

Marlena Dubatówka

**Czynniki warunkujące dysfunkcję rozkurczową
lewej komory w różnych grupach pacjentów.**



Rozprawa doktorska w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu

Zakład Medycyny Populacyjnej i Prewencji Chorób
Cywilizacyjnych
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Promotor

Prof. dr hab. n. med. Karol Adam Kamiński

Zakład Medycyny Populacyjnej i Prewencji Chorób Cywilizacyjnych

Białystok 2022r.

*Pragnę złożyć serdeczne podziękowania Promotorowi pracy
Panu Profesorowi dr hab. n. med. Karolowi Adamowi Kamińskiemu,
za cenne uwagi i nieocenioną pomoc, która była dużym wsparciem
podczas przygotowywania niniejszej rozprawy,
a także za cały poświęcony czas.
Dziękuję za zaangażowanie, zaufanie,
i nieustanne inspirowanie do pogłębiania wiedzy.*

*Składam podziękowania
Pani dr n. med. Małgorzacie Chlabicz
za stałe motywowanie i sugestie które wpłynęły
na ostateczny kształt tej pracy
oraz całemu zespołowi
Zakładu Medycyny Populacyjnej i Prewencji Chorób Cywilizacyjnych
za wszelką okazaną pomoc.*

1. Spis treści

2.	Wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską.....	4
3.	Zestawienie publikacji doktoranta	5
4.	Wykaz stosowanych skrótów i oznaczeń.....	6
5.	Wprowadzenie	7
5.1.	Mechanizm rozkurczu w cyklu pracy serca	7
5.2.	Patomechanizm dysfunkcji rozkurczowej lewej komory (<i>Left ventricle diastolic dysfunction – LVDD</i>).....	7
5.3.	Czynniki warunkujące dysfunkcję rozkurczową	8
6.	Omówienie prac składających się na rozprawę doktorską	10
6.1.	Cel pracy	10
6.2.	Materiał i metody	10
6.3.	Analiza statystyczna	13
6.4.	Omówienie wyników dotyczących populacji z przewlekłym zespołem wieńcowym	13
6.5.	Omówienie wyników dotyczących populacji ogólnej	14
6.6.	Wnioski	16
7.	Publikacje stanowiące rozprawę doktorską	17
8.	Streszczenie	42
9.	Summary.....	44
10.	Piśmiennictwo.....	46
11.	Oświadczenie autora rozprawy doktorskiej	51
12.	Oświadczenia współautorów rozprawy doktorskiej	52
13.	Zgoda Komisji Bioetycznej	67

2. Wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską

Paniczko M, Chlabicz M, Jamiołkowski J, Sowa P, Szpakowicz M, Łapińska M, Kondraciuk M, Ptaszyńska-Kopczyńska K, Raczkowski A, Szpakowicz A, Kamiński KA. *Impact of Pulse Wave Velocity and Parameters Reflecting Android Type Fat Distribution on Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Patients with Chronic Coronary Syndromes*. J Clin Med. 2020 Dec 3;9(12):3924. doi: 10.3390/jcm9123924.

Dubatówka M, Chlabicz M, Sowa P, Jamiołkowski J, Zieleniewska N, Sawicka-Śmiarowska E, Łapińska M, Kamiński KA. *Left ventricular diastolic dysfunction in a general population-based sample without previous cardiac disease: concomitant physical and laboratory variables. (Dysfunkcja rozkurczowa lewej komory w populacji ogólnej bez wcześniejszej choroby serca — współistniejące czynniki fizyczne i laboratoryjne.)* Folia Cardiologica **2022**, 0, doi:10.5603/FC.a2022.0022.

3. Zestawienie publikacji doktoranta

Rodzaj publikacji	Ilość prac	Impact Factor	Punktacja MNiSW
Prace włączone do rozprawy doktorskiej	2	4.242	180
Prace, które nie zostały włączone do rozprawy doktorskiej	16	65.328	2060
Streszczenia zjazdowe	39	-	-
Razem	57	69.570	2200

4. Wykaz stosowanych skrótów i oznaczeń

AIX, *augmentation index*, wskaźnik wzmocnienia

BMI, *body mass index*, wskaźnik masy ciała

BP, *blood pressure*, ciśnienie krwi

BSA, *body surface area*, powierzchnia ciała

CI, *confidence intervals*, przedział ufności

CP, *central pressure*, ciśnienie centralne

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

DT, *deceleration time*, czas deceleracji

HF, *heart failure*, niewydolność serca

LA, *left atrium*, lewy przedsionek

LAVI, *left atrial volume index*, indeksowana objętość lewego przedsionka

LV, *left ventricle*, lewa komora

LVDD, *left ventricle diastolic dysfunction*, dysfunkcja rozkurczowa lewej komory

