0,01$ ). W celu oszacowania możliwych predyktorów rozwoju dysglikemii w okresie po zdarzeniu sercowo-naczyniowym przeprowadzono wielomianowe analizy regresji logistycznej. W modelu wieloczynnikowym (zmiennie niezależne: HDL-C, triglicerydy, BMI) wykazano, że szanse rozwoju prediabetes w porównaniu z pozostawianiem w normoglikemii były 1,123 (CI): 1,042-1,209) razy większe dla każdej jednostki wzrostu BMI mierzonego podczas hospitalizacji. Model ze zmiennymi niezależnymi HDL-C i BMI wskazał, że szanse rozwoju prediabetes mnożą się o 1,114 (CI: 1,035-1,198) na każdy wzrost jednostek BMI; w porównaniu z normoglikemią szanse rozwoju DM są mniejsze wśród pacjentów z wyższym stężeniem HDL-C (OR = 0,145, CI: 0,038-0,546). Analiza krzywych ROC potwierdziła, że BMI podczas hospitalizacji był dobrym predyktorem rozwoju dysglikemii (AUC = 0.63; CI: 0.563–0.704).

Przedstawione powyżej wyniki zostały omówione w pracy oryginalnej pt. *Undiagnosed Diabetes and Prediabetes in Patients with Chronic Coronary Syndromes-An Alarming Public Health Issue* opublikowanej w Journal of Clinical Medicine (140 punktów ministerialnych).

##### 5.5. Omówienie wyników dotyczących populacji ogólnej

Analiza obejmowała 1051 uczestników włączonych do badania kohortowego Białystok PLUS. Dane z wywiadu ujawniły 75 przypadków DMt2, co stanowiło 7,14% ogółu. Na podstawie badań laboratoryjnych stwierdziliśmy, że stan przedcukrzycowy występował u 410

badanych (około 40%). Wyodrębniliśmy grupę populacyjną bez zaburzeń metabolizmu glukozy, która stanowiła 47,1% (n = 495). Uczestnicy z IFG stanowili 22,93% (n = 241), a z IGT 16,1% (n = 169). Wśród tych pacjentów wykryliśmy 104 chorych zarówno z IGT, jak i IFG (25,37% wszystkich osób ze stanem przedcukrzycowym). Ponadto wykazaliśmy, że u 6,76% (n = 71) osób rozpoznano cukrzycę po raz pierwszy po przejściu OGTT w naszym badaniu. Z tej grupy 62% (n = 44) miało glukozę na czczo poniżej 126 mg/dl, co sugeruje, że OGTT powinien być wykonywany rutynowo w celu diagnostyki zaburzeń metabolizmu glukozy. W całej populacji stwierdzono 146 (13,8%) chorych na DMt2. Mężczyźni stanowili mniejszość zarówno w grupie z noworozpoznaną DMt2 (47,8%) jak i w grupie z IGT (47,3%). U badanych z IFG mężczyźni stanowili 59,3%. Zaobserwowano również różnice pomiędzy wartościami BMI w grupie bez upośledzonego metabolizmu glukozy i u diabetyków. Mediana wieku w grupie bez zaburzeń metabolizmu glukozy wynosiła 40 lat, a chorzy na cukrzycę byli starsi o 25 lat. Do postawienia diagnozy DMt2 nie wykorzystywaliśmy stężenia HbA1c, jednak tylko pacjenci z DMt2 mieli wartości powyżej 6,5%. Większość pacjentów z nowo zdiagnozowaną DMt2 miała wartości HbA1c < 6,5% (n = 61; 85,92%), dlatego wykonanie OGTT w celu rozpoznania DMt2 jest niezbędne. W przeliczeniu wyników na populację miasta Białegostoku, dysglikemia jest bardziej powszechna wśród mężczyzn. Nowo zdiagnozowana DMt2 występuje w równym stopniu u obu płci. Częstość występowania wszystkich zaburzeń metabolizmu glukozy wzrasta wraz z wiekiem. Największą częstość występowania zarówno rozpoznanej, jak i nierozpoznanej DMt2 stwierdziliśmy u pacjentów powyżej 55. roku życia, ale już powyżej 40. roku życia zaobserwowaliśmy wyraźny wzrost częstości. Analizując dostępne dane, staraliśmy się wyodrębnić parametry, które pomogą w różnicowaniu nowo zdiagnozowanej DMt2 od populacji bez zaburzeń metabolizmu glukozy. BMI może być wykorzystany jako wskaźnik różnicujący grupę z DMt2 od pacjentów bez zaburzonego metabolizmu glukozy. Dodatkowo, parametry składu ciała - WHR, jak również te uzyskane na podstawie DEXA, mogłyby umożliwić klinicyście przewidywanie, kto ma zwiększoną predyspozycję do rozwoju zaburzeń metabolizmu glukozy. Stosunek całkowitej masy beztłuszczowej do masy tłuszczowej różnił się istotnie między grupą z nowo rozpoznaną DMt2 a grupą pacjentów bez zaburzonego metabolizmu glukozy ( $p < 0,05$ ).

Przedstawione powyżej wyniki zostały omówione w pracy oryginalnej pt. *The prevalence of diabetes and prediabetes: a population-based study* opublikowanej w Polskim Archiwum Medycyny Wewnętrznej (200 punktów ministerialnych).





## 5.6. Wnioski

1. Częstość występowania niezdiagnozowanej DM i stanu przedcukrzycowego jest bardzo wysoka u pacjentów z PZW – odpowiednio 5,1% oraz 72,3% (w tym IFG – 42,9%, IGT – 29,5%).
2. W grupie pacjentów z wysokim ryzykiem rozwoju DMt2, sam pomiar glukozy na czczo nie wystarcza do postawienia rozpoznania – konieczne jest wykonanie OGTT.
3. Nasze wyniki sugerują, że należy rozważyć wykonanie OGTT u pacjentów z PZW rok po hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych, szczególnie u osób z wyższym BMI.
4. Czynnikiem, na które należy zwrócić szczególną uwagę u pacjentów z PZW i zwiększoną predyspozycją do rozwinięcia DMt2 jest wysokie BMI i obniżone stężenie HDL-C.
5. Wczesne rozpoznanie DMt2 i stanu przedcukrzycowego u pacjentów z PZW jest kluczowe również dla leczenia nefarmakologicznego – pacjenci, którzy byli świadomi swojej choroby lepiej stosowali się do zaleceń modyfikacji stylu życia.
6. Częstość występowania cukrzycy w populacji ogólnej jest bardzo wysoka, z czego blisko 50% pozostaje nierozpoznana.
7. Grupa pacjentów wymagających szczególnej obserwacji z powodu hiperglikemii jest niejednorodna - dobrze zebrany wywiad lekarski, BMI oraz parametry składu ciała, takie jak stosunek masy beztłuszczowej do masy tłuszczowej, to parametry, na które lekarze powinni zwracać szczególną uwagę, rozważając wykonanie OGTT w celu rozpoznania DMt2.

## 7. Publikacje stanowiące rozprawę doktorską

Article

# Undiagnosed Diabetes and Prediabetes in Patients with Chronic Coronary Syndromes—An Alarming Public Health Issue

Natalia Drobek <sup>1,2</sup>, Paweł Sowa <sup>1</sup> , Piotr Jankowski <sup>3,4</sup> , Maciej Haberka <sup>5</sup>, Zbigniew Gašior <sup>5</sup>, Dariusz Kosior <sup>6,7</sup>, Danuta Czarnicka <sup>4</sup>, Andrzej Pająk <sup>8</sup>, Karolina Szostak-Janiak <sup>5</sup>, Agnieszka Krzykwa <sup>7</sup>, Małgorzata Setny <sup>7</sup> , Paweł Kozieł <sup>4</sup>, Marlena Paniczko <sup>1</sup> , Jacek Jamiołkowski <sup>1</sup>, Irina Kowalska <sup>9</sup> and Karol Kamiński <sup>1,2,\*</sup>

- <sup>1</sup> Department of Population Medicine and Lifestyle Diseases Prevention, Medical University of Białystok, 15-089 Białystok, Poland; natalia.drobek@umb.edu.pl (N.D.); mailtosowa@gmail.com (P.S.); m.paniczko@gmail.com (M.P.); jacek909@wp.pl (J.J.)
- <sup>2</sup> Department of Cardiology, University Hospital of Białystok, 15-276 Białystok, Poland
- <sup>3</sup> Polish Mother's Memorial Hospital Research Institute, 93-338 Łódź, Poland; piotrjankowski@interia.pl
- <sup>4</sup> Institute of Cardiology, Jagiellonian University Medical College, 31-008 Kraków, Poland; dczarnicka@interia.pl (D.C.); tragez88@wp.pl (P.K.)
- <sup>5</sup> Department of Cardiology, School of Health Sciences, Medical University of Silesia, 40-055 Katowice, Poland; mhaberka@op.pl (M.H.); zgasior@ptkardio.pl (Z.G.); karolinaszostak@gmail.com (K.S.-J.)
- <sup>6</sup> Mossakowski Medical Research Centre, Polish Academy of Sciences, 01-224 Warsaw, Poland; Dariusz.Kosior@ckmmswia.pl
- <sup>7</sup> Department of Cardiology and Hypertension with the Electrophysiological Lab, Central Clinical Hospital the Ministry of the Interior and Administration, 00-124 Warsaw, Poland; pawlakagnieszka@interia.pl (A.K.); malgoskub@gmail.com (M.S.)
- <sup>8</sup> Department of Clinical Epidemiology and Population Studies, Institute of Public Health, Jagiellonian University Medical College, 31-008 Krakow, Poland; apajak@neostrada.pl
- <sup>9</sup> Department of Internal Medicine and Metabolic Diseases, Medical University of Białystok, 15-089 Białystok, Poland; irinak@poczta.onet.pl
- \* Correspondence: fizklin@gmail.com



**Citation:** Drobek, N.; Sowa, P.; Jankowski, P.; Haberka, M.; Gašior, Z.; Kosior, D.; Czarnicka, D.; Pająk, A.; Szostak-Janiak, K.; Krzykwa, A.; et al. Undiagnosed Diabetes and Prediabetes in Patients with Chronic Coronary Syndromes—An Alarming Public Health Issue. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 1981. <https://doi.org/10.3390/jcm10091981>

Academic Editors: Paula M. Macedo and Paul L. Huang

Received: 17 February 2021

Accepted: 26 April 2021

Published: 5 May 2021

**Publisher's Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Copyright:** © 2021 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/>).

**Abstract:** Dysglycemia is a public health challenge for the coming decades, especially in patients with chronic coronary syndromes (CCS). We want to assess the prevalence of undiagnosed diabetes mellitus (DM) and prediabetes, as well as identify factors associated with the development of dysglycaemia in patients with CCS. In total, 1233 study participants (mean age  $69 \pm 9$  years), who, between 6 and 18 months earlier were hospitalized for acute coronary syndrome or elective revascularization, were examined (71.4% men). The diagnosis of DM, impaired fasting glucose (IFG), impaired glucose tolerance (IGT) have been made according to World Health Organization (WHO) criteria. Based on the oral glucose tolerance test (OGTT) results, DM has been newly diagnosed in 28 (5.1%, mean age  $69.9 \pm 8.4$  years) patients, 75% were male ( $n = 21$ ). Prediabetes has been observed in 395 (72.3%) cases. IFG was found in 234 (42.9%) subjects, 161 (29.5%) individuals had IGT. According to multinomial logistic regression, body mass index (BMI) and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) should be considered when assessing risk of development of dysglycaemia after discharge from the hospital. Among people with previously diagnosed DM, a significantly higher percentage were willing to change their lifestyles after the index event compared to other patients. Patients with chronic coronary syndromes suffer a very high frequency of dysglycaemia. Most patients with chronic coronary syndromes, especially those with high BMI or low HDL-C, should be considered for screening for dysglycemia using OGTT within the first year after hospitalization. A higher percentage of patients who were aware of their diabetic status changed their lifestyles, which added the benefit of timely diagnosis and treatment of diabetes.

**Keywords:** diabetes; prediabetes; chronic coronary syndrome; Body Mass Index

## 1. Introduction

Diabetes mellitus (DM) has been called a public health challenge for the coming decades. Many epidemiological studies revealed that patients with DM had significantly higher risk of cardiovascular diseases, cardiovascular death and neurodegenerative disorders. Both atherosclerosis and glucose metabolism disorders have similar risk factors [1]. DM is a group of metabolic disorders characterized by increased levels of blood glucose, resulting from defects in insulin secretion or insulin action, or both. DM leads over time to notable damage to the vessels, heart, eyes, kidneys or nerves. Moreover, the risk of cardiovascular disease (CVD) is doubled in DM [2] and about 75% of deaths in people with diabetes are due to coronary artery disease [3]. The close association between DM and coronary atherosclerosis have been previously described [4].

The health consequences of prediabetes include not only progression to DM but also a higher risk of atherosclerotic cardiovascular disease and mortality after adjusting for multiple risk factors [5,6]. In a general population, impaired glucose tolerance (IGT) is related to a higher risk of all-cause mortality, coronary heart disease, and stroke [5]. According to an expert panel of the American Diabetes Association, up to 70% of individuals with prediabetes will eventually develop diabetes [7]. However, scientists have not yet come to an unanimous opinion whether treatment should always be applied in patients with prediabetes [8].

Type 2 DM is increasingly common primarily because of increased prevalence of the main non-genetic determinants of the disease like obesity and physical inactivity [9]. The long-term trend of increasing prevalence of obesity among patients with coronary artery disease has been shown recently [10]. According to the World Health Organization (WHO), 422 million people worldwide have diabetes [11]. In recent decades, the prevalence of type 2 DM has risen rapidly, particularly in developing countries [11]. Referring to national figures presents a worrying situation: in Poland, more than 3.5 million people (~9.5% of the population) suffer from DM; however, approximately 750,000 of these individuals have not been diagnosed yet [12]. According to the most recent report of the National Institute of Public Health in Poland from 2017 2,521,000 people were treated for DM, about 8% of the adult Polish population. This means that every 12th adult in Poland suffers from this disease while in a group aged 65 and over it is almost every fourth person (23%). Diabetes was more often diagnosed and treated in women (they accounted for 55% of all cases). Another study suggests that about 20% of people with diabetes do not know that they suffer from this disease [13]. Due to high incidence and morbidity of DM healthcare services' budgets in Europe are strained. The average cost of treating a diabetic patient is almost double of a non-diabetic patient [13]. Diabetes and its complications are a serious public health problem, due to the prevalence, healthcare cost and mortality. DM and prediabetes problems affect millions of people around the world. This situation is further deteriorated by co-existing CVD, which remains the leading cause of death both in Poland and Europe [12,14]. Hence, patients who suffer from CVD and are at risk of DM or prediabetes should be under watchful medical supervision, more emphasis should be put on secondary prevention and timely diagnosis of dysglycaemia as early recognition and treatment of diabetes may significantly improve their prognosis [15].

The aim of the study was to assess the prevalence of undiagnosed DM and prediabetes in patients with chronic coronary syndromes (CCS), as well as identify factors associated with the development of dysglycaemia in patients with CCS.

## 2. Materials and Methods

The study was a part of the POLASPIRE study [16], a multicenter cross-sectional study of patients with CCS. POLASPIRE is a federation of small regional observational studies sharing a common protocol and participating in the European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events (EUROASPIRE V) programme and were conducted in four regions: in the northern part of Poland, in central Poland and in two southern regions. The design and method of the study were described previously [16]. A

retrospective identification of patients who were discharged from one of the 14th hospitals who after invitation for a prospective visit were examined in leading centers in 4 geographical regions. All patients ( $\geq 18$  years and  $< 80$  years of age at the time of their index event or procedure) invited to visit were hospitalized at least than 6 months ago in one of the departments due to: acute myocardial infarction, unstable angina, elective percutaneous coronary intervention (PCI) or coronary artery bypass surgery (CABG). Each part of the study was conducted by researchers who were previously trained. Retrospective data were obtained from medical records. The prospective visit considered of an interview with the patient using EUROASPIRE V questionnaire. Likewise, the following measurements were taken during the visit: height, weight, waist circumference and mean value from two blood pressure measurements. Peripheral intravenous fasting blood samples were collected at the time of the visit. Glycated haemoglobin (HbA1C), total cholesterol (TCH), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), triglycerides (TG) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) have been measured in fasting venous blood. TCH, HDL-C and TG were analyzed in serum, and HbA1C in whole blood by the high-performance liquid chromatography (HPLC) method on a BIO-RAD D-10 (Hercules, CA, USA) analyzer (the reference range is  $< 6\%$ ). Using the Friedewald formula including lipid profile, the LDL-C fraction was computed unless TG were elevated  $> 4.5$  mmol/L. The study protocol regarding an assessment of glucose metabolism was the same for all the patients. Glucose level was determined with the reference enzymatic method with hexokinase in each local laboratory. The diagnoses of DM, IFG or IGT were made according to WHO criteria (Table S1). For people who did not declare diabetes or were taking metformin for other reasons, the standard oral glucose tolerance test (OGTT) after 75 g of glucose load was performed ( $n = 546$ ). The body mass index (BMI) is defined as the body mass divided by the square of the body height ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) and commonly accepted BMI ranges are 25 to 30 for overweight and over 30 for obese [17]. Another parameter of obesity that was measured in the study is waist circumference with normal values in women  $< 80$  cm and in men  $< 94$  cm based on European population [17]. Changes in dietary habits and lifestyle modification were self-reported by a standardized interview questionnaire (EUROASPIRE V).

Statistical analysis was performed using STATA 16 (College Station, TX, USA) and IBM SPSS 25 (NY, USA). The variables were tested for normality using the Shapiro–Wilk test and compared between the categories of diagnosis based on Kruskal–Wallis’ tests for ordinal or quantitative variables and the chi-squared test for nominal variables. Exact comparisons between specific groups were made with Dunn–Bonferroni post hoc tests. The criterion for statistical significance was set at  $p < 0.05$  (confidence interval = 95%). To analyze the ROC (receiver operating characteristic) curve a binary variable were created where prediabetes and diabetes were assigned a value of 1 and normoglycemia a value of 0.

### 3. Results

In total, 1233 study participants (mean age  $69.9 \pm 8.4$  years, median 68) were examined (71% men). After exclusion of patients for whom we did not have any information concerning diabetic status or fasting glucose ( $n = 121$ ), the examined group was classified into smaller subgroups according to the following criteria: (1) Individuals with previously diagnosed DM: on the basis of information from the hospital discharge letter or data collected during an interview, i.e., taking hypoglycemic drugs (excluding metformin given for non-diabetic reasons) or information about diabetes diagnosis provided by medical personnel in the past. This group was additionally divided into subgroups with diagnosed diabetes before the hospital admission or during the year between admission and enrollment in the study. (2) Participants without a history of DM: the majority had OGTT performed ( $n = 546$ ) and the minority ( $n = 87$ ) did not have OGTT due to the patients’ refusal and technical reasons. The groups are depicted in Figure 1.