LVEF, *left ventricle ejection fraction* frakcją wyrzutową lewej komory

LVH, *left ventricular hypertrophy*, przerost lewej komory

LVM, *left ventricular mass*, masa lewej komory

LVMI, *left ventricular mass index*, indeksowana masa lewej komory

OR, *odds ratio*, iloraz szans

PW, *pulsed wave Doppler*, Doppler pulsacyjny

PWVba, *pulse wave velocity brachial-ankle* prędkość fali tętna ramienno-piszczelowego

PWVcf, *pulse wave velocity carotid-femoral*, prędkość fali tętna szyjno-udowego

TDI, *tissue Doppler*, Doppler tkankowy

TR_{Vmax}, *peak velocity of tricuspid regurgitation*, szczytowa prędkość niedomykalności zastawki trójdzielnej

WHR, *waist to hip ratio*, stosunek obwodu talii do obwodu bioder

5. Wprowadzenie

5.1. Mechanizm rozkurczu w cyklu pracy serca

Podczas prawidłowej pracy serca lewa komora (LV, *left ventricle*) jest w stanie przekazać odpowiednią objętość wyrzutową krwi przy ciśnieniu tętniczym (funkcja skurczowa) oraz napełnić się bez konieczności podwyższenia ciśnienia w lewym przedsionku (LA, *left atrium*) (funkcja rozkurczowa). Rozkurcz obejmuje część cyklu serca pomiędzy zamknięciem zastawki aortalnej, a okresem przed zamknięciem zastawki mitralnej i zawiera się w 4 fazach [1]. Pierwszy okres obejmuje relaksację izowolumetryczną w której dochodzi do nagłego spadku ciśnienia LV, bez zmiany jej objętości. W momencie obniżenia ciśnienia w komorze poniżej ciśnienia panującego w LA dochodzi do otwarcia zastawki mitralnej i rozpoczęcia fazy szybkiego napełniania. Siłą napędową tego okresu jest przedsionkowo-komorowy gradient. Zależy on od stopnia obniżenia ciśnienia w LV, który związany jest z dalszą relaksacją oraz odrzutem sprężystym (*elastic recoil*) włókien mięśniowych. Adekwatnie do wzrastającej relaksacji narasta gradient ciśnień. Napełnianie LV w tej fazie rozkurczu wynika z współzależności pomiędzy aktywną relaksacją a jej podatnością. Wyrównanie ciśnienia pomiędzy komorą, a przedsionkiem powoduje rozpoczęcie okresu diastazy. Wolne napełnianie komory wynika z niewielkiego gradientu ciśnień, a LV jest dopełniana również krwią z żył płucnych. Ostatnią składową rozkurczu jest skurcz LA, którego praca odpowiada za około 20% objętości końcowo-rozkurczowej lewej komory. Należy podkreślić, że wzrasta wówczas także ciśnienie w żyłach płucnych.

Okres rozkurczu jest stosunkowo długi i stanowi około 70% cyklu pracy serca. W tym czasie dochodzi do zmian strukturalnych, metabolicznych przygotowujących LV do wyrzutu krwi do aorty. Funkcja rozkurczowa LV wpływa na wielkość rzutu serca, a równocześnie na opróżnianie lewego przedsionka i ciśnienie w krążeniu płucnym, zatem skuteczność układu krążenia w dużej mierze zależy od efektywnej relaksacji komory [2,3].

5.2. Patomechanizm dysfunkcji rozkurczowej lewej komory (*Left ventricle diastolic dysfunction – LVDD*)

LVDD, nawet bezobjawowa, może nieść zwiększone ryzyko zgonu [4]. Rozpoznanie okresu bezobjawowego jest kluczowe i możliwe dzięki echokardiografii, która jest najczęstszą metodą klinicznej diagnostyki LVDD. Podczas rutynowego badania możliwe do oceny są różne wskaźniki odzwierciedlające właściwości rozkurczowe LV,

w tym ocena przepływów w Dopplerze pulsacyjnym (PW, *pulsed wave Doppler*), prędkości ruchu pierścienia mitralnego w Dopplerze tkankowym (TDI, *tissue Doppler*), wielkości i objętości LA i LV. Parametry te mają znaczenie prognostyczne w licznych schorzeniach sercowo-naczyniowych. Zawsze w interpretacji echokardiograficznej należy uwzględnić kontekst, w tym wiek pacjenta, rytm, współistniejące choroby. Żaden z echokardiograficznych parametrów samodzielnie nie odzwierciedli zaburzeń rozkurczowych, dopiero zastosowanie algorytmu oceny LVDD, u większości pacjentów umożliwi wiarygodną ocenę funkcji rozkurczowej.

LVDD może być wynikiem trzech mechanizmów: (1) upośledzonej relaksacji komór, (2) zwiększenia grubości jej ścian lub (3) odkładania się kolagenu w macierzy zewnątrzkomórkowej mięśnia sercowego [5-7]. We wczesnej fazie LVDD dochodzi do upośledzenia relaksacji i zwiększenia sztywności ścian LV, które prowadzą do zaburzeń napełniania rozkurczowego. Etap ten często charakteryzuje się jeszcze prawidłową tolerancją wysiłku. Bezobjawowa LVDD może być obecna przez długi czas, zanim rozwinie się w fazę objawową. Miarą zaawansowania LVDD jest wzrost ciśnienia napełniania LV. Dochodzi do obniżenia podatności LV wskutek (1) zwiększenia włóknienia miokardium, a tym samym usztywnienia jej ścian; (2) zmian strukturalnych kardiomiocytów, które prowadzą do wzrostu ich sztywności i większego oporu przy rozciąganiu [7,8]. Kiedy choroba postępuje, dochodzi do nieprawidłowego wzrostu ciśnienia płucnego w sytuacjach zwiększonej pojemności minutowej, np. podczas aktywności fizycznej, powodując zmniejszoną tolerancję wysiłku. W ten sposób pojawiają się typowe kliniczne objawy niewydolności serca (HF, *heart failure*). Istnieją dowody na patofizjologiczny związek między LVDD a objawami u wielu pacjentów z HF, zarówno z zachowaną frakcją wyrzutową (LVEF, *left ventricle ejection fraction*), jak i z obniżoną LVEF [9,10].

5.3. Czynniki warunkujące dysfunkcję rozkurczową

Naukowcy coraz częściej koncentrują się na LVDD jako niezależnym predyktorze zdarzeń sercowo-naczyniowych w badaniach kohortowych i populacji ogólnej, poszukując czynników z tym związanych [11-14]. Ważnym i wartym poruszenia problemem naukowym jest mnogość definicji LVDD. Badacze czasami stosują indywidualne parametry echokardiograficzne, myląc nazywając je LVDD. Stąd problem z rzetelną oceną częstości występowania tego zaburzenia, która jest bardzo zróżnicowana i waha się 9% do 39,1% [11-18], w zależności od charakterystyki badanej

populacji, ale i przyjętej definicji LVDD. Stosowanie różnych kryteriów oceny rozkurczu powoduje wiele niejasności. Dlatego istotne jest stosowanie prostych, powtarzalnych schematów badania echokardiograficznego proponowanych w najnowszych wytycznych [5]. Bazując na nich, zauważalne jest wyraźne zmniejszenie częstości występowania LVDD [19,20]. Zastosowanie nowych wytycznych prowadzi nie tylko do znacznie niższej częstości tego zjawiska, ale i lepszej kwalifikacji oraz kategoryzacji stopnia LVDD. Mniejsza częstość występowania LVDD w dużych kohortach jest wynikiem zwiększonej swoistości tych wytycznych. Jednak, wyniki prognostycznej walidacji algorytmów 2016 wykazały korzyści w przewidywaniu wyników klinicznych i poprawę konsensusu między obserwatorami w szerokim zakresie doświadczeń obserwatorów [21].

Różnorodność definicji zjawiska zaburzeń funkcji rozkurczowej pociąga za sobą konieczność dogłębnego zbadania czynników wpływających na LVDD. Dostępne w literaturze doniesienia są często ze sobą sprzeczne. W zależności od badanej populacji oraz użytej definicji czynniki warunkujące obecność LVDD mogą być odmienne. Do klasycznych czynników ryzyka dysfunkcji rozkurczowej należą wiek, otyłość, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze i przerost LV [11,13,17,18,22-24].