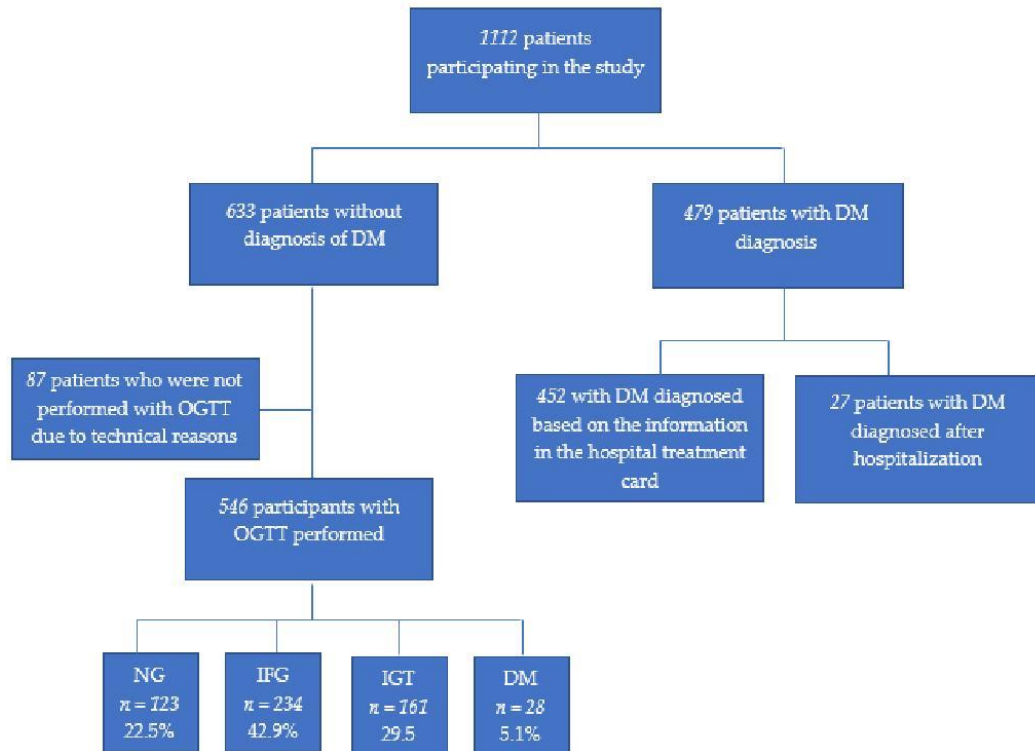


Figure 1. The division of participants into groups.

OGTT was performed in 546 individuals who did not self-report history of DM or use of any glucose-lowering medication (10 patients reported taking metformin for other reasons and they also did not have OGTT). Based on the OGTT results, DM has been diagnosed in 28 (5.1%) subjects: the newly diagnosed diabetes cases, of whom 21 (75%) were males. The prevalence of prediabetes in the examined population was observed in 395 (72.3%) cases. Isolated impaired fasting glucose (IFG) was found in 234 (42.9%) subjects and 161 (29.5%) individuals had IGT. Moreover, we have calculated the percentage of people with fasting blood glucose within the normal range or with solely IFG who have been diagnosed with DM ( $n = 17$ ; 3.11%) or IGT ( $n = 135$ ; 24.7%). We have summarized these results in Table S2. It is worth pointing out that some of the patients with fasting glucose  $\geq 26$  mg/dL might still fulfill diagnostic criteria for diabetes if there was a second fasting measurement available. Thus the number of patients with CCS who develop diabetes might be even higher.

Table 1 provides a comparison of the characteristics of patients with DM diagnosed before the enrolment to the current study with patients without diagnosed diabetes. The latter group was divided by the presence of OGTT test during the enrolment visit. DM and non-DM groups significantly differed in lifestyle changes in the period after hospitalization—a greater percentage of individuals with previously recognized DM decided to reduce the consumption of fats as well as sugar and alcohol. Subjects with previously diagnosed diabetes were considerably older than those without and also had on average higher body weight, waist circumference, BMI and HbA1C than other patients. On the other hand, they were characterized by better lipid profile.

**Table 1.** Patients’ characteristics with diabetes mellitus (DM) diagnosed before participation in the POLASPIRE study with patients with and without oral glucose tolerance test (OGTT) performed.

		DM n = 47	IQR <sup>1</sup>	No DM, OGTT Performed n = 546	IQR <sup>1</sup>	No DM, OGTT Was Not Performed n = 87	IQR <sup>1</sup>	p
Sex	M n (%)	328 (68.5)		399 (73.1%)		63 (72.4%)		0.258
	Age median	70 <sup>a</sup>	64.0–75.0	67 <sup>a</sup>	62.0–73.0	67	63.0–75.0	<0.01
	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) median	30.5 <sup>a,b</sup>	27.5–33.6	28.64 <sup>a</sup>	25.9–31.5	28.33 <sup>b</sup>	25.3–30.5	<0.01
	Body weight (kg) median	86.00 <sup>a,b</sup>	77.0–97.0	81.28 <sup>a</sup>	73.0–91.0	79.0 <sup>b</sup>	71.0–90.0	<0.01
	Waist circumference (cm) median	105.0 <sup>a,b</sup>	98.0–113.0	100.0 <sup>a</sup>	95.0–108.0	99 <sup>b</sup>	90.0–104.0	<0.01
	Total cholesterol (mg/dL) median	145.0 <sup>a,b</sup>	123.4–177.9	153 <sup>a</sup>	132.1–181.7	160 <sup>b</sup>	141.5–193.3	<0.01
	LDL (mg/dL) median	70.69 <sup>a,b</sup>	54.1–92.8	80.72 <sup>a</sup>	64.8–101.7	83.20 <sup>b</sup>	66.0–109.3	<0.01
	HDL-C (mg/dL) median	46 <sup>a,b</sup>	38.7–56.5	50 <sup>a</sup>	42.9–60.5	50.66 <sup>b</sup>	44.7–58.9	<0.01
	TG (mg/dL) median	126.4 <sup>a,b</sup>	89.5–169.2	105 <sup>a</sup>	78.9–143.7	105.1 <sup>b</sup>	74.0–138.0	<0.01
	HbA1c (%) median	6.5 <sup>a,b</sup>	6.0–7.4	5.70 <sup>a</sup>	5.5–6.0	5.6 <sup>b</sup>	5.4–5.9	<0.01
Index event n (%)	CABG	17 (3.5%)		23 (4.2%)		6 (6.9%)		
	PCI	185 (38.6%) <sup>a</sup>		208 (38.1%) <sup>b</sup>		12 (13.8%) <sup>a,b</sup>		<0.01
	STEMI	62 (12.9%) <sup>a</sup>		88 (16.1%) <sup>b</sup>		27 (31%) <sup>a,b</sup>		
	NSTEMI	121 (25.3%)		105 (19.2%)		24 (27.6%)		
	Unstable angina	94 (19.6%)		122 (22.3%)		18 (20.7%)		
lifestyle change n (%)	reduction in salt consumption	272 (71.6%)		352 (66.3%)		51 (59.3%)		0.08
	reduction in fat consumption	303 (79.5%) <sup>a,b</sup>		365 (67.8%) <sup>a</sup>		55 (64%) <sup>b</sup>		<0.01
	reduction in calories consumption	250 (65.8%) <sup>a</sup>		323 (60.3%)		38 (44.2%) <sup>a</sup>		<0.01
	more fruits and vegetables consumption	291 (76.4%)		378 (70.1%)		62 (72.1%)		0.266
	more fishes consumption	174 (45.7%)		240 (44.8%)		41 (47.7%)		0.610
	reduction in sugar consumption	307 (80.6%) <sup>a,b</sup>		320 (59.5%) <sup>a</sup>		48 (55.8%) <sup>b</sup>		<0.01
	reduction in alcohol consumption	247 (65.2%) <sup>a,b</sup>		299 (55.8%) <sup>a</sup>		38 (44.2%) <sup>b</sup>		0.03
	compliance with dietary recommendations	258 (67.7%) <sup>a</sup>		273 (50.8%) <sup>a</sup>		47 (54.7%)		<0.01

<sup>1</sup> IQR—Interquartile range; Significance differences obtained by Dunn–Bonferroni’s post hoc test at the 0.05 level; statistically significant pairs are marked with lowercase letters (a, b). BMI, body mass index; LDL, low-density lipoprotein; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; TG, triglycerides; HbA1c, glycated haemoglobin; CABG, coronary artery bypass surgery; PCI, percutaneous coronary intervention; STEMI, ST-segment elevation myocardial infarction; NSTEMI, non-ST elevation myocardial infarction.

Tables 2 and 3 contain the characteristics of such patients with their categorization according to the diagnosis. These subgroups did not differ in regard to gender distribution, index event and variables characterizing lifestyle changes in the period after hospitalization. Individuals with newly diagnosed DM declared that they did not reduce their dietary sugar intake more frequently than patients with other diagnoses. Statistically relevant differences between patients with various types of diagnosis were noted: people with IGT and DM were older than those with IFG. Moreover, patients with normal glucose tolerance (NGT) had significantly lower body weight and BMI than IGT and IFG. Dissimilarities between NGT and newly diagnosed DM were also observed for waist circumference, BMI and HbA1C, which were significantly different in all subgroups. People with pre-diabetes (IFG or IGT) had significantly higher BMI than those with normoglycemia. Such patients were also characterized by a larger waist circumference. However, no significant differences were found for blood lipids.

Between the discharge from hospital and enrolment to the study, diabetes was diagnosed in 27 patients; OGTT performed in the study diagnosed DM in next 28 participants—altogether 55 patients out of 573 (9.6%) developed DM during the first year after the hospitalization due to CVD. In our study another group of 161 people presented with IGT. According to the current indications, they should already be the subject of active diabetes prevention (lifestyle change-physical activity, healthy eating, eventually metformin treatment).

Tables 4 and 5 summarize the characteristics of all patients with clinical diagnosis of DM ( $n = 452$ ) prior to the examination, of 27 patients with DM diagnosed after hospitalization and of 28 newly diagnosed during the POLASPIRE study. The studied subgroups did not differ in terms of anthropometric characteristics (BMI, body weight, waist circumference) and lipid management. Significant differences in HbA1C were observed between patients with DM already diagnosed before the hospitalization and the other DM patients. Therefore, it is challenging to identify parameters that might indicate that a patient hospitalized due to CVD may develop dysglycemia in the future.

In order to estimate possible predictors of dysglycemia development (dependent variable) in the period after the index event, multinomial logistic regression analyses were performed with one (Univariate) or multiple independent variables (Multivariate)—respectively, the results are listed in Tables S3 and S4. Univariate analysis allowed to identify variables that could significantly increase the odds of developing dysglycemia ( $p < 0.05$ ). The multivariate model (independent variables: HDL-C, triglycerides, BMI) showed that the odds of developing prediabetes compared to staying in normoglycemia were 1.123 (confidence interval (CI): 1.042–1.209) times greater for each unit increase in BMI measured during hospitalization (index event). The model with independent variables of HDL-C and BMI indicated that the odds of developing prediabetes multiplies by 1.114 (CI: 1.035–1.198) for each increase of BMI units; in comparison to normoglycemia, the odds of developing DM are lower among patients with higher HDL-C concentration (odds ratio (OR) = 0.145, CI: 0.038–0.546). The analysis of the ROC curves (see Figure 2) confirmed that BMI during hospitalization was a good predictor of the development of dysglycemia (area under the curve (AUC) = 0.63; CI: 0.563–0.704). Additionally, according to the criterion of maximizing the Youden's index (J Statistic Youden Index = 0.213), for a BMI of 29.73 the sensitivity is 0.407 and specificity is 0.806.

**Table 2.** Patients' characteristics by glucose category in group with OGTT.

		Categories of Diagnosis								
		NGT n = 123	IQR	IFG n = 234	IQR	IGT n = 161	IQR	Newly Diagnosed DM n = 28	IQR *	p
sex	M n (%)	85 (69.1%)		181 (77.4%)		112 (69.6%)		21 (75%)		0.239
	Age median	67.0	60.0–73.0	65.0 <sup>ab</sup>	61.0–62.0	69.0 <sup>a</sup>	63.0–75.0	69.0 <sup>b</sup>	66.0–73.0	<0.05
	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) median	27.5 <sup>ab,c</sup>	24.5–29.9	28.6 <sup>a</sup>	25.9–31.5	29.4 <sup>b</sup>	26.6–32.6	29.3 <sup>c</sup>	27.2–30.7	<0.05
	Body weight (kg) median	80.0 <sup>ab</sup>	67.0–88.5	82.0 <sup>b</sup>	75.0–93.0	81.2 <sup>a</sup>	74.0–92.2	81.0	74.3–90.5	<0.05
	Waist circumference (cm) median	99.0 <sup>ab,c</sup>	92.0–105.0	100.0 <sup>a</sup>	95.0–108.0	103.0 <sup>b</sup>	95.0–110.0	102.5 <sup>c</sup>	99.0–107.0	<0.01
	Total cholesterol (mg/dL) median	155.5	134.0–187.0	150.8	131.5–180.0	154.0	132.0–181.5	144.5	132.5–170.0	
	LDL (mg/dL) median	85.8	66.8–106.0	77.3	65.0–100.5	78.9	64.8–101.3	80.2	56.8–106.1	
	HDL-C (mg/dL) median	52.5	43.0–63.1	49	42.1–58.4	51.0	43.0–61.0	67.6	42.0–54.0	
	TG (mg/dL) median	101.9	76.0–135.0	107.0	80.0–145.0	109.0	78.0–144.4	120.5	98.8–195.3	
	HbA1C (%) median	5.6 <sup>ab,c</sup>	5.4–5.8	5.7 <sup>ad,e</sup>	5.5–5.9	5.8 <sup>bd,f</sup>	5.6–6.1	6.1 <sup>c,d,f</sup>	5.7–6.4	<0.01

\* IQR—Interquartile range; Significance differences obtained by Dunn–Bonferroni's post hoc test at the 0.05 level; statistically significant pairs are marked with lowercase letters (a,b,c,...).

**Table 3.** Index event and lifestyle changes in groups of patients according to OGTT.

		NGT n = 123	IFG n = 234	IGT n = 161	Newly Diagnosed DM n = 28	p
Index event n (%)	CABG	6(4.9%)	12(5.1%)	4(2.5%)	1(3.6%)	
	PCI	52(42.3%)	84(35.9%)	61(37.9%)	11(39.3%)	
	STEMI	22(17.9%)	38(16.2%)	21(13%)	7(25%)	0.579
	NSTEMI	19(15.4%)	50(21.4%)	34(21.1%)	2(7.1%)	
	Unstable angina	24(19.5%)	50(21.4%)	41(25.5%)	7(25%)	
lifestyle change n (%)	reduction in salt consumption	79(65.8%)	151(66.2%)	108(69.2%)	14(51.9%)	0.607
	reduction in fat consumption	83(67.5%)	156(68.1%)	112(70.9%)	14(50%)	0.228
	reduction in calories consumption	72(58.5%)	143(63%)	92(58.2%)	16(57.1%)	0.191
	more fruits and vegetables consumption	92(74.8%)	160(69.6%)	108(68.4%)	18(64.3%)	0.199
	more fishes consumption	52(42.3%)	98(43%)	77(49%)	13(46.4%)	0.534
	reduction in sugar consumption	74(60.7%) <sup>a</sup>	137(59.6%) <sup>b</sup>	100(63.3%) <sup>c</sup>	9(32.1%) <sup>ab,c</sup>	0.034
	reduction in alcohol consumption	68(56.2%)	131(57.2%)	87(55.1%)	13(46.4%)	0.584
compliance with dietary recommendations	56(45.5%)	117(51.3%)	84(53.2%)	16(57.1%)	0.787	

Significance differences obtained by Dunn–Bonferroni's post hoc test at the 0.05 level; statistically significant pairs are marked with lowercase letters (a, b, c). The distribution of diagnostic categories for males and females in patients with OGTT performed was not significantly different (p = 0.239) as presented in Figure S1.

**Table 4.** Characteristics of all patients with DM.

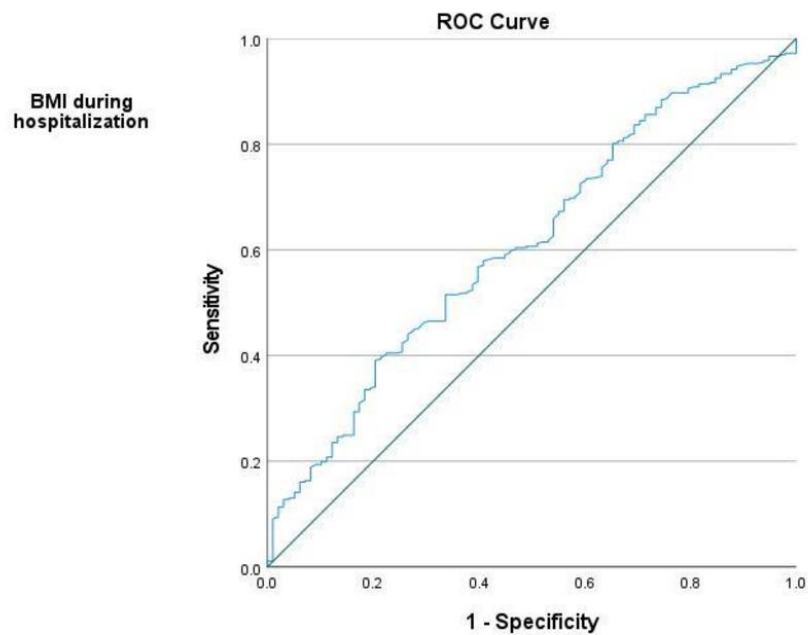
	Reported during Hospitalization n = 452	IQR	After Hospital Discharge n = 27	IQR	Newly Diagnosed n = 28	IQR	p
Sex	307 (67.9%)		21 (77.8%)		21 (75%)		0.432
Age median	70.0	65.0–75.0	64.0	61.0–74.0	70.0	66.0–73.0	0.053
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) median	30.6	27.4–33.5	29.4	27.4–35.6	30.6	27.2–30.7	0.260
Body weight (kg) median	86.0	77.0–96.5	85.9	76.6–99.5	86.0	74.3–90.5	0.264
Waist circumference (cm) median	105.0	98.0–113.0	103.0	99.0–120.0	105.0	99.0–107.0	0.450
Total cholesterol (mg/dL) median	145.0	123.7–177.8	143.3	123.7–170.0	145.0	132.5–170.0	0.886
LDL (mg/dL) median	70.6	54.1–93.9	71.7	54.1–83.0	70.6	56.8–106.1	0.468
HDL-C (mg/dL) median	46.0	38.7–56.8	43.0	37.0–47.0	46.0	42.0–54.0	0.236
TG (mg/dL) median	124.9	89.0–166.0	168	93.0–213.3	124.9	98.8–195.3	0.119
HbA1C (%) median	6.6	6.0–7.5	6.0	5.8–6.8	6.6	5.7–6.4	<0.01

IQR—Interquartile range; Significance differences obtained by Dunn–Bonferroni's post hoc test at the 0.05 level.

**Table 5.** Index event and life style changes of all patients with DM.

		Reported during Hospitalization <i>n</i> = 452	After Hospital Discharge <i>n</i> = 27	Newly Diagnosed <i>n</i> = 28	<i>p</i>
Index event <i>n</i> (%)	CABG	14(3.1%)	3(11.1%)	1(3.6%)	0.030
	PCI	179(39.6%)	6(22.2%)	11(39.3%)	
	STEMI	55(12.2%)	7(25.9%)	7(25%)	
	NSTEMI	114(25.2%)	7(25.9%)	2(7.1%)	
	Unstable angina	90(19.9%)	4(14.8%)	7(25%)	
lifestyle change <i>n</i> (%)	reduction in salt consumption	255(72%)	17(65.4%)	14(51.9%)	0.131
	reduction in fat consumption	286(80.6%) <sup>a</sup>	17(65.4%)	14(50%) <sup>a</sup>	<0.01
	reduction in calories consumption	234(66.1%)	16(61.5%)	16(57.1%)	0.449
	more fruits and vegetables consumption	270(76.1%)	21(80.8%)	18(64.3%)	0.556
	more fishes consumption	165(46.5%)	9(34.6%)	13(46.4%)	0.748
	reduction in sugar consumption	290(81.7%) <sup>b</sup>	17(65.4%) <sup>a</sup>	9(32.1%) <sup>a,b</sup>	<0.01
	reduction in alcohol consumption	230(65.2%)	17(65.4%)	13(46.4%)	0.378
	compliance with dietary recommendations	243(68.5%)	15(57.7%)	16(57.1%)	0.162

Significance differences obtained by Dunn–Bonferroni’s post hoc test at the 0.05 level; statistically significant pairs are marked with lowercase letters (a,b) 3.1. HDL-C and BMI as variables that increase the probability of developing DM after hospitalization.



**Figure 2.** Receiver operating characteristic (ROC) curve (area under the curve (AUC) = 0.63; *p* = 0.001); larger values of the test result variable indicate stronger evidence for a positive actual state.

#### 4. Discussion

This publication reveals the epidemiological situation of undiagnosed diabetes, especially in patients with CVD. Studies conducted in the general Polish population (NATPOL 2011) have shown that the prevalence of DM (both, diagnosed and undiagnosed) in the entire study population aged 18–79 was 6.7% [18]. Undiagnosed cases in this population were 1.9%, which is a smaller percentage than in our study population. In addition, a higher percentage of people with unrecognized diabetes were found in the group of men, both in our and NATPOL research [18]. Another population study (WOBASZ Surveys) confirmed the high rate of detected DM cases (8.4%) and the increased prevalence in the male population [13]. Moreover, IFG was found in 18.4% which also shows a very high incidence. In that paper population incidence of DM and IFG varies depending on age and sex, similarly to our study. Additionally, the data obtained indicated that over the last decade (2004–2014) in Poland the prevalence of diabetes has increased significantly from 6.6% to 8.4%. There are alarming data also regarding the people with IFG—an increase by as much as 50% (from 9.3% to 18.4%) has been reported [13]. According to the National Diabetes Statistics Report, in the United States, over 7 million Americans have undiagnosed diabetes accounting for 2.9% of the total population [19]. Other authors have estimated the global number of undetected DM in adults and referring to their results, approximately half of all DM cases (48.5%; from 24.1% to 75.1% across data regions) remain undiagnosed [20]. More recent studies in the Asian population also indicate that both DM and prediabetes are prevalent and often remain unrecognized [21]. Previous studies emphasize that the prevalence of undiagnosed disturbances in glucose metabolism is high worldwide, and the number of cases is increasing, which is an alarming public health challenge.

It is widely accepted that diabetic patients have higher risk of cardiovascular events. In our study we pointed out that the patients with history of CVD have high risk of developing DM. We present the view that patients who have had a cardiovascular intervention and have been previously hospitalized should be carefully screened for developing dysglycaemia and subsequently the therapy (pharmacological and non-pharmacological) should be initiated when necessary. In our work, the prevalence of dysglycaemia is very high despite recent medical consultation in hospital. The observation period may be too short to fully appreciate the factors involved in the process and further studies are needed to extend this period and suggest appropriate measures. Nevertheless, even in this short period of time we present an alarmingly high percentage of newly diagnosed diabetes and IGT, so we suggesting the necessity of frequent testing for glycemic control.

In this study, we found a very high prevalence of DM and prediabetic states in a group of patients with diagnosed CVD, especially with high BMI. This is in accordance with The Euro Heart Survey, which demonstrated that the abnormal glucose regulation is more common than normal glucose level in patients with CVD [22]. The study done in Germany has shown that in patients with hypertension (HT), BMI above the norm and >45 years the incidence of diabetes is higher than in patients who do not have concomitant diseases [23].

Our study confirms the conclusions of a paper published recently from the Euroaspire V database [24]. Despite clear guidelines for the diagnosis of glucose metabolism disorders, many people remain undiagnosed even with coronary heart disease [24]. Differences in the number of diagnoses may result from the methods of glucose determination, as well as differences between standards of care between various countries. Part of the population studied in our project was also included in the Euroaspire V registry. In our study, however, we used the reference laboratory methods in opposition to the point of care method used in the aforementioned study [24]. Additionally, in our study, we did not diagnose glucose disturbances based on HbA1C levels. In our report, we pointed out which parameters (BMI, HDL-C) should be considered when discharging from the hospital due to the increased probability of DM and what may be the consequences of delayed DM diagnosis on lifestyle modifications. It should be emphasized that the prevalence of dysglycemia is much higher in our CCS cohort in comparison to general population mainly due to the studied population characteristics—all study participants had significant

coronary atherosclerosis. The contribution of insulin resistance/hyperinsulinemia and hyperglycemia in acceleration of the process of atherosclerosis is well documented [3,5]. When comparing other earlier studies in patients with CCS [4,21], our data present steady increase of prediabetes in time, simultaneously with obesity pandemic. Apparent drastic differences may be due to different definitions of prediabetes in our study (we included both IGT and IFG) and previous papers (earlier studies usually included exclusively IGT).

A recent study has shown that there is negative correlation between HDL and BMI [25]. HDL-C was found to be significantly higher in diabetic patients with normal BMI [25]. In our study, we admittedly showed a negative correlation between these risk factors. However, our study emphasizes the diagnosis of dysglycaemia in patients with cardiovascular disease, which was not considered in that study. Another non-European study also found a weak negative correlation of HDL-C with BMI [26]. The correlation of these factors has been described previously by researchers, however they did not identify them as factors that we should particularly consider when discharging cardiac patients at risk of dysglycaemia from hospital. Additionally, we show that well-known factors should be used in clinical practice, in particular in patients with CCS.

We also observed that patients are often not aware that they have abnormal glucose plasma concentrations. Prior studies also have shown that undiagnosed DM, compared to diagnosed DM, was linked to significantly higher CVD risk and prone to uncontrolled HT and elevated LDL [27]. Likewise, undiagnosed DM has been reported to carry the same risk of mortality to diagnosed DM, but it is also associated with a higher risk of mortality compared to normoglycemic patients [28]. We show here that patients who were aware of their diabetic status were much more compliant with lifestyle modifications, hence providing further benefit of timely diabetes diagnosis.

The prevalence of prediabetes is increasing worldwide. Reports estimate that more than 470 million people will have prediabetes by 2030 [29]. Prior studies have shown that prediabetes was associated with an increased risk of mortality and cardiovascular disease in the general population and patients with CCS [5,6]. Scientists are considering whether inducing a treatment already at the stage of prediabetes is an appropriate solution, due to the fact that the moment of intermediate hyperglycemia transition to DM is missed and untreated for a long time. All of them agree with the emphasis on lifestyle changes in the form of regular physical activity and a healthy balanced diet. There are insufficient studies on the treatment of prediabetes, whether it brings more benefit or harm. According to the Diabetes Prevention Program, in patients with prediabetes life style changes reduce the occurrence of DM by 58%. Moreover, regular use of metformin ( $2 \times 850$  mg) reduces its occurrence by 31% during 2.8 years of follow-up [29]. However, future studies should consider more cardiovascular endpoints instead of concentrating solely on glucose control to properly assess the potential benefits of treatment of dysglycaemia. In conclusion, screening and proper management of prediabetes might contribute to the prevention of cardiovascular disease.

The economic analysis shows that the total costs related to type 2 DM in the US increased by 41% between 2007 and 2012 [30]. Prediabetes is associated with an escalation in the number of medical services, as well as an increase in drug and medical products expenditure [31,32]. Compared with patients who did not progress, the total adjusted medical costs for patients who developed diabetes increased by 26.7%, 24.2%, and 23.4% at 1.2 and 3 years after progression [33]. In conclusion, it should be beneficial to prevent progression and complications of prediabetes, as after a few years, such patients are a greater burden for the health system. Noting that the symptoms of DM develop insidiously, many cases remain undetected, even in countries with a well-developed healthcare infrastructure. Our study suggests that earlier diagnoses could lead to more proactive responses, better patient outcomes, and significant savings in healthcare costs—in particular for those individuals unaware that they currently have prediabetic symptoms. It is also advisable to consider earlier inclusion of pharmacological treatment, e.g., in patients with non-diabetic dysglycemia.

Recently, Haberka et al., whose study was based on part of the cohort presented here, showed that the majority of Polish patients in secondary prevention do not achieve treatment goals [34]. It has been shown that patients with DM only in 60% reached the diabetic goal—more intensive treatment and its control is necessary.

The prevalence of glucose metabolism disorders is high among CVD patients with specific risk factors; therefore, a strong justification for the use of targeted diabetic screening such as this could reduce the occurrence of long-term complications and also reduce the risk of death. New and better screening would allow patients with prediabetes better glycaemic control and prevent or retard the onset of diabetes, especially in obese or after acute coronary syndromes [10,35,36]. In our model it seems that BMI is the main indicator we could use to predict the development of dysglycemia after discharge from the hospital in CVD patients.

#### *Strengths and Limitations of the Study*

Our multicenter study provides data among Polish patients with a history of cardiovascular incidents and with or without diabetes. One of the strengths is that it was performed in cardiac departments of various references using a standardized interview. As a limitation one can consider that patients who died between hospitalization and the visit or those who did not report to the prospective examination could also have different results. In addition, some patients were unable to perform OGTT for technical reasons and were excluded from post-load glucose measurement; however, their characteristics did not differ from the patients who had OGTT performed. Therefore the estimated number of undiagnosed DM may be underestimated. Another limitation is the fact that many patients do not know their medical history, with what medications they are being treated for and whether they have the disease or not.

#### **5. Conclusions**

The incidence of undiagnosed DM and prediabetes is very high in patients with CVD. The measurement of fasting glycaemia alone is not enough to diagnose DM and prediabetes, and it is necessary to perform OGTT in patients with a high risk of development of DM. Our results suggest that OGTT should be performed in all patients with CCS one year after hospitalisation. However, if there are limitations such as financial or technical, special attention should be paid to patients with high BMI and elevated HDL-C levels. Patients who were aware of their diabetic status were much more compliant with lifestyle modifications, hence providing further benefit of timely diabetes diagnosis; and, conversely, patients who do not comply with lifestyle modification, especially limitation of dietary simple carbohydrates, may have a higher risk of diagnosis of DM.

**Supplementary Materials:** The following are available online at <https://www.mdpi.com/article/10.3390/jcm10091981/s1>, Table S1: Values for diagnosis of DM and other categories of hyperglycaemia; Table S2: Distribution of glucose metabolism disturbances in patients with OGTT performed ( $n = 546$ ); Table S3: Univariate Multinomial Logistic Regression: reference category Normal Glucose Tolerance (NGT); Table S4: Multivariate Multinomial Logistic Regression: reference category Normoglycemic (NG); Figure S1: The distribution of diagnostic categories according to gender.

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

**Funding:** The project was supported by funds for statutory projects (SUB/1/DN/20/001/1201) of the Medical University of Białystok.



**Institutional Review Board Statement:** The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and approved by the Ethics Committee of Medical University of Białystok (R-I-002/323/2016).

**Informed Consent Statement:** Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

**Data Availability Statement:** Data available on request only for scientific purposes. More details on <https://bialystok.plus> (accessed on 17 February 2021).

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

## References

1. Kuller, L.H.; Velentgas, P.; Barzilay, J.; Beauchamp, N.J.; O’Leary, D.H.; Savage, P.J. Diabetes Mellitus: Subclinical Cardiovascular Disease and Risk of Incident Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **2000**, *20*, 823–829. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Alberti, K.G.M.M.; Zimmet, P.Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabet. Med.* **1998**, *15*, 539–553. [[CrossRef](#)]
3. Emerging Risk Factors Collaboration; Sarwar, N.; Gao, P.; Seshasai, S.R.; Gobin, R.; Kaptoge, S.; Di Angelantonio, E.; Ingelsson, E.; Lawlor, D.A.; Selvin, E.; et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: A collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* **2010**, *375*, 2215–2222. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Kowalska, I.; Prokop, J.; Bachórzewska-Gajewska, H.; Telejko, B.; Kinalskal, I.; Kochman, W.; Musiał, W. Disturbances of glucose metabolism in men referred for coronary arteriography. Postload glycemia as predictor for coronary atherosclerosis. *Diabetes Care* **2001**, *24*, 897–901. [[CrossRef](#)]
5. Cai, X.; Zhang, Y.; Li, M.; Wu, J.H.; Mai, L.; Li, J.; Yang, Y.; Hu, Y.; Huang, Y. Association between prediabetes and risk of all cause mortality and cardiovascular disease: Updated meta-analysis. *BMJ* **2020**, *370*, m2297. [[CrossRef](#)]
6. Wang, T.; Lu, J.; Su, Q.; Chen, Y.; Bi, Y.; Mu, Y.; Chen, L.; Hu, R.; Tang, X.; Yu, X.; et al. Ideal Cardiovascular Health Metrics and Major Cardiovascular Events in Patients With Prediabetes and Diabetes. *JAMA Cardiol.* **2019**, *4*, 874–883. [[CrossRef](#)]
7. American Diabetes Association. Prevention or delay of type 2 diabetes: Standards of medical care in diabetes—2020. *Diabetes Care* **2020**, *43* (Suppl. 1), S32–S36. [[CrossRef](#)]
8. Piller, C. Dubious diagnosis. A war on “prediabetes” has created millions of new patients and a tempting opportunity for pharma. But how real is the condition? *Science* **2019**, *363*, 1026–1031. [[CrossRef](#)]
9. Pasnoor, M.; Dimachkie, M.M.; Kluding, P.M.; Barohn, R.J. Diabetic Neuropathy Part 1. *Neurol. Clin.* **2013**, *31*, 425–445. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
10. van den Donk, M.; Sandbæk, A.; Borch-Johnsen, K.; Lauritzen, T.; Simmons, R.K.; Wareham, N.J.; Rutten, G.E.H.M. Screening for type 2 diabetes: Lessons from the addition-Europe study. *Diabet. Med.* **2011**, *28*, 1416–1424. [[CrossRef](#)]
11. World Health Organization. *Global Report on Diabetes*; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2016.
12. World Health Organization. *Diabetes Country Profiles*; World Health Organization: Warsaw, Poland, 2016. Available online: [https://www.who.int/diabetes/country-profiles/pol\\_en.pdf](https://www.who.int/diabetes/country-profiles/pol_en.pdf) (accessed on 17 February 2021).
13. Rutkowski, M.; Wojciechowska, A.; Śmigielski, W.; Drygas, W.; Piwońska, A.; Pająk, A.; Tykarski, A.; Kozakiewicz, K.; Waśniewska, M.K.; Zdrojewski, T. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in Poland in 2005–2014: Results of the WOBASZ surveys. *Diabet. Med.* **2020**, *37*, 1528–1535. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Wilkins, E.; Wilson, L.; Wickramasinghe, K.; Bhatnagar, P.; Leal, J.; Luengo-Fernandez, R.; Townsend, N. *European Cardiovascular Disease Statistics 2017*; European Heart Network: Brussels, Belgium, 2017.
15. Strojek, K.; Rokicka, D.; Szymborska-Kajaneck, A.; Wróbel, M. Empagliflozin. Results of the EMPA-REG OUTCOME trial. A breakthrough in treatment of type 2 diabetes? *Clin. Diabetol.* **2016**, *5*, 107–110. [[CrossRef](#)]
16. Jankowski, P.; Kosior, D.A.; Sowa, P.; Szóstak-Janiak, K.; Kozieł, P.; Krzykwa, A.; Sawicka, E.; Haberka, M.; Setny, M.; Kamiński, K.; et al. Secondary prevention of coronary artery disease in Poland. Results from the POLASPIRE survey. *Cardiol. J.* **2020**, *27*, 533–540. [[CrossRef](#)]
17. World Health Organization Definition. Available online: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi> (accessed on 17 February 2021).
18. Zdrojewski, T.; Rutkowski, M.; Bandoz, P.; Gaciong, Z.; Solnica, B.; Drygas, W.; Wyrzykowski, B. Ocena rozpowszechnienia i kontroli czynników ryzyka chorób serca i naczyń w Polsce—badania NATPOL 1997, 2002, 2011. In *Epidemiologia i Prewencja Chorób Układu Krążenia*; Medycyna Praktyczna: Kraków, Poland, 2015; pp. 57–64.
19. National Diabetes Statistics Report. Estimates of Diabetes and Its Burden in the United State. 2017. Available online: <https://dev.diabetes.org/sites/default/files/2019-06/cdc-statistics-report-2017> (accessed on 17 February 2021).
20. Bartnik, M.; Ryden, L.; Ferrari, R.; Malmberg, K.; Pyörälä, K.; Simoons, M.; Öhrvik, J. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe the Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur. Heart J.* **2004**, *25*, 1880–1890. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

21. Abdulai, T.; Li, Y.; Zhang, H.; Tu, R.; Liu, X.; Zhang, L.; Dong, X.; Li, R.; Wang, Y.; Wang, C. Prevalence of impaired fasting glucose, type 2 diabetes and associated risk factors in undiagnosed Chinese rural population: The Henan Rural Cohort Study. *BMJ Open* **2019**, *9*, e029628. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Lüders, S.; Hammersen, F.; Kulschewski, A.; Venneklas, U.; Züchner, C.; Gansz, A.; Schnieders, M.; Pfarr, E.; Sturm, C.D.; Paar, W.D.; et al. Diagnosis of impaired glucose tolerance in hypertensive patients in daily clinical practice. *Int. J. Clin. Pr.* **2005**, *59*, 632–638. [[CrossRef](#)]
23. Makaroff, L.E. The need for international consensus on prediabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* **2017**, *5*, 5–7. [[CrossRef](#)]
24. Ferrannini, G.; De Bacquer, D.; De Backer, G.; Kotseva, K.; Mellbin, L.; Wood, D.; Rydén, L. Screening for Glucose Perturbations and Risk Factor Management in Dysglycemic Patients With Coronary Artery Disease—A Persistent Challenge in Need of Substantial Improvement: A Report From ESC EORP EUROASPIRE V. *Diabetes Care* **2020**, *43*, 726–733. [[CrossRef](#)]
25. Hussain, A.; Ali, I.; Kaleem, W.A.; Yasmeen, F. Correlation between Body Mass Index and Lipid Profile in patients with Type 2 Diabetes attending a tertiary care hospital in Peshawar. *Pak. J. Med. Sci.* **2019**, *35*, 591–597. [[CrossRef](#)]
26. Omotoye, F.E.; Fadupin, G.T. Effect of Body Mass Index on Lipid Profile of Type 2 Diabetic Patients at An Urban Tertiary Hospital In Nigeria. *Iosr J. Dent. Med. Sci.* **2016**, *15*, 65–70. [[CrossRef](#)]
27. Lee, Y.-H.; Armstrong, E.J.; Kim, G.; Oh, J.; Kang, S.-M.; Lee, B.-W.; Ahn, C.W.; Cha, B.S.; Lee, H.C.; Mantzoros, C.S.; et al. Undiagnosed diabetes is prevalent in younger adults and associated with a higher risk cardiometabolic profile compared to diagnosed diabetes. *Am. Hear. J.* **2015**, *170*, 760–769.e2. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Wild, S.H.; Smith, F.B.; Lee, A.J.; Fowkes, F.G.R. Criteria for previously undiagnosed diabetes and risk of mortality: 15-year follow-up of the Edinburgh Artery Study cohort. *Diabet. Med.* **2005**, *22*, 490–496. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Knowler, W.C.; Barrett-Connor, E.; Fowler, S.E.; Hamman, R.F.; Lachin, J.M.; Walker, E.A.; Nathan, D.M. Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes with Lifestyle Intervention or Metformin. *N. Engl. J. Med.* **2002**, *346*, 393–403. [[CrossRef](#)]
30. Edwards, C.M.; Cusi, K. Prediabetes: A Worldwide Epidemic. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* **2016**, *45*, 751–764. [[CrossRef](#)]
31. Nichols, G.A.; Brown, J.B. Higher Medical Care Costs Accompany Impaired Fasting Glucose. *Diabetes Care* **2005**, *28*, 2223–2229. [[CrossRef](#)]
32. Zhang, Y.; Dall, T.M.; Chen, Y.; Baldwin, A.; Yang, W.; Mann, S.; Moore, V.; Le Nestour, E.; Quick, W.W. Medical Cost Associated with Prediabetes. *Popul. Heal. Manag.* **2009**, *12*, 157–163. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Francis, B.H.; Song, X.; Andrews, L.M.; Purkayastha, D.; Princic, N.; Sedgley, R.; Rudolph, A.E. Progression to type 2 diabetes, healthcare utilization, and cost among pre-diabetic patients with or without comorbid hypertension. *Curr. Med. Res. Opin.* **2011**, *27*, 809–819. [[CrossRef](#)]
34. Haberka, M.; Jankowski, P.; Kosior, D.A.; Szpakowicz, M.; Szóstak-Janiak, K.; Koziel, P.; Krzykwa, A.; Łapińska, M.; Setny, M.; Kamiński, K.; et al. Treatment goal attainment for secondary prevention in coronary patients with or without diabetes mellitus—Polish multicenter study POLASPIRE. *Arch. Med. Sci.* **2020**, *16*. [[CrossRef](#)]
35. Koziel, P.; Jankowski, P.; Mirek-Bryniarska, E.; Nessler, J.; Podolec, P.; De Bacquer, D.; Kotseva, K.; Wood, D.; Czarnańska, D.; Kawecka-Jaszcz, K.; et al. Obesity in patients with established coronary artery disease over a 20-year period (1997–2017). *Pol. Arch. Intern. Med.* **2021**, *131*, 26–32. [[CrossRef](#)]
36. Niedziela, J.T.; Hiczekiewicz, J.; Kleinrok, A.; Paczek, P.; Leszek, P.; Lelonek, M.; Rozentryt, P.; Parma, Z.; Witkowski, A.; Bartuś, S.; et al. Prevalence, characteristics and prognostic implications of type 2 diabetes in patients with myocardial infarction: PL-ACS Registry annual report 2018. *Kardiol. Pol.* **2020**, *78*, 243–246. [[CrossRef](#)]

## ORIGINAL ARTICLE

# The prevalence of diabetes and prediabetes: a population-based study

Natalia A. Zieleniewska<sup>1,2</sup>, Aleksandra Szum-Jakubowska<sup>1</sup>, Małgorzata Chlabicz<sup>1,3</sup>, Jacek Jamiołkowski<sup>1</sup>, Irina Kowalska<sup>4</sup>, Karol A. Kamiński<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Department of Population Medicine and Lifestyle Diseases Prevention, Medical University of Białystok, Białystok, Poland

<sup>2</sup> Department of Cardiology, Medical University of Białystok, Białystok, Poland

<sup>3</sup> Department of Invasive Cardiology, Medical University of Białystok, Białystok, Poland

<sup>4</sup> Department of Internal Medicine and Metabolic Diseases, Medical University of Białystok, Białystok, Poland

### KEY WORDS

diabetes, general population, prediabetes, prevalence

### EDITORIAL

by [Satman I](#)

### ABSTRACT

**INTRODUCTION** Diabetes remains one of the top public health care priorities. Over 6% of the world's population is affected by type 2 diabetes; however, a similar number of individuals may be unaware of this diagnosis.