Istnieją doniesienia wskazujące, że to otyłość ogólna, wyrażona najczęściej za pomocą wskaźnika BMI, ma wpływ na występowanie LVDD [11,13,18], z kolei inne przedstawiały otyłość brzuszną jako czynnik ryzyka LVDD [12,25]. Inne parametry składu ciała, takie jak masa mięśniowa [14,26] czy gęstość mineralna kości [27,28] coraz częściej są uwzględniane w badaniach nad zaburzeniami funkcji rozkurczowej LV. Istotny jest również związek otyłości z zaburzeniami metabolicznymi i ich oddziaływanie na LVDD. Udowodniono zarówno wpływ zespołu metabolicznego na LVDD niezależnie od BMI [29], jak i wpływ BMI niezależnie od zaburzeń metabolicznych [11]. Dowiedziono również związku LVDD ze stężeniem białka C-reaktywnego (hs-CRP) [30], kortyzolu [31,32], interleukiny 6 (IL-6) [33,34], N-końcowego peptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP) [35,36] czy troponiny T mierzonej metodą wysokoczułą (hs-TnT) [37].

Należy mieć na uwadze, że przedstawione powyżej doniesienia literaturowe dotyczące czynników warunkujących obecność LVDD były przeprowadzone na bardzo zróżnicowanych populacjach, ale co ważniejsze, przy zastosowaniu różnych definicji LVDD, począwszy od zastosowania wytycznych z 1998r., 2009r., 2016r. jak i definicji własnych, stworzonych przez autorów, na potrzeby publikacji.

6. Omówienie prac składających się na rozprawę doktorską

6.1. Cel pracy

Celem pracy było określenie częstości występowania LVDD w populacji pacjentów z przewlekłym zespołem wieńcowym (PZW), jak i w populacji ogólnej – osób bez ciężkiej choroby układu krążenia, a także określenie czynników warunkujących obecność LVDD w wymienionych populacjach.

Celami szczegółowymi były:

1. Ustalenie częstości występowania LVDD w populacji bez ciężkiej choroby układu krążenia oraz wśród pacjentów z rozpoznaniem przewlekłym zespołem wieńcowym (PZW).
2. Weryfikacja czy otyłość, jej typy oraz poszczególne parametry odzwierciedlające skład ciała są związane z LVDD w populacji ogólnej oraz wśród pacjentów z PZW.
3. Ocena czy parametry kliniczne, wskaźniki metabolizmu glukozy, mediatory zapalne i markery dysfunkcji serca mają związek z LVDD w populacji ogólnej oraz wśród chorych z PZW.

6.2. Materiał 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), druga – osoby wylosowane z populacji Białegostoku w ramach projektu BIAŁYSTOK PLUS, z której wykluczono osoby z ciężkimi chorobami sercowo naczyniowymi.

Z populacji PZW liczącej 257 osób wykluczono pacjentów z migotaniem przedsionków oraz osoby, u których nie udało się uzyskać pełnych danych echokardiograficznych. Ostateczną grupę badaną stanowiło 200 osób (średnia wieku $63,18 \pm 8,12$ lat, 75,5% mężczyzn). Wśród 713 osób z populacji ogólnej, które przyjęły zaproszenie i zostały przebadane, 65 uczestników zostało wykluczonych z następujących powodów: przebyty zawał mięśnia sercowego, migotanie przedsionków w wywiadzie, przebyty udar, rozpoznanie przewlekłej choroby wieńcowej serca inne niż zawał mięśnia sercowego, choroba tętnic obwodowych, obniżona LVEF poniżej 45% w aktualnym badaniu echokardiograficznym, brak pełnych danych echokardiograficznych. W efekcie do grupy badanej włączono 648 osób (średnia wieku $47,12 \pm 14,81$ lat, 43,7% mężczyzn).