**OBJECTIVES** Our population-based study aimed to investigate the true prevalence of diabetes and prediabetes in the general population of a medium-sized city in Poland.

**PATIENTS AND METHODS** The analysis included 1051 participants of the Białystok PLUS population-based cohort study. In those who did not report a history of diabetes, the oral glucose tolerance test (OGTT) was performed. Medical history data were gathered using standardized questionnaires, and anthropometric as well as body composition measurements were performed.

**RESULTS** According to the medical history data, a total of 75 participants had diabetes (7.14%). Prediabetes (impaired fasting glycemia [IFG] or impaired glucose tolerance [IGT]) was identified in 410 individuals, including 241 participants with IFG (22.9%) and 169 patients with IGT (16.1%). Moreover, there were 71 individuals (6.75%) who were newly diagnosed with diabetes based on OGTT results. Overall, 146 patients with diabetes (13.8%) were identified. The ratio of lean mass to fat mass differed significantly between the patients with newly diagnosed diabetes and those without impaired glucose metabolism.

**CONCLUSIONS** Our cohort study demonstrated a high prevalence of undiagnosed diabetes in the Białystok population. In addition, we showed that a large group of patients still remains undiagnosed for other hyperglycemic disorders. Abdominal obesity as well as imbalance between the fat and lean mass may predispose to diabetes.

**INTRODUCTION** Diabetes remains one of the foremost priorities of the public health care system due to a steady increase in its prevalence. Well over 6% of the global population, which corresponds to approximately 537 million individuals, are affected by type 2 diabetes.<sup>1</sup> Although the disease is typically diagnosed in middle-aged people (aged 45–64 years), its incidence is increasing in all age groups.<sup>1</sup> No apparent reduction in the rate of its growth has been observed despite significant investments in the research, inpatient and outpatient care, and public health interventions. Type 2 diabetes was ranked as the 18th leading cause of death in 1990<sup>2</sup>; unfortunately,

it moved up to the 9th place in 2017.<sup>1,2</sup> This increase does not necessarily account for the severe diabetic complications, such as cardio- and neurovascular diseases as well as neoplasms, which have been increasingly associated with diabetes and prediabetic states.<sup>3</sup> Despite growing public awareness of the complications caused by hyperglycemia, diabetes often remains mildly symptomatic and, therefore, undiagnosed. According to a previous study in Polish patients with chronic coronary syndrome, the prevalence of dysglycemia, both diagnosed and undiagnosed, was very high.<sup>4</sup> The authors demonstrated that as many as 43% of the participants had a history of diabetes, 5.6%

**Correspondence to:**  
Karol A. Kamiński, MD, PhD,  
Department of Population Medicine  
and Lifestyle Diseases Prevention,  
Medical University of Białystok,  
ul. Kilińskiego 1, 15-099 Białystok,  
Poland; phone: +48 85 748 5400,  
email: fiklin@wzp.pl  
**Received:** September 7, 2022.  
**Revision accepted:** January 2, 2023.  
**Published online:** January 5, 2023.  
*Pol Arch Intern Med.* 2023;  
133 (3): 16407  
doi:10.20452/pamw.16407  
Copyright by the Author(s), 2023

## WHAT'S NEW?

Recently, there have been limited data on the prevalence of diabetes and prediabetes in the general population. Our cohort study demonstrates a notable prevalence of diabetes and prediabetes in the study population. Moreover, we showed that a substantial number of patients with hyperglycemic disorders remains undiagnosed. Despite the financial resources allocated to education and prevention programs, many people are unaware that they have diabetes or prediabetes. In our study, we identified a large group of patients with prediabetic states. We also showed that a parameter derived from densitometry, the lean mass to fat mass ratio, can be useful in assessing the predisposition to glucose metabolism disturbances. Our results could help clinicians identify individuals who are particularly likely to develop disturbances in glucose metabolism.

of whom (27 patients) were diagnosed after hospitalization due to cardiovascular reasons. Undiagnosed diabetes occurred in 5.1% of the respondents. Prediabetes (found in 72.4% of the participants) emerged as an alarming concern and was identified in 29.5% of those with impaired glucose tolerance (IGT).<sup>4</sup>

The aim of our population-based study was to assess the prevalence of diabetes and prediabetes in the general population of a medium-sized city in Poland. We indicated the number of individuals who were unaware of their diabetes and presented the typical characteristics of patients with this condition. Additionally, we identified the parameters that significantly differed between the patients with and without glucose metabolism disorders.

**PATIENTS AND METHODS** **Study population** This study is a part of the Białystok PLUS cohort study that has been ongoing since 2018. Residents of Białystok were randomly selected from the Municipal Office database and invited to participate in the study. Our sample was drawn in such a way so as to reflect the age and sex structure of the city. A total of 1051 participants responded and were subsequently examined in a specially equipped research center. Then, they were divided into groups according to their diabetes or prediabetes status (FIGURE 1).<sup>5,6</sup>

**Data collection** Medical history data were collected through standardized questionnaires and included the following: 1) a history of diabetes and cardiovascular events, 2) patients' medications, and 3) cardiovascular risk factors. Anthropometric measurements were performed according to the World Health Organization (WHO) guidelines by qualified medical personnel. The measurements were taken using a SECA 201 tape (SECA, Hamburg, Germany) and included height and waist circumference. The weight measurement was performed on an InBody 770 device (InBody, Eschborn, Germany). Body mass index (BMI) was calculated as weight in kilograms divided by height in meters squared and is expressed in units of kg/m<sup>2</sup>. Blood pressure measurements were taken using the oscillometric method with

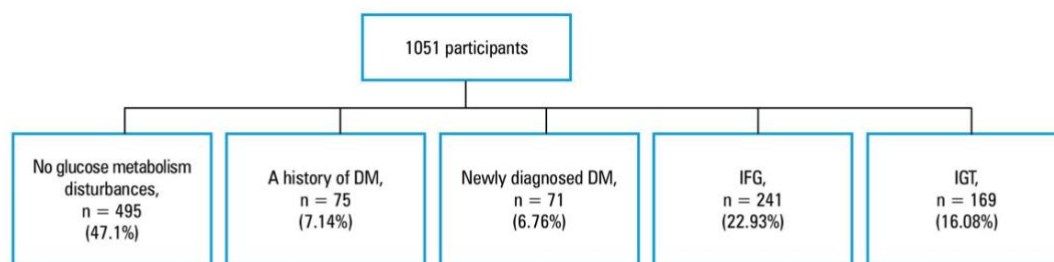
an Omron M3 Comfort device (Omron Healthcare Co., Ltd.).<sup>7,8</sup> Dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA; Lunar iDXA, GE Healthcare, United States) was used for body composition measurements, with total body mass divided into 3 compartments: bone, fat mass, and lean mass.<sup>9,10</sup>

Peripheral intravenous blood samples were collected during the visit in the morning after at least 8 hours of fasting. The patients also declared that they had slept through the night. The samples were then centrifuged and stored at -70 °C until further analysis. Using the homogeneous enzymatic colorimetric method on a Cobas c111 device (Roche Diagnostics, Meylan, France), the concentrations of low- and high-density lipoprotein cholesterol were determined. Total cholesterol and triglyceride levels were assessed using the enzymatic colorimetric method on the Cobas c111 device. Fasting glucose levels and the 120-minute glucose levels in the oral glucose tolerance test (OGTT) were measured using the enzymatic reference method with hexokinase on the Cobas c111 device. Serum insulin was determined by the electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) on a Cobas e411 device (Roche Diagnostics). The level of glycosylated hemoglobin A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) was determined using ion-exchange high-performance liquid chromatography on a D-10 device (Bio-Rad, Hercules, California, United States). The levels of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and high-sensitivity troponin T were determined using ECLIA on the Cobas e411 device.

**Oral glucose tolerance test** As recommended by the WHO, we performed OGTT in all patients who did not report a history of diabetes. The patients who underwent the examination had been fasting for 8 to 12 hours before the test and declared that they had slept through the night. Then, 75 g of glucose dissolved in water was administered orally. The diagnosis of diabetes or prediabetes was made in accordance with the WHO criteria<sup>5</sup> (TABLE 1). The patients who did not report a history of diabetes and had a fasting glucose level above 126 mg/dl and a blood glucose level in the range of 140 to 200 mg/dl after 2 hours of oral glucose loading were included in the IGT group (n = 10). The HbA<sub>1c</sub> level was not considered in the diagnosis of diabetes.

**Trial registration and ethical issues** The study was registered on ClinicalTrials.gov (identifier NCT03197363). Ethical approval for the study was provided by the local Ethics Committee (R-I-002/108/2016).

**Statistical analysis** Descriptive statistics for continuous variables were presented as medians and interquartile ranges, and for quantitative variables as counts and frequencies. The Shapiro-Wilk test was used for checking the normality of data distribution. Comparisons between the subgroups were performed using the Kruskal-Wallis test for



**FIGURE 1** Study cohort divided into subgroups according to the presence and type of glycemic disorders  
Abbreviations: DM, diabetes mellitus; IFG, impaired fasting glycemia; IGT, impaired glucose tolerance

**TABLE 1** Glucose values used for the diagnosis of diabetes and other categories of hyperglycemia according to the World Health Organization criteria<sup>a</sup>

Condition	Fasting glucose, mmol/l (mg/dl)	2 h post glucose load, mmol/l (mg/dl)
Diabetes	≥7 (126) <sup>a</sup>	11.1 (200)
IFG	No previous diabetes diagnosis; 5.6–6.9 (100–125)	<7.8 (140)
IGT	No previous diabetes diagnosis	≥7.8 (140) and <11.1 (200)

**a** In our study diabetes was not diagnosed based on fasting glucose due to availability of a single measurement only.

Abbreviations: see **FIGURE 1**

continuous variables and the  $\chi^2$  test for quantitative variables. Post-hoc testing was done using the Dunn–Bonferroni test. Statistical analysis was performed using the Python Software Foundation (version 3.9, <http://www.python.org>) and STATA 16 (StataCorp, College Station, Texas, United States). The level of statistical significance was set at a *P* value below 0.05.

Data shown in **FIGURE 2** are based on the age and sex structure of the city of Białystok. Statistical data on sex and age were obtained from the database of the local Municipal Office during the initial random draw. When extrapolating the results of this study to the Białystok population, the estimated number of people living in the city was calculated as a weighted sum, where each person in the study cohort was assigned a weight proportional to the number of people of the same age and sex in the Białystok population, and inversely proportional to the number of people of the same age and sex in the study cohort. For the purpose of this analysis, the age variable was divided into 5-year strata. **FIGURES 1, 3, and 4** represent our raw data, without recalculation to the population of Białystok.

### RESULTS Prevalence of diabetes and prediabetes

Our analysis included 1051 participants enrolled in the Białystok PLUS cohort study. According to the medical history data, 75 patients (7.14%) had diabetes. Based on the laboratory test results, prediabetes was found in 410 participants (approximately 40%). We also distinguished a subgroup without glucose metabolism disturbances,

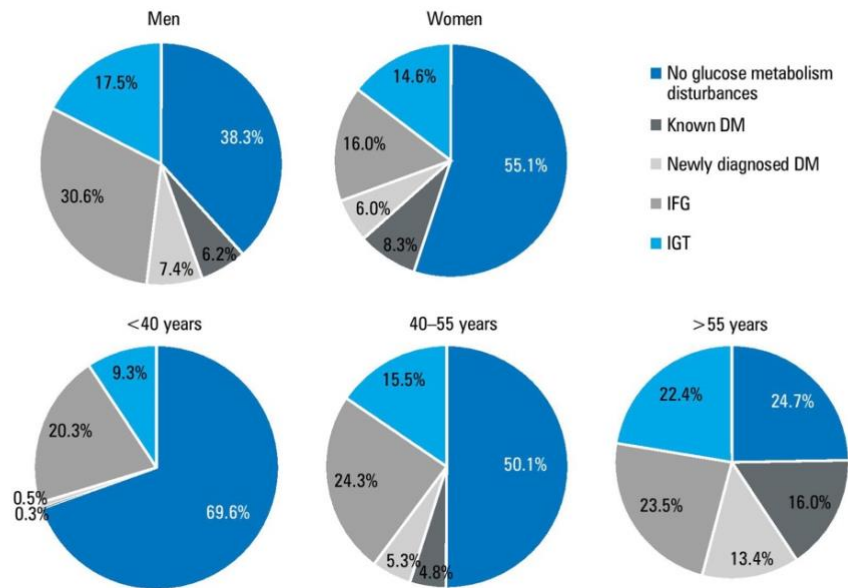
which accounted for 47.1% of the total cohort (*n* = 495). The participants with impaired fasting glycemia (IFG) constituted 22.93% of the study group (*n* = 241), and those with IGT constituted 16.1% (*n* = 169). Among the prediabetic patients, we identified 104 individuals with both IGT and IFG (25.37% of all patients with prediabetes). Moreover, 71 individuals (6.76%) were diagnosed with diabetes for the first time after undergoing OGTT in our study. A total of 44 patients in this group (62%) had a fasting glucose level below 126 mg/dl, suggesting that OGTT should have been performed routinely to diagnose glucose metabolism disorders. Fasting glucose levels exceeded 126 mg/dl in 65 participants. Overall, 146 patients with diabetes (13.8%) were found in the study population (**FIGURE 1**).

### Characteristics of the study population by subgroups

Baseline characteristics of patients with particular diagnoses are listed in **TABLES 2 and 3**. Men represented 47.8% of the group with newly diagnosed diabetes and 38.7% of the patients with known diabetes. The same trend could be observed in the group with IGT, of which approximately half were men (47.3%). In the participants with IFG, men accounted for 59.3%. We also observed differences in BMI values between the individuals without impaired glucose metabolism and the patients with diabetes. The median age in the group without glucose metabolism disturbances was 40 years, and in the patients with diabetes it was 65 years. A noticeable trend toward fewer smokers in the group without impaired glucose metabolism was observed, and diabetic patients presented higher blood pressure values on average.

In **FIGURE 3**, we showed the distribution of HbA<sub>1c</sub> levels in the groups stratified according to the glucose metabolism. HbA<sub>1c</sub> values equal to or greater than 6.5% were only found in the patients with known diabetes. We did not consider HbA<sub>1c</sub> values in the diagnosis of diabetes; however, had this parameter been considered, our results would not have changed. Most patients with undiagnosed diabetes (*n* = 61 [85.92%]) had HbA<sub>1c</sub> values below 6.5%, which highlights the importance of OGTT in the diagnosis of diabetes. Moreover, 90 participants had an HbA<sub>1c</sub> level equal to or greater than

**FIGURE 2** Distribution of dysglycemia in the population of Białystok according to sex and age  
Abbreviations: see **FIGURE 1**



6% but lower than 6.5%. Interestingly, 45.6% of the patients in this group were diagnosed with prediabetes.

**FIGURE 2** illustrates the numerical distribution of the diagnoses of dysglycemia in the Białystok population stratified by sex and age. In our study, dysglycemia was more prevalent among men. Remarkably, the rate of newly diagnosed diabetes was the same in both men and women. We demonstrated that the impaired glucose metabolism characterized by IFG was twice more frequent in men than in women. The prevalence of any type of glucose metabolism disturbances increased with age. The highest prevalence of both diagnosed and undiagnosed diabetes was found in the patients over the age of 55 years; however, a notable increase in the frequency of diabetes was already seen in the participants older than 40 years.

One of the aims of our study was to identify the parameters that differed between the patients with newly diagnosed diabetes and those without glucose metabolism disorders. As mentioned before, BMI may be used as an indicator that differentiates the patients with diabetes from those with normal glucose metabolism. Moreover, it appears that parameters of body composition (waist-to-hip ratio [WHR]), as well those obtained based on DEXA, could enable clinicians to identify the patients with an increased predisposition to diabetes or prediabetes (**FIGURE 4**, Supplementary material, *Table S1*). We compared the groups without impaired glucose metabolism and with previously undiagnosed diabetes (diabetes diagnosed during our study) to identify the parameters that should be of particular interest to physicians when examining apparently healthy patients for the presence of metabolic disorders. The ratio of total lean mass to fat

mass was significantly different between the patients with newly diagnosed diabetes and those with normal glucose metabolism ( $P < 0.05$ ). No such differences were found between the same groups when these parameters were calculated only for the lower limbs. We also found an association between WHR and type 2 diabetes (Supplementary material, *Table S1*).

**DISCUSSION** Our analysis revealed a high prevalence of diabetes, with almost half of the cases being previously undiagnosed. Diabetes has become a global epidemic over the past decade, particularly in the countries with high rates of obesity. According to the WHO data, trends in diabetes prevalence across all continents are rising.<sup>6</sup> The latest data (2021) from the International Diabetes Federation (IDF) show that 537 million adults (20–79 years old) worldwide have diabetes, and this number is expected to rise to 784 million by 2045.<sup>2</sup> Moreover, 81% of patients with diabetes come from low- or middle-income countries.<sup>2,8</sup> At the top of the podium in terms of diabetes prevalence are China, India, and the United States of America (USA).<sup>8</sup> In Europe, the burden of the disease is not much lower, accounting for 7.3% of the population.<sup>6</sup> Our data confirm that disturbances in glucose metabolism are extremely prevalent. In our study, the rate of known diabetes was similar to that observed in the European population (7.3%). Moreover, inclusion of OGTT in the diagnostic workup resulted in a significant growth in the number of diagnosed diabetes cases, up to 13.8%. We also found other glucose metabolism disorders (prediabetes) in 39% of the patients.

In the Multicenter Polish Population Health Status Study (WOBASZ), conducted from 2003

**TABLE 2** Baseline clinical characteristics of the study population according to the presence and type of glycemic disorders

Parameter	No glucose metabolism disturbances (n = 495)	Known diabetes (n = 75)	Newly diagnosed diabetes (n = 71)	IFG (n = 241)	IGT (n = 169)	P value
Male sex	172 (35.1)	29 (38.7)	33 (47.8)	143 (59.3)	80 (47.3)	<0.001
Age, y	40 (31.5–52)	65 (57–71.5)	64 (58.5–69.5)	51 (38–62)	57 (43–66)	<0.001
SBP, mm Hg	115.5 (106.5–127)	132.5 (122.8–143.3)	135 (122–149.5)	127 (116.3–138.3)	129 (118.5–141)	<0.001
DBP, mm Hg	78.5 (72.5–84)	82 (78.3–89.8)	84 (79–90.3)	83 (77–90.3)	83 (78–91.1)	<0.001
Ever smoker	263 (54)	47 (64.4)	46 (65.7)	146 (62.1)	87 (52.7)	0.054
Current smoker	102 (21)	1 (23.3)	17 (24.3)	56 (23.9)	26 (15.8)	0.35
History of MI	4 (0.81)	6 (8)	0	5 (2.1)	3 (1.8)	<0.001
History of PAD	1 (0.2)	3 (4)	0	1 (0.42)	4 (2.4)	0.002
AST <sup>a</sup> , IU/l	19.7 (17.3–23.8)	22.3 (17.7–27.2)	22.4 (19.3–27.9)	23.3 (19.2–27.1)	21.3 (18.9–25.4)	<0.001
ALT <sup>a</sup> , IU/l	17.9 (12.7–23.2)	23.1 (17.6–31.1)	22.8 (16.7–33.4)	22 (16.9–31.8)	20.1 (16–28)	<0.001
CRP <sup>a</sup> , mg/l	0.58 (0.27–1.27)	1.46 (0.82–3.3)	1.4 (0.7–2.7)	0.75 (0.35–1.66)	1 (0.48–2.15)	<0.001
Troponin T, µg/l	4.33 (1.5–6.1)	8.8 (5.8–13.9)	7 (5.2–10.3)	5.1 (3.1–7.4)	5.8 (3.7–9.2)	<0.001

Data are shown as number (percentage) of patients or median (interquartile range). Differences were assessed using the Dunn–Bonferroni post-hoc test, the level of significance was set at  $P = 0.05$ .

<sup>a</sup> Reference ranges: AST, 8–33 IU/l; ALT, 4–36 IU/l; CRP, <10 mg/l

SI conversion factors: to convert ALT and AST to µkat/l, multiply by 0.0167; CRP to nmol/l, by 9.524.

Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; CRP, C-reactive protein; DBP, diastolic blood pressure; MI, myocardial infarction; PAD, peripheral artery disease; SBP, systolic blood pressure; others, see [FIGURE 1](#)

**TABLE 3** Baseline metabolic characteristics of the study population

Parameter	No glucose metabolism disturbances (n = 495)	Known diabetes (n = 75)	Newly diagnosed diabetes (n = 71)	IFG (n = 241)	IGT (n = 169)	P value
BMI, kg/m <sup>2</sup>	24.3 (21.9–27)	31.5 (28.3–35.1)	30 (26–34)	27.2 (24.3–30.6)	28.1 (24.8–31.6)	<0.001
Body weight, kg	70.2 (61.5–80.45)	86.1 (73.3–97.5)	82.3 (72.7–95)	81.8 (70.4–92.5)	79.3 (79.3–90.6)	<0.001
TC <sup>a</sup> , mg/dl	184.5 (160.3–209)	178 (144.5–207.5)	190 (175.5–230)	199 (169–224)	193 (167–218)	<0.001
LDL-C, mg/dl	116.7 (95.8–1018)	107 (78.1–144.7)	125 (104–158)	131 (107.6–157)	128.3 (101.6–150)	<0.001
HDL-C, mg/dl	63 (52.4–74)	55 (44.7–63)	54 (47.3–69.3)	59.9 (49–73.3)	57.9 (49–67)	<0.001
Fasting glucose, mg/dl	92 (87–96)	126 (112–146.5)	117 (106–128)	104 (102–109)	103 (96–108)	<0.001
Serum glucose 2 h after oral dose of glucose, mg/dl	105 (90–119)	N/D	212.5 (200–235.3)	115 (102–127)	156 (146–174)	<0.001
HbA <sub>1c</sub> , mmol/mol; %	58 (55–60); 5.3 (5–5.5)	71 (65–78); 6.5 (5.9–7.1)	64 (62–68); 5.9 (5.7–6.2)	60 (58–62); 5.5 (5.3–5.7)	60 (57–63); 5.5 (5.2–5.8)	<0.001
HOMA-IR	1.94 (1.4–2.6)	4.7 (3–7.4)	4.2 (2.8–6.6)	3.1 (2.3–4.3)	3 (2.1–4.5)	<0.001

Data are shown as median (interquartile range). Differences were assessed using the Dunn–Bonferroni post-hoc test, the level of significance was set at  $P < 0.05$ .

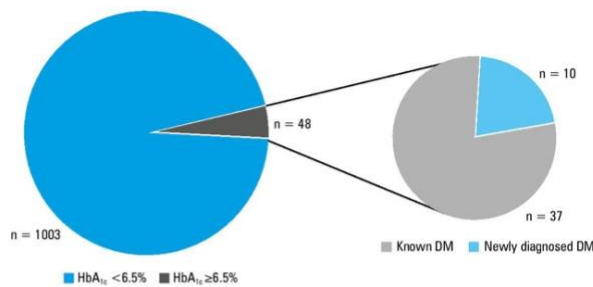
<sup>a</sup> Reference range <200 mg/dl

SI conversion factors: to convert HDL-C, LDL-C, and TC to mmol/l, multiply by 0.0259; glucose to mmol/l, by 0.0555.

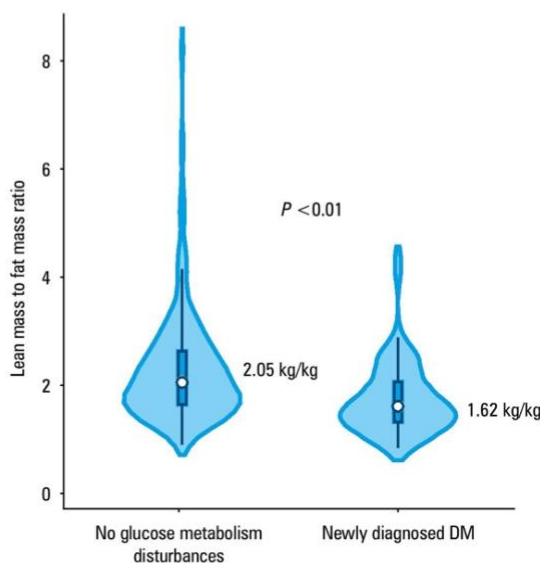
Abbreviations: BMI, body mass index; HbA<sub>1c</sub>, glycated hemoglobin; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; HOMA-IR, Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; N/D, not determined; TC, total cholesterol; others, see [FIGURE 1](#)

to 2005, 6.8% of the participants were diagnosed with diabetes, and the disease incidence was slightly higher in men.<sup>10</sup> In our study, diabetes occurred with a similar frequency in both sexes. In the WOBASZ II study (2013–2014),<sup>11</sup> 6% of the respondents declared having diabetes, and 2.8% were diagnosed with the disease after a single fasting glucose measurement. The number of patients with a history of diabetes identified in WOBASZ II is in line with our results.

The discrepancy in the rate of new diagnoses may be due to differences in methodology—in our study OGTT was used. According to the Polish guidelines on diabetes,<sup>12</sup> dual measurements of fasting glucose, OGTT, and HbA<sub>1c</sub> should be used to confirm the diagnosis. In the present study, we did not perform a repeated measurement of the fasting glucose level. A total of 10 participants with a fasting glucose concentration greater than 126 mg/dl and a glucose level of 140 to 200 mg/dl



**FIGURE 3** Distribution of glycated hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>) values in the study population according to glucose metabolism  
Abbreviations: see **FIGURE 1**



**FIGURE 4** The ratio of lean mass to fat mass in the patients with newly diagnosed diabetes mellitus (DM) and those without impaired glucose metabolism

120 minutes after the OGTT were included in the IGT group. In the remaining 55 patients with fasting glucose values greater than 126 mg/dl, diabetes was diagnosed based on the glucose concentration exceeding 200 mg/dl after 120 minutes of glucose loading in the OGTT. Therefore, the real number of patients with newly diagnosed diabetes may be even higher than shown in our results. In the NATPOL 2011 study,<sup>13</sup> the prevalence of diabetes was 6.7%, based on medical history and a single fasting glucose measurement. In summary, differences between the dysglycemia prevalence suggest that a single fasting glucose measurement in the general population is not sufficient to confirm glucose metabolism disturbances, and OGTT should be performed.

Despite the high prevalence of diabetes and the risk of mortality associated with the disease, the number of people being diagnosed has not significantly improved—it is estimated that in the USA nearly half of all patients with diabetes

are unaware of their condition.<sup>2</sup> European studies show that 1 in 3 people with diabetes are undiagnosed.<sup>2</sup> As mentioned above, a previous study conducted in the Polish population showed that 2.8% of the participants had not been previously diagnosed with diabetes.<sup>10</sup> Another Polish study showed that over one-quarter of the study participants were not aware of having diabetes.<sup>11</sup> Our findings support the thesis that many patients remain unaware of their health condition. Moreover, awareness of dysglycemia in the patients with diabetes remains low. It has been shown that there is a significant difference in knowledge about diabetes among various age groups, but no association with sex or educational level has been found.<sup>14</sup> Consequently, more funding and public health resources should be allocated to diagnosing diabetes in the general population and to the education of both the patients with diabetes and those without dysglycemia.

The problem of undiagnosed diabetes affects the health care system in various ways, despite the fact that diabetes is a preventable and effectively treatable disease. It is well documented that in recent years the financial effort toward the education of patients with diabetes has increased considerably.<sup>15,16</sup> However, as highlighted by our results, the support for a more efficient diagnosis of patients, especially younger individuals, is insufficient.<sup>17</sup> According to the Polish National Institute of Public Health, PLN 3247.5 million were spent in 2017 on the treatment of diabetes-related complications alone due to more severe comorbidities and higher overall morbidity in diabetic patients.<sup>18</sup> The evidence presented above suggests that it is necessary to invest in preventive programs to facilitate diagnosis for the primary care physician and to broaden the research on the parameters that can be used in distinguishing patients at high risk of developing diabetes. At the public education level, preventive classes should be introduced in schools to spread knowledge about the disease.

Prediabetes refers to blood glucose levels that are higher than normal but not high enough to diagnose type 2 diabetes.<sup>19</sup> Although this state dramatically enhances the possibility of diabetes, the disease will not develop in everyone who is diagnosed with prediabetes.<sup>20</sup> Prediabetes is also becoming a public health concern because of its close association with increased risk of cardiovascular diseases.<sup>3</sup> The epidemiology of prediabetes varies widely within the literature, depending on the selected definition and methodology. According to the IDF, 541 million adults around the world have IGT.<sup>2</sup> Only 4 years earlier, the same institution estimated the prevalence of IGT at 7.3% of the global population, which corresponded to 352.1 million individuals.<sup>15</sup> Moreover, there is no significant difference in the number of individuals with prediabetes between sex groups, and approximately half of the patients with prediabetic conditions are younger than 50 years.<sup>3,15</sup> The prevalence of prediabetes in the WOBASZ II study



was considerably higher than in WOBASZ I—there was an increase in the IFG rate from 9.3% to 18.4%.<sup>10,11</sup> The total incidence of IFG in another Polish population-based study was 15.6%.<sup>13</sup> Our results based on the OGTT suggest that the frequency of both IGT and IFG is higher than previously reported. It is worth noting that the patients were repeatedly educated about how to prepare for the fasting glucose measurement, and the information about overnight fasting prior to the blood collection was confirmed again during the follow-up interview. Furthermore, the patients with prediabetes had higher HbA<sub>1c</sub> values than the participants without glucose metabolism disturbances.

We aimed to identify parameters that distinguish the patients with undiagnosed diabetes from those without impaired glucose metabolism. It is well known that overweight and obesity, physical inactivity, hypertension, polycystic ovary syndrome, and genetic factors increase the risk for diabetes.<sup>21</sup> In our study, we also confirmed the importance of abdominal obesity, evaluated by means of WHR. According to our results, assessment of the lean mass to fat mass ratio by means of DEXA in the patients with close to abnormal or abnormal body weight based on BMI could be useful in clinical practice. Moreover, these results suggest that predisposition to diabetes is not merely due to increased fat content, but also diminished lean mass, with these 2 phenomena being synergistically detrimental. The identification of such parameters and their clusters is crucial during the COVID-19 pandemic since both diabetes and obesity have been found to increase the COVID-19 mortality.<sup>22,23</sup> Moreover, a recent study<sup>24</sup> indicated that diabetes was associated with elevated in-hospital and long-term mortality rates after myocardial infarction, which also highlights the importance of early diagnosis of diabetes for risk reduction.

The main limitation of the study is the single fasting glucose measurement, which made it impossible for us to diagnose diabetes based on the fasting glucose level. Also, not all invited participants were evaluated.

**Conclusions** The current cohort study demonstrated a high prevalence of diabetes, with nearly 50% of the disease cases being previously undiagnosed. The group of patients requiring close follow-up for hyperglycemia was heterogeneous. Detailed medical history data, BMI, and parameters of body composition, such as the ratio of lean mass to fat mass, are factors to which physicians should pay particularly close attention when considering OGTT for the diagnosis of diabetes.

#### SUPPLEMENTARY MATERIAL

Supplementary material is available at [www.mp.pl/paim](http://www.mp.pl/paim).

#### ARTICLE INFORMATION

**ACKNOWLEDGMENTS** None.

**ORIGINAL ARTICLE** Prevalence of diabetes and prediabetes: a population-based study

**FUNDING** The project was supported by statutory funds of the Medical University of Białystok (SUB/1/DN/21/004/1201; to NAZ). The manuscript contains data acquired during the project VAMP financed by the National Center for Research and Development (POIR.04.01.04-00-0052/18; to KK).

**CONTRIBUTION STATEMENT** Conceptualization, NAZ, IK, and KAK; methodology, NAZ, ASJ, JJ, IK, and KAK; validation, KAK; formal analysis, ASJ, JJ, and NAZ; investigation, NAZ, and MC; resources, KAK; writing—original draft preparation, NAZ, MC, and KAK; writing—review and editing, NAZ, MC, and KAK; visualization, NAZ and ASJ; supervision, KAK; project administration, KAK. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**CONFLICT OF INTEREST** None declared.

**OPEN ACCESS** This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License (CC BY-NC-SA 4.0), allowing third parties to copy and redistribute the material in any medium or format and to remix, transform, and build upon the material, provided the original work is properly cited, distributed under the same license, and used for noncommercial purposes only. For commercial use, please contact the journal office at [parmw@mp.pl](mailto:parmw@mp.pl).

**HOW TO CITE** Zieleniewska NA, Szum-Jakubowska A, Chlabicz M, et al. The prevalence of diabetes and prediabetes: a population-based study. *Pol Arch Intern Med.* 2023; 133: 16407. doi:10.20452/parmw.16407

#### REFERENCES

- 1 Khan MAB, Hashim MJ, King JK, et al. Epidemiology of type 2 diabetes – global burden of disease and forecasted trends. *J Epidemiol Glob Health.* 2020; 10: 107-111. [↗](#)
- 2 International Diabetes Federation: IDF Diabetes Atlas 2021. <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>. Accessed February 2022.
- 3 Huang Y, Cai X, Qiu M, et al. Prediabetes and the risk of cancer: a meta-analysis. *Diabetologia.* 2014; 57: 2261-2269. [↗](#)
- 4 Drobek N, Sowa P, Jankowski P, et al. Undiagnosed diabetes and prediabetes in patients with chronic coronary syndromes—an alarming public health issue. *J Clin Med.* 2021; 10: 1981. [↗](#)
- 5 Chlabicz M, Jamiołkowski J, Laguna, W, et al. Effectiveness of lifestyle modification vs. therapeutic, preventative strategies for reducing cardiovascular risk in primary prevention—a cohort study. *J Clin Med.* 2022; 11: 688. [↗](#)
- 6 WHO. Global report on diabetes. Geneva: World Health Organization; 2016.
- 7 Chlabicz M, Dubatowska M, Jamiołkowski J, et al. Subjective well-being in non-obese individuals depends strongly on body composition. *Sci Rep.* 2021; 8: 21797.
- 8 Fan W. Epidemiology in diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Cardiovasc Endocrinol.* 2017; 6: 8-16. [↗](#)
- 9 Chlabicz M, Jamiołkowski J, Paniczko M, et al. Independent impact of gynoid fat distribution and free testosterone on circulating levels of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in humans. *J Clin Med.* 2019; 9: 74. [↗](#)
- 10 Polakowska M, Piotrowski W. Incidence of diabetes in the Polish population: results of the Multicenter Polish Population Health Status Study – WOBASZ. *Pol Arch Med Wewn.* 2011; 121: 156-163. [↗](#)
- 11 Rutkowski M, Wojciechowska A, Śmigiełski W, et al. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in Poland in 2005-2014: results of the WOBASZ surveys. *Diabet Med.* 2020; 37: 1528-1535. [↗](#)
- 12 Diabetes Poland (Polish Diabetes Association). 2021 Guidelines on the management of patients with diabetes: a position of Diabetes Poland. *Clinical Diabetology.* 2021; 10: 1-111.
- 13 Rutkowski M, Bandosz P, Czupryniak L, et al. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in Poland – the NATPOL 2011 study. *Diabet Med.* 2014; 31: 1568-1571. [↗](#)
- 14 Preethikaa S, Brundha MP. Awareness of diabetes mellitus among general population. *Res J Pharmacy and Technol.* 2018; 11: 1825-1829. [↗](#)
- 15 International Diabetes Federation: IDF Diabetes Atlas - 8<sup>th</sup> edition, 2017. <https://diabetesatlas.org/atlas/eighth-edition/>. Accessed January, 2022.
- 16 American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2012. *Diabetes Care.* 2013; 36: 1033-1046. [↗](#)
- 17 Vos T, Barber RM, Bell B, et al; Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2015; 386: 743-800.
- 18 National Institute of Public Health, Committee on the Assessment of the Epidemiology of Diabetes in Poland. A summary of the project “Prevalence of diabetes and costs borne by the National Health Fund and patients - AD 2017” [in Polish]. <https://www.pzh.gov.pl/wp-content/uploads/2019/09/Rozpowszechnienie-cukrzyicy-i-koszty-NFZ-a.d.-2017-1.pdf>. Accessed January 2022.
- 19 Tseng E, Greer RC, O'Rourke P, et al. Survey of primary care providers' knowledge of screening for, diagnosing and managing prediabetes. *J Gen Intern Med.* 2017; 32: 1172-1178. [↗](#)

- 20 Punthakee Z, Goldenberg R, Katz P; Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Definition, classification and diagnosis of diabetes, prediabetes and metabolic syndrome. *Can J Diabetes*. 2018; 42 Suppl 1: S10-S15. [↗](#)
- 21 Wild SH, Byrne CD. Risk factors for diabetes and coronary heart disease. *BMJ*. 2006; 333: 1009. [↗](#)
- 22 Zhou Y, Chi J, Lv W, Wang Y. Obesity and diabetes as high-risk factors for severe coronavirus disease 2019 (Covid-19). *Diabetes Metab Res Rev*. 2021; 37: e3377. [↗](#)
- 23 Carris NW, Magness RR, Labovitz AJ. Prevention of diabetes mellitus in patients with prediabetes. *Am J Cardiol*. 2019; 123: 507-512. [↗](#)
- 24 Fojt A, Kowalik R, Gierlotka M, et al. Three-year mortality after acute myocardial infarction in patients with different diabetic status. *Pol Arch Intern Med*. 2021; 131: 16095. [↗](#)

## 8. Streszczenie

**WSTĘP:** Cukrzyca pozostaje jednym z głównych priorytetów zdrowia publicznego ze względu na stały wzrost częstości jej występowania oraz poważne konsekwencje zdrowotne i społeczne. Cukrzycą typu 2 (DMt2) jest dotkniętych ponad 6% światowej populacji, co odpowiada około 537 milionom osób. Nie zaobserwowano wyraźnych oznak zmniejszenia tempa wzrostu zachorowalności, pomimo znacznych inwestycji w badania naukowe, opiekę medyczną oraz interwencje w zakresie zdrowia publicznego. Stan przedcukrzycowy to pośredni stan z podwyższonymi parametrami glikemii we krwi powyżej normy, ale poniżej progu dla cukrzycy. Wyróżniana jest upośledzona glikemia na czczo (IFG) i upośledzona tolerancja glukozy (IGT). Stan taki zaliczany jest do dysglikemii i stanowi preludium do DMt2. Wczesne rozpoznanie stanu przedcukrzycowego ma kluczowe znaczenie kliniczne - oznacza możliwość wczesnej interwencji u chorych ze zwiększonym ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego.

**CEL PRACY:** Celem pracy była ocena częstości występowania DMt2 i stanu przedcukrzycowego w populacji pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym (PZW) jak i w populacji ogólnej, a także określenie czynników warunkujących obecność zaburzeń metabolizmu glukozy w wymienionych populacjach.

**MATERIAŁY I METODY:** Badaniem zostały objęte dwie populacje. Populacja badania POLASPIRE – wieloośrodkowego badania przekrojowego, którą stanowili pacjenci z PZW - którzy byli badani pomiędzy 6 a 18 miesiącem po ostrym zespole wieńcowym, niestabilnej dławicy piersiowej, przezskórnej interwencji wieńcowej lub operacji pomostowania aortalno-wieńcowego. Drugą grupę stanowiły osoby wylosowane z populacji ogólnej miasta Białegostoku w ramach projektu kohortowego BIAŁYSTOK PLUS.

**WYNIKI:** Do pierwszej analizy łącznie zakwalifikowano 1233 pacjentów z PZW, średni wiek wynosił  $69,9 \pm 8,4$  lat, a 71% uczestników stanowili mężczyźni. Na podstawie dokumentacji medycznej, DMt2 rozpoznano u 479 (43,1%) przed hospitalizacją. Na podstawie przeprowadzonego OGTT u 546 pacjentów zostało postawionych 28 nowych rozpoznań DMt2 (5,1%), z czego 21 (75%) stanowili mężczyźni. Rozpowszechnienie stanu przedcukrzycowego w badanej populacji stwierdzono w 395 (72,3%) przypadkach - izolowany IFG stwierdzono u 234 osób (42,9%), a IGT u 161 (29,5%). Odsetek osób z glukozą na czczo w granicach normy

lub z wyłącznie IFG, u których rozpoznano DMt2 wynosił 3,11% (n = 17) lub IGT 24,7% (n = 135). Grupy z i bez DMt2 istotnie różniły się pod względem zmiany stylu życia w okresie po hospitalizacji. Większy odsetek osób z rozpoznaną wcześniej DMt2 zdecydował się na ograniczenie spożycia tłuszczów ( $p < 0,01$ ), a także cukru ( $p < 0,01$ ) i alkoholu ( $p = 0,03$ ) w ostatnim roku. W celu oszacowania możliwych predyktorów rozwoju dysglikemii w okresie po zdarzeniu sercowo-naczyniowym przeprowadzono wielomianowe analizy regresji logistycznej. W modelu wieloczynnikowym wykazano, że szansa prediabetes w porównaniu z normoglikemią były 1,123 (CI: 1,042-1,209) razy większe dla każdej jednostki wzrostu BMI mierzonego podczas hospitalizacji. Model ze zmiennymi niezależnymi HDL-C i BMI wskazał, że szanse prediabetes mnożą się o 1,114 (CI: 1,035-1,198) na każdy wzrost jednostek BMI; w porównaniu z normoglikemią szanse DM są mniejsze wśród pacjentów z wyższym stężeniem HDL-C (OR = 0,145, CI: 0,038-0,546). Analiza krzywych ROC potwierdziła, że BMI podczas hospitalizacji był predyktorem dysglikemii (AUC = 0.63; CI: 0.563–0.704).

Kolejna analiza obejmowała 1051 uczestników włączonych do badania kohortowego Białystok PLUS. Dane z wywiadu ujawniły 75 przypadków DMt2, co stanowiło 7,14% ogółu. Na podstawie badań laboratoryjnych stwierdziliśmy, że stan przedcukrzycowy występował u 410 badanych (około 40%). Wyodrębniliśmy grupę populacyjną bez zaburzeń metabolizmu glukozy, która stanowiła 47,1% (n = 495). Uczestnicy z IFG stanowili 22,93% (n = 241), a z IGT 16,1% (n = 169). Wśród tych pacjentów wykryliśmy 104 chorych zarówno z IGT, jak i IFG (25,37% wszystkich osób ze stanem przedcukrzycowym). Ponadto cukrzycę rozpoznano u 6,76% (n = 71) osób na podstawie OGTT. Z tej grupy 62% (n = 44) miało glikemię na czczo poniżej 126 mg/dl, co sugeruje, że OGTT powinien być wykonywany rutynowo w celu diagnostyki zaburzeń metabolizmu glukozy. BMI może być wykorzystany jako wskaźnik różnicujący grupę z DMt2 od pacjentów bez zaburzonego metabolizmu glukozy ( $p < 0,01$ ). Stosunek całkowitej masy beztłuszczowej do masy tłuszczowej różnił się istotnie między grupą z nowo rozpoznaną DMt2 a grupą pacjentów bez zaburzonego metabolizmu glukozy ( $p < 0,05$ ).

**WNIOSKI:** Wyniki wskazują na bardzo duże rozpowszechnienie zaburzeń metabolizmu glukozy, zarówno w populacji ogólnej, jak z PZW. Sugerują, że OGTT powinien być rozważony u wszystkich pacjentów z PZW. Czynnikiem, na które należy zwrócić szczególną uwagę u pacjentów z PZW i zwiększoną predyspozycją do rozwinięcia DMt2 jest wysokie BMI i obniżony poziom HDL-C.

## 9. Summary

**INTRODUCTION:** Diabetes remains a major public health priority due to its steadily increasing prevalence and serious health and social consequences. Diabetes mellitus type 2 (DMt2) affects more than 6% of the global population, equivalent to approximately 537 million people. Prediabetes is an intermediate state with elevated blood glucose parameters above normal, but below the threshold for DMt2. Prediabetes includes impaired fasting glycaemia (IFG) or impaired glucose tolerance (IGT). This condition is classified as dysglycaemia and is a prelude to DMt2. The early diagnosis of a prediabetes is of crucial clinical importance - indicating the possibility of providing early intervention in patients with an increased risk of cardiovascular disease.

**THE AIM:** The aim of the study was to assess the prevalence of DMt2 and prediabetes in a population of patients with chronic coronary syndrome (CCS) as well as in the general population. Additionally, the underlying determinants of the presence of impaired glucose metabolism in the mentioned populations were identified.

**MATERIALS AND METHODS:** Two populations were included in the study. The population of the multicentre cross-sectional POLASPIRE study, which consisted of patients with CCS - who were examined between 6 and 18 months after acute coronary syndrome, unstable angina, percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass surgery. The second group consisted of subjects randomly selected from the general population of Białystok residents as part of the BIAŁYSTOK PLUS cohort project.

**RESULTS:** In the first analysis, a total of 1233 patients with CCS were enrolled, the mean age was  $69.9 \pm 8.4$  years and 71% of participants were male. DMt2 was diagnosed in 479 (43.1%) before hospitalization based on medical records. On the basis of the OGTT performed, 28 new diagnoses of DMt2 were made in 546 patients (5.1%), of whom 21 (75%) were men. Prediabetes in the study population was found in 395 (72.3%) cases - isolated IFG in 234 (42.9%) and IGT in 161 (29.5%). Subjects with fasting glucose within normal limits or with isolated IFG alone who were diagnosed with DMt2 accounted for 3.11% ( $n = 17$ ). Similarly, participants with a diagnosis of IGT with fasting blood glucose below 125 mg/dl represented 24.7% ( $n = 135$ ). The groups with and without DMt2 differed significantly in terms of lifestyle changes after the hospitalisation. Specifically, more people with previously diagnosed DMt2 chose to reduce their fat intake ( $p < 0.01$ ), as well as sugar ( $p < 0.01$ ) and alcohol ( $p = 0.03$ ) in the last year. Multinomial logistic regression analyses were performed to estimate possible predictors of the development of dysglycaemia in the period after a cardiovascular event. The

multivariate model showed that the odds of prediabetes compared with normoglycaemia were 1.123 (CI: 1.042-1.209) times higher for each unit of BMI measured during hospitalisation. The model with independent variables HDL-C and BMI indicated that the odds of prediabetes multiplied by 1.114 (CI: 1.035-1.198) for each increase of BMI units; the odds of DM were lower among patients with higher HDL-C levels compared with normoglycaemia (OR = 0.145, CI: 0.038-0.546). ROC curve analysis confirmed that BMI during hospitalisation was a predictor of developing dysglycaemia (AUC = 0.63; CI: 0.563-0.704).

Another analysis included 1051 participants included in the Bialystok PLUS cohort study. Medical history data revealed 75 cases of DMt2, representing 7.14% of the total. On the basis of laboratory tests, we found that prediabetes was present in 410 subjects (approximately 40%). We identified a population group without impaired glucose metabolism, which represented 47.1% (n = 495). Participants with IFG represented 22.93% (n = 241) and those with IGT 16.1% (n = 169). Among these patients, we detected 104 patients with both IGT and IFG (25.37% of all those with a prediabetes). In addition, DMt2 was diagnosed in 6.76% (n = 71) of individuals based on OGTT. Among this group, 62% (n = 44) had a fasting blood glucose below 126 mg/dl, suggesting that the OGTT should be performed routinely for the diagnosis of glucose metabolism disorders. We have extracted parameters by analysing the available data, which may help to differentiate the newly diagnosed DMt2 from the population without impaired glucose metabolism. BMI can be used as an indicator to differentiate the group with DMt2 from patients without impaired glucose metabolism ( $p < 0.01$ ). The ratio of total lean mass to fat mass was significantly different between the group with newly diagnosed DMt2 and the group of patients without impaired glucose metabolism ( $p < 0.05$ ).

**CONCLUSIONS:** The findings indicate a very high prevalence of impaired glucose metabolism, both in the general population and in CCS patients. Our results suggest that OGTT should be considered in all patients with CCS. The factors that indicate predisposition to develop DMt2 in patients with CCS are high BMI and reduced HDL-C levels.

## 10. Piśmiennictwo

1. Stumvoll M., Goldstein B.J., van Haeften T.W. Type 2 diabetes: Principles of pathogenesis and therapy. *Lancet*. 2005;365:1333–1346. doi: 10.1016/S0140-6736(05)61032-X.
2. Richter B, Hemmingsen B, Metzendorf M-I, Takwoingi Y. Development of type 2 diabetes mellitus in people with intermediate hyperglycaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Oct 29;10:CD012661; DOI:10.1002/14651858.CD012661. pub2
3. Franks P.W., Pearson E., Florez J.C. Gene-environment and gene-treatment interactions in type 2 diabetes: Progress, pitfalls, and prospects. *Diabetes Care*. 2013;36:1413–1421. doi: 10.2337/dc12-2211.
4. Cerf M.E. Beta cell dysfunction and insulin resistance. *Front. Endocrinol. (Lausanne)* 2013;4:37. doi: 10.3389/fendo.2013.00037.
5. Rahman MS, Hossain KS, Das S, Kundu S, Adegoke EO, Rahman MA, Hannan MA, Uddin MJ, Pang MG. Role of Insulin in Health and Disease: An Update. *Int J Mol Sci*. 2021 Jun 15;22(12):6403. doi: 10.3390/ijms22126403. PMID: 34203830; PMCID: PMC8232639.
6. Alvarez S, Coffey R, Algotar AM. Prediabetes. [Updated 2023 Jul 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459332/>
7. Araszkievicz A, Bandurska-Stankiewicz E, Borys S i wsp. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u osób z cukrzycą – 2024. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Curr Top Diabetes* 2023; 4: 1-155
8. International Diabetes Federation, *Diabetes Atlas 10th edition*
9. WHO. *Global report on diabetes*. Geneva: World Health Organization; 2016
10. Khan MAB, Hashim MJ, King JK, et al. Epidemiology of Type 2 Diabetes - Global Burden of Disease and Forecasted Trends. *J Epidemiol Glob Health*. 2020; 10: 107-111
11. Fan W. Epidemiology in diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Cardiovasc Endocrinol*. 2017;6: 8-16.
12. Huang Y, Cai X, Qiu M, et al. Prediabetes and the risk of cancer: a meta-analysis. *Diabetologia*. 2014; 57: 2261-2269
13. Polakowska M, Piotrowski W. Incidence of diabetes in the Polish population: results of the Multicenter Polish Population Health Status Study--WOBASZ. *Pol Arch Med Wewn*. 2011; 121: 156-163

14. Rutkowski M, Wojciechowska A, Śmigielski W, et al. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in Poland in 2005-2014: results of the WOBASZ surveys. *Diabet Med.* 2020; 37: 1528-153
15. Rutkowski M, Bandosz P, Czupryniak L, et al. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in Poland--the NATPOL 2011 Study. *Diabet Med.* 2014; 31: 1568-1571
16. Gaede P., Vedel P., Larsen N., Jensen G.V., Parving H.H., Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2003;348:383–393. doi: 10.1056/NEJMoa021778
17. Sarwar N., Gao P., Seshasai S.R., Gobin R., Kaptoge S., Di Angelantonio E., Ingelsson E., Lawlor D.A., Selvin E., Stampfer M., et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: A collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet.* 2010;375:2215–2222. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60484-9.].
18. The International diabetes federation: IDF Diabetes Atlas - 8<sup>th</sup> edition, 2017
19. Bjarkø VV, Haug EB, Sjørgjerd EP, Stene LC, Ruiz PL, Birkeland KI, Berg TJ, Gulseth HL, Iversen MM, Langhammer A, Åsvold BO. Undiagnosed diabetes: Prevalence and cardiovascular risk profile in a population-based study of 52,856 individuals. The HUNT Study, Norway. *Diabet Med.* 2022 Jun;39(6):e14829. doi: 10.1111/dme.14829. Epub 2022 Mar 21. PMID: 35288977; PMCID: PMC9310609
20. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet.* 2012 Jun 16;379(9833):2279–90; DOI:10.1016/S0140- 6736(12)60283-9
21. Huang Y, Cai X, Mai W, Li M, Hu Y. Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2016 Nov 23;355:i5953; DOI:10.1136/bmj.i5953
22. Ross, R. (1999). Atherosclerosis—An inflammatory disease. *New England Journal of Medicine*, 340(2), 115–126.
23. Naghavi, M., Wang, H., Lozano, R., Davis, A., Liang, X., Zhou, M., ... Abd-Allah, F. (2015). Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*, 385(9963), 117–171.



24. Juhani Knuuti, William Wijns, Antti Saraste, Davide Capodanno, Emanuele Barbato, Christian Funck-Brentano, Eva Prescott, Robert F Storey, Christi Deaton, Thomas Cuisset, Stefan Agewall, Kenneth Dickstein, Thor Edvardsen, Javier Escaned, Bernard J Gersh, Pavel Svitol, Martine Gilard, David Hasdai, Robert Hatala, Felix Mahfoud, Josep Masip, Claudio Muneretto, Marco Valgimigli, Stephan Achenbach, Jeroen J Bax, ESC Scientific Document Group , 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC), *European Heart Journal*, Volume 41, Issue 3, 14 January 2020, Pages 407–477, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>
25. Weber, C., Noels, H. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options. *Nat Med* 17, 1410–1422 (2011). <https://doi.org/10.1038/nm.2538>
26. Cassar A, Holmes DR Jr, Rihal CS, Gersh BJ. Chronic coronary artery disease: diagnosis and management. *Mayo Clin Proc.* 2009 Dec;84(12):1130-46. doi: 10.4065/mcp.2009.0391. PMID: 19955250; PMCID: PMC2787400.
27. Libby, P. The changing landscape of atherosclerosis. *Nature* 592, 524–533 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03392-8>
28. 28. Lieb, Vasan. Genetics of coronary artery disease. *Circulation*, 128(10), 1131–1138.
29. Bui QT, Prempeh M, Wilensky RL. Atherosclerotic plaque development. *Int J Biochem Cell Biol.* 2009 Nov;41(11):2109-13. doi: 10.1016/j.biocel.2009.06.002. Epub 2009 Jun 10. PMID: 19523532.
30. Libby P. Inflammation during the life cycle of the atherosclerotic plaque. *Cardiovasc Res.* 2021 Nov 22;117(13):2525-2536. doi: 10.1093/cvr/cvab303. PMID: 34550337; PMCID: PMC8783385.
31. Libby P. Inflammation and the pathogenesis of atherosclerosis. *Vascul Pharmacol.* 2024 Mar; 154:107255. doi: 10.1016/j.vph.2023.107255. Epub 2023 Dec 28. PMID: 38157682.
32. Blasi C. The autoimmune origin of atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2008 Nov;201(1):17-32. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.05.025. Epub 2008 May 23. Erratum in: *Atherosclerosis.* 2011 May;216(1):248. PMID: 18585722
33. Rafieian-Kopaei M, Setorki M, Doudi M, Baradaran A, Nasri H. Atherosclerosis: process, indicators, risk factors and new hopes. *Int J Prev Med.* 2014 Aug;5(8):927-46. PMID: 25489440; PMCID: PMC4258672

34. Lusis AJ. Genetics of atherosclerosis. *Trends Genet.* 2012 Jun;28(6):267-75. doi: 10.1016/j.tig.2012.03.001. Epub 2012 Apr 3. PMID: 22480919; PMCID: PMC3362664.
35. Girelli, D., Martinelli, N., Peyvandi, F., & Olivieri, O. (2009). Genetic architecture of coronary artery disease in the genome-wide era: implications for the emerging “golden dozen” loci. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 35, 671–682.
36. Yusuf, S., Hawken, S., Ôunpuu, S., Dans, T., Avezum, A., Lanas, F., ... Lisheng, L. (2004). Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): Case-control study. *The Lancet*, 364(9438), 937–952.
37. MacMahon, S., Peto, R., Collins, R., Godwin, J., Cutler, J., Sorlie, P., ... Stamler, J. (1990). Blood pressure, stroke, and coronary heart disease: Part 1, prolonged differences in blood pressure: Prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *The Lancet*, 335(8692), 765–774.
38. Verschuren, W. M., Jacobs, D. R., Bloemberg, B. P., Kromhout, D., Menotti, A., Aravanis, C., ... Fidanza, F. (1995). Serum total cholesterol and long-term coronary heart disease mortality in different cultures: Twenty-five—year follow-up of the seven countries study. *Journal of the American Medical Association*, 274(2), 131–136
39. Stamler, J., Vaccaro, O., Neaton, J. D., Wentworth, D., & Group MRFITR. (1993). Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care*, 16(2), 434–444.
40. US Department of Health and Human Services, (1990). *The health benefits of smoking cessation*. Washington, DC
41. Mortensen MB, Dzaye O, Bøtker HE, Jensen JM, Maeng M, Bentzon JF, Kanstrup H, Sørensen HT, Leipsic J, Blankstein R, Nasir K, Blaha MJ, Nørgaard BL. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Is Predominantly Associated With Atherosclerotic Cardiovascular Disease Events in Patients With Evidence of Coronary Atherosclerosis: The Western Denmark Heart Registry. *Circulation.* 2023 Apr 4;147(14):1053-1063. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061010. Epub 2023 Jan 9. PMID: 36621817; PMCID: PMC10073288.
42. Linton MRF, Yancey PG, Davies SS, et al. The Role of Lipids and Lipoproteins in Atherosclerosis. [Updated 2019 Jan 3]. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR,

- et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK343489/>
43. US Preventive Services Task Force; Mangione CM, Barry MJ, Nicholson WK, Cabana M, Chelmsow D, Coker TR, Davis EM, Donahue KE, Jaén CR, Kubik M, Li L, Ogedegbe G, Pbert L, Ruiz JM, Stevermer J, Wong JB. Statin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2022 Aug 23;328(8):746-753. doi: 10.1001/jama.2022.13044. PMID: 35997723
  44. Lovren F, Teoh H, Verma S. Obesity and atherosclerosis: mechanistic insights. *Can J Cardiol*. 2015 Feb;31(2):177-83. doi: 10.1016/j.cjca.2014.11.031. Epub 2014 Dec 6. PMID: 25661552.
  45. Yamauchi T, Kadowaki T. Adiponectin receptor as a key player in healthy longevity and obesity-related diseases. *Cell metabolism* 2013;17:185-96.
  46. Wagenknecht, L. E., D'agostino, R. B., Haffner, S. M., Savage, P. J., & Rewers, M. (1998). Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes, and carotid wall thickness: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care*, 21(11), 1812–1818.
  47. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339:229–34.
  48. Fuller JH, Shipley MJ, Rose G, Jarrett RJ, Keen H. Coronary-heart-disease risk and impaired glucose tolerance. The Whitehall study. *Lancet*. 1980;1:1373–6.
  49. Haffner, S. M. (1999). Diabetes, hyperlipidemia, and coronary artery disease. *The American Journal of Cardiology*, 83(9), 17–21.
  50. Lenzen M, Ryden L, Ohrvik J, Bartnik M, Malmberg K, Scholte Op Reimer W, et al. Diabetes known or newly detected, but not impaired glucose regulation, has a negative influence on 1-year outcome in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J*. 2006;27:2969–74
  51. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet*. 1999;354:617–21.
  52. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk:

- The ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1600–1607
53. Kosmas CE, Bousvarou MD, Kostara CE, Papakonstantinou EJ, Salamou E, Guzman E. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Int Med Res*. 2023 Mar;51(3):3000605231164548. doi: 10.1177/03000605231164548. PMID: 36994866; PMCID: PMC10069006.
54. Bornfeldt KE, Tabas I. Insulin resistance, hyperglycemia, and atherosclerosis. *Cell Metab*. 2011 Nov 2;14(5):575-85. doi: 10.1016/j.cmet.2011.07.015. PMID: 22055501; PMCID: PMC3217209.
55. Rask-Madsen C, Li Q, Freund B, Feather D, Abramov R, Wu IH, Chen K, Yamamoto-Hiraoka J, Goldenbogen J, Sotiropoulos KB, Clermont A, Gerald P, Dall'Osso C, Wagers AJ, Huang PL, Reikter M, Scalia R, Kahn CR, King GL. Loss of insulin signaling in vascular endothelial cells accelerates atherosclerosis in apolipoprotein E null mice. *Cell Metab*. 2010 May 5;11(5):379-89. doi: 10.1016/j.cmet.2010.03.013. PMID: 20444418; PMCID: PMC3020149.
56. Vicent D, Ilany J, Kondo T, Naruse K, Fisher SJ, Kisanuki YY, Bursell S, Yanagisawa M, King GL, Kahn CR. The role of endothelial insulin signaling in the regulation of vascular tone and insulin resistance. *J Clin Invest*. 2003 May;111(9):1373-80. doi: 10.1172/JCI15211. PMID: 12727929; PMCID: PMC154437
57. Poredoš P, Cífková R, Marie Maier JA, Nemcsik J, Šabovič M, Jug B, Ježovnik MK, Scherthaner GH, Antignani PL, Catalano M, Fras Z, Höbaus C, Nicolaides AN, Paraskevas KI, Reiner Ž, Wohlfahrt P, Poredoš P, Blinc A. Preclinical atherosclerosis and cardiovascular events: Do we have a consensus about the role of preclinical atherosclerosis in the prediction of cardiovascular events? *Atherosclerosis*. 2022 May;348:25-35. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2022.03.030. Epub 2022 Apr 1. PMID: 35398698.
58. Frank L J Visseren et al. ESC Scientific Document Group, 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies with the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC), *European Heart Journal*, Volume 42, Issue 34, 7 September 2021, Pages 3227–3337

59. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation  
World Health Organ Tech Rep Ser2000894ixii1–253

## 11. Oświadczenie autora rozprawy doktorskiej

### OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że moja praca pt. *Epidemiologia zaburzeń gospodarki węglowodanowej oraz ich znaczenie w patogenezie miażdżycy* powstała pod nadzorem merytorycznym promotora pracy prof. dr hab. n med. Karola Kamińskiego.

- a. została przygotowana przeze mnie samodzielnie,\*
- b. nie narusza praw autorskich w rozumieniu ustawy z dnia 4 lutego 1994 roku o prawie autorskim i prawach pokrewnych (*tj. Dz. U. z 2019 r. poz. 1231*) oraz dóbr osobistych chronionych prawem,
- c. nie zawiera danych i informacji, które uzyskałem w sposób niedozwolony,
- d. nie była podstawą nadania dyplomu uczelni wyższej lub tytułu zawodowego, bądź stopnia naukowego - ani mnie, ani innej osobie.
- e) oświadczam, że treść pracy przedstawionej przeze mnie do obrony, zawarta na przekazanym nośniku elektronicznym, jest identyczna z jej wersją drukowaną.

Ponadto przyjmuję do wiadomości, że:

- a) moja rozprawa doktorska na podstawie obowiązujących przepisów zostanie zweryfikowana pod kątem plagiatu w Jednolitym Systemie Antyplagiatowym.
- b) po uzyskaniu pozytywnego wyniku egzaminu dyplomowego zostanie ona dodana do Ogólnopolskiego Repozytorium Pisemnych Prac Dyplomowych w Zintegrowanym Systemie Informacji o Szkolnictwie Wyższym i Nauce POL-on prowadzonym przez Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego (nie dotyczy rozpraw doktorskich)

15.04.2024r. *Natalia Zieleniewska*

(data i czytelny podpis autora pracy)

\* Uwzględniając merytoryczny wkład promotora/kierownika pracy

\*\* - niepotrzebne skreślić

## 12. Oświadczenia współautorów rozprawy doktorskiej

**Drobek NA**, Sowa P, Jankowski P, Haberka M, Gąsior Z, Kosior D, Czarnecka D, Pająk A, Szostak-Janiak K, Krzykwa A, Setny M, Koziel P, Paniczko M, Jamiołkowski J, Kowalska I, Kamiński K. *Undiagnosed Diabetes and Prediabetes in Patients with Chronic Coronary Syndromes-An Alarming Public Health Issue*. J Clin Med. 2021 May 5;10(9):1981. doi: 10.3390/jcm10091981. PMID: 34063006; PMCID: PMC8124594.

Imię i nazwisko współautora	Charakter udziału	Procentowy wkład
doktorantka – lek. Natalia Anna Zieleniewska	Planowanie badania, selekcja pacjentów do badania, gromadzenie danych, współtworzenie bazy danych, analiza statystyczna, poszukiwanie i analiza piśmiennictwa, współtworzenie manuskryptu	50%
dr n. o zdr. Paweł Sowa	Współtworzenie koncepcji pracy, analiza statystyczna, walidacja danych	15%
prof. dr hab. n. med. Piotr Jankowski	Gromadzenie danych, określenie metodologii, recenzja i redagowanie manuskryptu	3%
prof. dr hab. n. med. Maciej Haberka	Gromadzenie danych, określenie metodologii, recenzja i redagowanie manuskryptu	3%
prof. dr hab. n. med. Zbigniew Gąsior	Gromadzenie danych, określenie metodologii, recenzja i redagowanie manuskryptu	2%
prof. dr hab. n. med. Dariusz Kosior	Gromadzenie danych, określenie metodologii, recenzja i redagowanie manuskryptu	2%
prof. dr hab. n. med. Danuta Czarnecka	Gromadzenie danych, określenie metodologii, recenzja i redagowanie manuskryptu	2%
prof. dr hab. n. med. Andrzej Pająk	Gromadzenie danych, określenie metodologii, recenzja i redagowanie manuskryptu	2%
Lek. Karolina Szóstak-Janiak	Gromadzenie danych	0,5%

Lek. Agnieszka Krzykwa	Gromadzenie danych	0,5%
Lek. Małgorzata Setny	Gromadzenie danych	0,5%
dr n med. Paweł Kozieł	Gromadzenie danych	0,5%
dr n med. Marlena Dubatówka (Paniczko)	Gromadzenie danych	0,5%
dr n. med. Jacek Jamiołkowski	Gromadzenie danych, współtworzenie bazy danych	1,5%
prof. dr hab. n. med. Irina Kowalska	Współtworzenie koncepcji pracy, ocena manuskryptu, opieka merytoryczna	2%
prof. dr hab. n. med. Karol Kamiński	Koncepcja manuskryptu, pozyskiwanie funduszy, analiza otrzymanych wyników, ocena manuskryptu, opieka merytoryczna	15%



Informacja o charakterze udziału współautorów w publikacji:

**Drobek NA (obecnie Zieleniewska NA)**, Sowa P, Jankowski P, Haberka M, Gąsior Z, Kosior D, Czarna D, Pająk A, Szostak-Janiak K, Krzykwa A, Setny M, Koziel P, Paniczko M, Jamiółkowski J, Kowalska I, Kamiński K. *Undiagnosed Diabetes and Prediabetes in Patients with Chronic Coronary Syndromes-An Alarming Public Health Issue. J Clin Med.* 2021 May 5;10(9):1981. doi: 10.3390/jcm10091981. PMID: 34063006; PMCID: PMC8124594.

Imię i nazwisko współautora	Charakter udziału	Procentowy wkład
doktorantka – lek. Natalia Anna Zieleniewska	Planowanie badania, selekcja pacjentów do badania, gromadzenie danych, współtworzenie bazy danych, analiza statystyczna, poszukiwanie i analiza piśmiennictwa, współtworzenie manuskryptu	50%
dr n. o zdr. Paweł Sowa	Współtworzenie koncepcji pracy, analiza statystyczna, walidacja danych	15%
prof. dr hab. n. med. Piotr Jankowski	Gromadzenie danych, określenie metodologii, recenzja i redagowanie manuskryptu	3%
prof. dr hab. n. med. Maciej Haberka	Gromadzenie danych, określenie metodologii, recenzja i redagowanie manuskryptu	3%
prof. dr hab. n. med. Zbigniew Gąsior	Gromadzenie danych, określenie metodologii, recenzja i redagowanie manuskryptu	2%
prof. dr hab. n. med. Dariusz Kosior	Gromadzenie danych, określenie metodologii, recenzja i redagowanie manuskryptu	2%
prof. dr hab. n. med. Danuta Czarna	Gromadzenie danych, określenie metodologii, recenzja i redagowanie manuskryptu	2%

prof. dr hab. n. med. Andrzej Pająk	Gromadzenie danych, określenie metodologii, recenzja i redagowanie manuskryptu	2%
Lek. Karolina Szóstak-Janiak	Gromadzenie danych	0,5%
Lek. Agnieszka Krzykwa	Gromadzenie danych	0,5%
Lek. Małgorzata Setny	Gromadzenie danych	0,5%
dr n. med. Paweł Kozioł	Gromadzenie danych	0,5%
dr n. med. Marlena Dubatówka (Paniczko)	Gromadzenie danych	0,5%
dr n. med. Jacek Jamiolkowski	Gromadzenie danych, współtworzenie bazy danych	1,5%
prof. dr hab. n. med. Irina Kowalska	Współtworzenie koncepcji pracy, ocena manuskryptu, opieka merytoryczna	2%
prof. dr hab. n. med. Karol Kamiński	Koncepcja manuskryptu, pozyskiwanie funduszy, analiza otrzymanych wyników, ocena manuskryptu, opieka merytoryczna	15%

Oświadczam, że wszyscy współautorzy wyrazili zgodę na wykorzystanie powyższej publikacji w pracy doktorskiej lek. Natalii Anny Zieleniewskiej.

*Natalia Zieleniewska*  
Podpis kandydata

Potwierdzam opisany powyżej merytoryczny wkład lek. Natalii Anny Zieleniewskiej w powstanie publikacji wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej.

*Karol Kamiński*  
Podpis promotora

Białystok, 06.04.2024r.

dr hab. n med. Maciej Haberka, prof. SUM  
Katedra i Klinika Kardiologii  
Wydział Nauk o Zdrowiu w Katowicach  
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

#### Oświadczenie współautora

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji:

Drobnik (Zieleniewska) N, Sowa P, Jankowski P, Haberka M, Gąsior Z, Kosior D, Czarnecka D, Pająk A, Szostak-Janiak K, Krzykwa A, Setny M, Kozieł P, Paniczko M, Jamiolkowski J, Kowalska I, Kamiński K. *Undiagnosed Diabetes and Prediabetes in Patients with Chronic Coronary Syndromes-An Alarming Public Health Issue*. *J Clin Med*. 2021 May 5;10(9):1981. doi: 10.3390/jcm10091981. PMID: 34063006; PMCID: PMC8124594. **140 pkt ministerialnych, IF=4.964.**

wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej *Epidemiologia zaburzeń gospodarki węglowodanowej oraz ich znaczenie w patogenezie miażdżycy* polegał na gromadzeniu danych, określeniu metodologii oraz recenzji i redagowaniu manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Natalię Annę Zieleniewską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

mhab  
erka

Elektronicznie  
podpisany przez  
mhaberka  
Data: 2024.04.06  
09:48:58 +02'00'

Kraków, 11.04.2023 r.

Prof. dr hab. n med. Andrzej Pająk  
Zakład Epidemiologii i Badań Populacyjnych.  
Instytut Zdrowia Publicznego  
Wydział Nauk o Zdrowiu  
Uniwersytet Jagielloński

#### Oświadczenie współautora

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji:

Drobek (Zieleniewska) N, Sowa P, Jankowski P, Haberka M, Gąsior Z, Kosior D, Czarnačka D, Pająk A, Szostak-Janiak K, Krzykwa A, Setny M, Koziel P, Paniczko M, Jamiołkowski J, Kowalska I, Kamiński K. *Undiagnosed Diabetes and Prediabetes in Patients with Chronic Coronary Syndromes-An Alarming Public Health Issue*. J Clin Med. 2021 May 5;10(9):1981. doi: 10.3390/jcm10091981. PMID: 34063006; PMCID: PMC8124594. **140 pkt ministerialnych, IF=4,964.**

wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej *Epidemiologia zaburzeń gospodarki węglowodanowej oraz ich znaczenie w patogenezie miażdżycy* polegał na gromadzeniu danych, określeniu metodologii oraz recenzji i redagowaniu manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Natalię Annę Zieleniewską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.



Białystok, 16.03.2024r.

prof. dr hab. n med. Irina Kowalska  
Klinika Chorób Wewnętrznych i Metabolicznych  
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

#### Oświadczenie współautora

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji:

Drobek (Zieleniewska) N, Sowa P, Jankowski P, Haberka M, Gąsior Z, Kosior D, Czarnicka D, Pająk A, Szostak-Janiak K, Krzykwa A, Setny M, Koziel P, **Paniczko M**, Jamiolkowski J, Kowalska I, Kamiński K. *Undiagnosed Diabetes and Prediabetes in Patients with Chronic Coronary Syndromes-An Alarming Public Health Issue*. J Clin Med. 2021 May 5;10(9):1981. doi: 10.3390/jcm10091981. PMID: 34063006; PMCID: PMC8124594. **140 pkt ministerialnych, IF=4.964.**

wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej *Epidemiologia zaburzeń gospodarki węglowodanowej oraz ich znaczenie w patogenezie miażdżycy* polegał na współtworzeniu koncepcji pracy, ocenie manuskryptu oraz opiece merytorycznej.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Natalię Annę Zieleniewską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

*I. Kowalska*

Białystok, 16.03.2024r.

dr n med. Jacek Jamiołkowski  
Zakład Medycyny Populacyjnej i Prewencji Chorób Cywilizacyjnych  
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

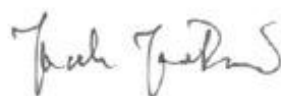
#### Oświadczenie współautora

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji:

Drobek (Zieleniewska) N, Sowa P, Jankowski P, Haberka M, Gąsior Z, Kosior D, Czarnecka D, Pająk A, Szostak-Janiak K, Krzykwa A, Setny M, Kozieł P, **Paniczko M**, Jamiołkowski J, Kowalska I, Kamiński K. *Undiagnosed Diabetes and Prediabetes in Patients with Chronic Coronary Syndromes-An Alarming Public Health Issue*. J Clin Med. 2021 May 5;10(9):1981. doi: 10.3390/jcm10091981. PMID: 34063006; PMCID: PMC8124594. **140 pkt ministerialnych, IF=4.964.**

wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej *Epidemiologia zaburzeń gospodarki węglowodanowej oraz ich znaczenie w patogenezie miażdżycy* polegał na gromadzeniu danych oraz współtworzeniu bazy danych.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Natalię Annę Zieleniewską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.



Białystok, 16.03.2024r.

dr n o zdr. Paweł Sowa  
Zakład Medycyny Populacyjnej i Prewencji Chorób Cywilizacyjnych  
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

#### Oświadczenie współautora

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji:

Drobek (Zieleniewska) N, Sowa P, Jankowski P, Haberka M, Gąsior Z, Kosior D, Czarnecka D, Pająk A, Szostak-Janiak K, Krzykwa A, Setny M, Kozieł P, **Paniczko M**, Jamiolkowski J, Kowalska I, Kamiński K. *Undiagnosed Diabetes and Prediabetes in Patients with Chronic Coronary Syndromes-An Alarming Public Health Issue*. J Clin Med. 2021 May 5;10(9):1981. doi: 10.3390/jcm10091981. PMID: 34063006; PMCID: PMC8124594. **140 pkt ministerialnych, IF=4.964.**

wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej *Epidemiologia zaburzeń gospodarki węglowodanowej oraz ich znaczenie w patogenezie miażdżycy* polegał na współtworzeniu koncepcji pracy, analizie statystycznej oraz walidacji danych.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Natalię Annę Zieleniewską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.



Białystok, 16.03.2024r.

prof. dr hab. n med. Karol Adam Kamiński  
Zakład Medycyny Populacyjnej i Prewencji Chorób Cywilizacyjnych  
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

#### Oświadczenie współautora

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji:

Drobek (Zieleniewska) N, Sowa P, Jankowski P, Haberka M, Gąsior Z, Kosior D, Czarnecka D, Pająk A, Szostak-Janiak K, Krzykwa A, Setny M, Kozieł P, **Paniczko M**, Jamiolkowski J, Kowalska I, Kamiński K. *Undiagnosed Diabetes and Prediabetes in Patients with Chronic Coronary Syndromes-An Alarming Public Health Issue*. J Clin Med. 2021 May 5;10(9):1981. doi: 10.3390/jcm10091981. PMID: 34063006; PMCID: PMC8124594. **140 pkt ministerialnych, IF=4.964.**

wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej *Epidemiologia zaburzeń gospodarki węglowodanowej oraz ich znaczenie w patogenezie miażdżycy* polegał na koncepcji manuskryptu, pozyskiwaniu funduszy, analizie otrzymanych wyników, ocenie manuskryptu oraz opiece merytorycznej.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Natalię Annę Zieleniewską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.





Białystok, 16.03.2024r.

dr n. med. Marlena Dubatówka  
Zakład Medycyny Populacyjnej i Prewencji Chorób Cywilizacyjnych  
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

#### Oświadczenie współautora

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji:

Drobek (Zieleniewska) N, Sowa P, Jankowski P, Haberka M, Gąsior Z, Kosior D, Czarnecka D, Pająk A, Szostak-Janiak K, Krzykwa A, Setny M, Kozieł P, **Paniczko M**, Jamiolkowski J, Kowalska I, Kamiński K. *Undiagnosed Diabetes and Prediabetes in Patients with Chronic Coronary Syndromes-An Alarming Public Health Issue*. J Clin Med. 2021 May 5;10(9):1981. doi: 10.3390/jcm10091981. PMID: 34063006; PMCID: PMC8124594. **140 pkt ministerialnych, IF=4.964.**

wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej *Epidemiologia zaburzeń gospodarki węglowodanowej oraz ich znaczenie w patogenezie miażdżycy* polegał na gromadzeniu danych.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Natalię Annę Zieleniewską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.



Białystok, 16.02.2023r.

lek. Karolina Szóstak-Janiak  
Klinika Kardiologii  
Wydział Nauk o Zdrowiu  
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

### Oświadczenie współautora

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji:

Dropek (Zieleniewska) N, Sowa P, Jankowski P, Haberka M, Gąsior Z, Kosior D, Czarnecka D, **Pająk A**, Szóstak-Janiak K, Krzykwa A, Setny M, Kozieł P, Paniczko M, Jamiołkowski J, Kowalska I, Kamiński K. *Undiagnosed Diabetes and Prediabetes in Patients with Chronic Coronary Syndromes-An Alarming Public Health Issue*. J Clin Med. 2021 May 5;10(9):1981. doi: 10.3390/jcm10091981. PMID: 34063006; PMCID: PMC8124594. **140 pkt ministerialnych, IF=4.964.**

wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej *Epidemiologia zaburzeń gospodarki węglowodanowej oraz ich znaczenie w patogenezie miażdżycy* polegał na gromadzeniu danych, określeniu metodologii oraz recenzji i redagowaniu manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Natalię Annę Zieleniewską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

*Karolina Szóstak-Janiak*

Białystok, 16.02.2023r.

Prof. dr hab. n med. Zbigniew Gąsior  
Kierownik Katedry i Kliniki Kardiologii  
Wydział Nauk o Zdrowiu  
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

#### Oświadczenie współautora

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji:

Drobek (Zieleniewska) N, Sowa P, Jankowski P, Haberka M, Gąsior Z, Kosior D, Czarnecka D, Pająk A, Szostak-Janiak K, Krzykwa A, Setny M, Kozieł P, Paniczko M, Jamiolkowski J, Kowalska I, Kamiński K. *Undiagnosed Diabetes and Prediabetes in Patients with Chronic Coronary Syndromes-An Alarming Public Health Issue*. J Clin Med. 2021 May 5;10(9):1981. doi: 10.3390/jcm10091981. PMID: 34063006; PMCID: PMC8124594. **140 pkt ministerialnych, IF=4.964.**

wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej *Epidemiologia zaburzeń gospodarki węglowodanowej oraz ich znaczenie w patogenezie miażdżycy* polegał na gromadzeniu danych, określeniu metodologii oraz recenzji i redagowaniu manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Natalię Annę Zieleniewską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

  
Prof. dr hab. n med. Zbigniew Gąsior  
SPECJALISTA CHOROBY KARDIOLICZNYCH  
KARDIOLOG  
Nr ZUS 2788451

Białystok, 16.02.2023r.

Prof. dr hab. n med. Piotr Jankowski  
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Gerontokardiologii  
Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego

### Oświadczenie współautora

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji:

Drobek (Zieleniewska) N, Sowa P, **Jankowski P**, Haberka M, Gąsior Z, Kosior D, Czarnecka D, Pająk A, Szostak-Janiak K, Krzykwa A, Setny M, Kozieł P, Paniczko M, Jamiołkowski J, Kowalska I, Kamiński K. *Undiagnosed Diabetes and Prediabetes in Patients with Chronic Coronary Syndromes-An Alarming Public Health Issue*. J Clin Med. 2021 May 5;10(9):1981. doi: 10.3390/jcm10091981. PMID: 34063006; PMCID: PMC8124594. **140 pkt ministerialnych, IF=4.964.**

wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej *Epidemiologia zaburzeń gospodarki węglowodanowej oraz ich znaczenie w patogenezie miażdżycy* polegał na gromadzeniu danych, określeniu metodologii oraz recenzji i redagowaniu manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Natalię Annę Zieleniewską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

  
prof. dr hab. n. med. PIOTR JANKOWSKI  
Specjalista chorób wewnętrznych  
KARDIOLOG  
980608359 1303905

Białystok, 08.04.2024r.

lek. Agnieszka Krzykwa  
Centrum Kardiologii Klinicznej  
Państwowy Instytut Medyczny  
Ministerstwa Spraw Wewnętrznych w Warszawie

### Oświadczenie współautora

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji:

Dropek (Zieleniewska) N, Sowa P, Jankowski P, Haberka M, Gąsior Z, Kosior D, Czarnecka D, Pająk A, Szostak-Janiak K, **Krzykwa A**, Setny M, Koziół P, Paniczko M, Jamiolkowski J, Kowalska I, Kamiński K. *Undiagnosed Diabetes and Prediabetes in Patients with Chronic Coronary Syndromes-An Alarming Public Health Issue*. J Clin Med. 2021 May 5;10(9):1981. doi: 10.3390/jcm10091981. PMID: 34063006; PMCID: PMC8124594. **140 pkt ministerialnych, IF=4,964.**

wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej *Epidemiologia zaburzeń gospodarki węglowodanowej oraz ich znaczenie w patogenezie miażdżycy* polegał na gromadzeniu danych, określeniu metodologii oraz recenzji i redagowaniu manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Natalię Annę Zieleniewską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

  
Agnieszka Krzykwa  
specjalistka w dziedzinie spraw wewnętrznych  
2.2.124/0

Białystok, 16.02.2023r.

Prof. dr hab. n med. Danuta Czarnecka  
I Klinika Kardiologii  
i Elektrokardiologii Interwencyjnej oraz Nadciśnienia Tętniczego  
Szpital Uniwersytecki Collegium Medicum  
Uniwersytetu Jagiellońskiego

#### Oświadczenie współautora

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji:

Drobek (Zieleniewska) N, Sowa P, Jankowski P, Haberka M, Gąsior Z, Kosior D, **Czarnecka D**, Pająk A, Szostak-Janiak K, Krzykwa A, Setny M, Koziel P, Paniczko M, Jamiolkowski J, Kowalska I, Kamiński K. *Undiagnosed Diabetes and Prediabetes in Patients with Chronic Coronary Syndromes-An Alarming Public Health Issue*. J Clin Med. 2021 May 5;10(9):1981. doi: 10.3390/jcm10091981. PMID: 34063006; PMCID: PMC8124594. **140 pkt ministerialnych, IF=4.964.**

wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej *Epidemiologia zaburzeń gospodarki węglowodanowej oraz ich znaczenie w patogenezie miażdżycy* polegał na gromadzeniu danych, określeniu metodologii oraz recenzji i redagowaniu manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Natalię Annę Zieleniewską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.



Białystok, 16.02.2023r.

dr n med. Paweł Koziel  
I Klinika Kardiologii i Elektrokardiologii Interwencyjnej  
oraz Nadciśnienia Tętniczego  
Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum.

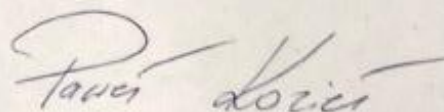
#### Oświadczenie współautora

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji:

Dropek (Zieleniewska) N, Sowa P, Jankowski P, Haberka M, Gąsior Z, Kosior D, Czamecka D, Pająk A, Szostak-Janiak K, Krzykwa A, Setny M, **Koziel P**, Paniczko M, Jamiołkowski J, Kowalska I, Kamiński K. *Undiagnosed Diabetes and Prediabetes in Patients with Chronic Coronary Syndromes-An Alarming Public Health Issue*. J Clin Med. 2021 May 5;10(9):1981. doi: 10.3390/jcm10091981. PMID: 34063006; PMCID: PMC8124594. **140 pkt ministerialnych, IF=4.964.**

wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej *Epidemiologia zaburzeń gospodarki węglowodanowej oraz ich znaczenie w patogenezie miażdżycy* polegał na gromadzeniu danych, określeniu metodologii oraz recenzji manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Natalię Annę Zieleniewską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.



Warszawa, 16.02.2023r.

Małgorzata Setny  
Centrum Kardiologii Klinicznej i Chorób Rzadkich  
Układu Sercowo - Naczyniowego  
Państwowy Instytut Medyczny  
MSWiA w Warszawie

#### Oświadczenie współautora

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji:

Drobek (Zieleniewska) N, Sowa P, Jankowski P, Haberka M, Gąsior Z, Kosior D, Czarnecka D, Pająk A, Szostak-Janiak K, Krzykwa A, **Setny M**, Kozieł P, Paniczko M, Jamiołkowski J, Kowalska I, Kamiński K. *Undiagnosed Diabetes and Prediabetes in Patients with Chronic Coronary Syndromes-An Alarming Public Health Issue*. J Clin Med. 2021 May 5;10(9):1981. doi: 10.3390/jcm10091981. PMID: 34063006; PMCID: PMC8124594. **140 pkt ministerialnych, IF=4.964.**

wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej *Epidemiologia zaburzeń gospodarki węglowodanowej oraz ich znaczenie w patogenezie miażdżycy* polegał na gromadzeniu danych, określeniu metodologii oraz recenzji i redagowaniu manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Natalię Annę Zieleniewską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.





Białystok, 16.02.2023r.

Prof. dr hab. n med. Dariusz Kosior  
Klinika Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego  
Centralny Szpital Kliniczny  
Ministerstwa Spraw Wewnętrznych w Warszawie

#### Oświadczenie współautora

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji:

Drobek (Zieleniewska) N, Sowa P, Jankowski P, Haberka M, Gąsior Z, **Kosior D**, Czarnačka D, Pająk A, Szostak-Janiak K, Krzykwa A, Setny M, Kozieł P, Paniczko M, Jamiołkowski J, Kowalska I, Kamiński K. *Undiagnosed Diabetes and Prediabetes in Patients with Chronic Coronary Syndromes-An Alarming Public Health Issue*. J Clin Med. 2021 May 5;10(9):1981. doi: 10.3390/jcm10091981. PMID: 34063006; PMCID: PMC8124594. **140 pkt ministerialnych, IF=4.964.**

wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej *Epidemiologia zaburzeń gospodarki węglowodanowej oraz ich znaczenie w patogenezie miażdżycy* polegał na gromadzeniu danych, określeniu metodologii oraz recenzji i redagowaniu manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Natalię Annę Zieleniewską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Z wyrazami szacunku

  
prof. dr hab. n med. Dariusz A. Kosior  
2710023

**Zieleniewska NA**, Szum-Jakubowska A, Chlabicz M, Jamiołkowski J, Kowalska I, Kamiński KA. *The prevalence of diabetes and prediabetes: a population-based study*. Pol Arch Intern Med. 2023 Jan 5;16407. doi: 10.20452/pamw.16407. Epub ahead of print. PMID: 36602858.

Imię i nazwisko współautora	Charakter udziału	Procentowy wkład
doktorantka – lek. Natalia Anna Zieleniewska	Planowanie badania, współtworzenie koncepcji projektu, selekcja pacjentów do badania, gromadzenie danych, współtworzenie bazy danych, analiza statystyczna, poszukiwanie i analiza piśmiennictwa, współtworzenie manuskryptu	60%
mgr Aleksandra Szum-Jakubowska	Współtworzenie manuskryptu, analiza statystyczna	10%
dr n. med. Małgorzata Chlabicz	Współtworzenie koncepcji pracy, współtworzenie manuskryptu oraz opieka merytoryczna	4%
dr n. med. Jacek Jamiołkowski	Współtworzenie bazy danych, analiza statystyczna	4%
prof. dr hab. n. med. Irina Kowalska	Współtworzenie koncepcji pracy, ocena manuskryptu, opieka merytoryczna	8%
prof. dr hab. n. med. Karol Kamiński	Współtworzenie koncepcji manuskryptu, pozyskiwanie funduszy, analiza otrzymanych wyników, ocena manuskryptu, opieka merytoryczna	15%

Zieleniewska NA, Szum-Jakubowska A, Chlabicz M, Jamiolkowski J, Kowalska I, Kamiński KA.  
*The prevalence of diabetes and prediabetes: a population-based study.* Pol Arch Intern Med. 2023 Jan  
 5:16407. doi: 10.20452/pamw.16407. Epub ahead of print. PMID: 36602858.

Imię i nazwisko współautora	Charakter udziału	Procentowy wkład
doktorantka – lek. Natalia Anna Zieleniewska	Planowanie badania, współtworzenie koncepcji projektu, selekcja pacjentów do badania, gromadzenie danych, współtworzenie bazy danych, analiza statystyczna, poszukiwanie i analiza piśmiennictwa, współtworzenie manuskryptu	60%
mgr Aleksandra Szum-Jakubowska	Współtworzenie manuskryptu, analiza statystyczna	10%
dr n. med. Małgorzata Chlabicz	Współtworzenie koncepcji pracy, współtworzenie manuskryptu oraz opieka merytoryczna	4%
dr n. med. Jacek Jamiolkowski	Współtworzenie bazy danych, analiza statystyczna	4%
prof. dr hab. n. med. Irina Kowalska	Współtworzenie koncepcji pracy, ocena manuskryptu, opieka merytoryczna	8%
prof. dr hab. n. med. Karol Kamiński	Współtworzenie koncepcji manuskryptu, pozyskiwanie funduszy, analiza otrzymanych wyników, ocena manuskryptu, opieka merytoryczna	15%

Oświadczam, że wszyscy współautorzy wyrazili zgodę na wykorzystanie powyższej publikacji w pracy doktorskiej lek. Natalii Anny Zieleniewskiej.

*Natalia Zieleniewska*  
 Podpis kandydata

Potwierdzam opisany powyżej merytoryczny wkład lek. Natalii Anny Zieleniewskiej w powstanie publikacji wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej.

*Karol Kamiński*  
 Podpis promotora

Białystok, 10.01.2024r.

dr n med. Jacek Jamiółkowski  
Zakład Medycyny Populacyjnej i Prewencji Chorób Cywilizacyjnych  
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

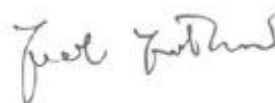
#### Oświadczenie współautora

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji:

Natalia Zieleniewska, Aleksandra Szum-Jakubowska, Małgorzata Chlabicz, Jacek Jamiółkowski, Irina Kowalska, Karol Adam Kamiński. The prevalence of diabetes and prediabetes: a population-based study. Polish Archives of Internal Medicine. 2023 : 133, 3, 8 pp, Article ID: 16407. 10.20452/pamw.16407. 200 pkt ministerialnych, IF=4.8.

wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej *Epidemiologia zaburzeń gospodarki węglowodanowej oraz ich znaczenie w patogenezie miażdżycy* polegał na współtworzeniu bazy danych oraz analizie statystycznej.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Natalię Annę Zieleniewską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.



Białystok, 10.01.2024r.

Prof. dr hab. n med. Karol Adam Kamiński  
Zakład Medycyny Populacyjnej i Prewencji Chorób Cywilizacyjnych  
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

#### Oświadczenie współautora

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji:

Natalia Zieleniewska, Aleksandra Szum-Jakubowska, Małgorzata Chlabicz, Jacek Jamiołkowski, Irina Kowalska, Karol Adam Kamiński. The prevalence of diabetes and prediabetes: a population-based study. Polish Archives of Internal Medicine. 2023 : 133, 3, 8 pp, Article ID: 16407. 10.20452/pamw.16407. 200 pkt ministerialnych, IF=4.8.

wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej *Epidemiologia zaburzeń gospodarki węglowodanowej oraz ich znaczenie w patogenezie miażdżycy* polegał na współtworzeniu koncepcji pracy, pozyskiwaniu funduszy, analizie otrzymanych wyników, ocenie manuskryptu, oraz opiece merytorycznej.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Natalię Annę Zieleniewską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.



Białystok, 10.01.2024r.

mgr Aleksandra Szum-Jakubowska  
Zakład Medycyny Populacyjnej i Prewencji Chorób Cywilizacyjnych  
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

#### Oświadczenie współautora

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji:

Natalia Zieleniewska, Aleksandra Szum-Jakubowska, Małgorzata Chlabicz, Jacek Jamiołkowski, Irina Kowalska, Karol Adam Kamiński. The prevalence of diabetes and prediabetes: a population-based study. Polish Archives of Internal Medicine. 2023 : 133, 3, 8 pp, Article ID: 16407. 10.20452/pamw.16407. 200 pkt ministerialnych, IF=4.8.

wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej *Epidemiologia zaburzeń gospodarki węglowodanowej oraz ich znaczenie w patogenezie miażdżycy* polegał na współtworzeniu manuskryptu oraz analizie statystycznej.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Natalię Annę Zieleniewską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Aleksandra Szum-Jakubowska

---

Białystok, 10.01.2024r.

dr hab. n med. Małgorzata Chłabcz  
Zakład Medycyny Populacyjnej i Prewencji Chorób Cywilizacyjnych  
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

#### Oświadczenie współautora

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji:

Natalia Zieleniewska, Aleksandra Szum-Jakubowska, Małgorzata Chłabcz, Jacek Jamiółkowski, Irina Kowalska, Karol Adam Kamiński. The prevalence of diabetes and prediabetes: a population-based study. Polish Archives of Internal Medicine. 2023 : 133, 3, 8 pp, Article ID: 16407. 10.20452/pamw.16407. 200 pkt ministerialnych, IF=4,8.

wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej *Epidemiologia zaburzeń gospodarki węglowodanowej oraz ich znaczenie w patogenezie miażdżycy* polegał na współtworzeniu koncepcji pracy, współtworzenie manuskryptu oraz opiece merytorycznej.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Natalię Annę Zieleniewską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Małgorzata Chłabcz

Białystok, 10.01.2024r.

Prof. dr hab. n med. Irina Kowalska  
Klinika Chorób Wewnętrznych i Metabolicznych  
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

### Oświadczenie współautora

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji:

Natalia Zieleniewska, Aleksandra Szum-Jakubowska, Małgorzata Chlabicz, Jacek Jamiołkowski, Irina Kowalska, Karol Adam Kamiński. The prevalence of diabetes and prediabetes: a population-based study. Polish Archives of Internal Medicine. 2023 : 133, 3, 8 pp, Article ID: 16407. 10.20452/pamw.16407. 200 pkt ministerialnych, IF=4.8.

wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej *Epidemiologia zaburzeń gospodarki węglowodanowej oraz ich znaczenie w patogenezie miażdżycy* polegał na współtworzeniu koncepcji pracy, ocenie manuskryptu oraz opiece merytorycznej.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Natalię Annę Zieleniewską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

*I. Kowalska*



### 13. Zgoda Komisji Bioetycznej

**KOMISJA BIOETYCZNA**  
**UNIwersYTETU MEDYCZNEGO w BIAŁYMSTOKU**  
ul. Jana Kilińskiego 1  
15-089 Białystok  
tel. (085) 748 54 07, fax. (085) 748 55 08  
[prorektorkl@umb.edu.pl](mailto:prorektorkl@umb.edu.pl)

---

Białystok, 31-03-2016

Uchwała nr: R-I-002/108/2016

Komisja Bioetyczna Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, po zapoznaniu się z projektem badania zgodnie z zasadami GCP/ Guidelines for Good Clinical Practice /- **w y r a ż a z g o d ę** na prowadzenie tematu badawczego: „Poszukiwanie nowych czynników ryzyka chorób cywilizacyjnych – badanie populacyjne Białystok PLUS (Polish Longitudinal University Study)” przez prof. dr hab. Karola Kamińskiego wraz z zespołem badawczym z UMB.

Przewodnicząca Komisji Bioetycznej UMB

  
prof. dr hab. Elżbieta Hassman-Poznańska

**KOMISJA BIOETYCZNA  
UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO w BIAŁYMSTOKU**

ul. Jana Kilińskiego 1  
15-089 Białystok  
tel. (085) 748 54 07; fax. (085) 748 55 08  
[prorektorkl@umb.edu.pl](mailto:prorektorkl@umb.edu.pl)


---

Białystok, 29-09-2016

Uchwała nr: R-I-002/323/2016

Komisja Bioetyczna Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, po zapoznaniu się z projektem badania zgodnie z zasadami GCP/ Guidelines for Good Clinical Practice /- **w y r a ż a z g o d ę** na prowadzenie tematu badawczego: „Poszukiwanie czynników ryzyka rozwoju oraz ocena częstości występowania przewlekłej niewydolności serca (*ang. CHF*) u osób po zawale serca leczonym angioplastyką wieńcową” przez prof. dr hab. Karola Kamińskiego wraz z zespołem badawczym z UMB.

Przewodnicząca Komisji Bioetycznej UMB

  
prof. dr hab. Elżbieta Hassman-Poznańska