W badaniu wykorzystano szczegółowy medyczny wywiad zebrany podczas wizyty w Zakładzie Medycyny Populacyjnej. Pacjenci zostali poddani pomiarom antropometrycznym, zmierzono obwód szyi, talii i bioder oraz masę ciała i wzrost. Na tej podstawie wyliczono współczynnik masy ciała BMI (*body mass index*) oraz 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 > 140 mmHg lub rozkurczowe ciśnienie krwi > 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. Do analiz wykorzystano również tłuszczową i beztłuszczową tkankę androidalną i gynoidalną. Parametry oceny sztywności tętnic, tj. prędkość fali tętna szyjno-udowego (PWVcf, *pulse wave velocity carotid-femoral*), wskaźnik wzmocnienia (AIX, *augmentation index*) i ciśnienie centralne (CP, *central pressure*) w populacji PZW zmierzono tonometrem aplanacyjnym oraz pomiarem oscylometrycznym (SphygmoCor XCEL) w pozycji leżącej poprzedzonej 10-minutowym odpoczynkiem. W populacji ogólnej wykorzystano metodę oscylometryczną (Vascular Explorer, Enverdis, Jena, Niemcy), w której prędkość fali tętna zmierzono między tętnicą ramienną a piszczelową (PWVba, *pulse wave velocity brachial-ankle*). Przeprowadzono również pomiar siły uścisku dłoni przy użyciu cyfrowego dynamometru ręcznego (SAEHAN DHD-1, Saehan Corporation, Masanhoewon-Gu Gyeongsangnamdo, Korea).

Echokardiografię przezklatkową, w tym tryb B-mode, Doppler fali pulsacyjnej oraz Doppler tkankowy, wykonano przy użyciu ultrasonografu Vivid 9 (GE Healthcare, Chicago, IL, USA). Wielkości jam serca, pomiar EF metodą Simpsona zostały wykonane zgodnie z wytycznymi [38]. Masę lewej komory (LVM) obliczono za pomocą wzoru Devereux [39]. Powierzchnię ciała (BSA, *body surface area*) obliczono ze wzoru: $BSA = (W - 60) \times 0,01 + H$, gdzie BSA to powierzchnia ciała w m^2 , W to waga w kilogramach, a H to wzrost w metrach. Indeksowana masa lewej komory (LVMI, *left ventricular mass index*) obliczono za pomocą wzoru LVM/BSA ($LVMI_{BSA}$) [39], podobnie jak $LVM/wzrost$ w $m^{2,7}$ ($LVMI_{height}$) [38]. Przerost LV (LVH, *left ventricular hypertrophy*) definiowano jako $LVMI_{BSA} \geq 115$ g/m^2 dla mężczyzn oraz ≥ 95 g/m^2 dla kobiet (LVH_{BSA}) lub $LVMI_{height} \geq 50$ $g/m^{2,7}$ dla mężczyzn i ≥ 47 $g/m^{2,7}$ dla kobiet

(LVH_{height}). Indeksowaną objętość lewego przedsionka (LAVI, *left atrial volume index*) obliczono ze wzoru $LA \text{ objętość} / BSA$. Pomiar prędkości maksymalnej fali wczesnego napływu w rozkurczu, czyli fali E, oraz prędkości maksymalnej fali napływu przedsionkowego w rozkurczu — fali A, a także czasu deceleracji (DT, *deceleration time*) uzyskano w projekcji koniuszkowej czterojamowej za pomocą Dopplera pulsacyjnego na poziomie końca płatków zastawki mitralnej. Wczesnorozkurczowe prędkości miokardialne pierścienia mitralnego techniką Dopplera tkankowego (parametr E') uzyskano z pomiaru E' na poziomie przegrodowej (E'sep) oraz bocznej (E'lat) części pierścienia mitralnego. Pomiar obu tych wskaźników umożliwił uśrednienie do wartości E' i oszacowanie stosunku fali E/E'. W oparciu o wytyczne ASE/EACVI (2016) [5] do określenia LVDD wykorzystano prędkości napływu mitralnego fal E i A, E'sep, E'lat, LAVI oraz szczytową prędkość niedomykalności zastawki trójdzielnej ($TR_{V_{\text{max}}}$, *peak velocity of tricuspid regurgitation*) w zależności od EF. Na potrzeby tego badania LVDD została przedefiniowana przez połączenie kategorii „nieokreślony” i „nieprawidłowy”. Zaburzenia rozkurczowe w populacji ogólnej zostały również zdefiniowane zgodnie z propozycją Europejskiej Grupy Badawczej ds. Rozkurczowej Niewydolności Serca w 1998 roku [40]. Przy prawidłowej lub nieznacznie obniżonej LVEF $\geq 45\%$, nieprawidłowe IVRT przyjęto, gdy $IVRT_{<30 \text{ lat}} > 92 \text{ ms}$, $IVRT_{30-50 \text{ lat}} > 100 \text{ ms}$, $IVRT_{>50 \text{ lat}} > 105 \text{ ms}$. Jako nieprawidłowy stosunek E/A przyjęto $E/A_{<50 \text{ lat}} < 1,0$ i $DT_{<50 \text{ lat}} > 220 \text{ ms}$, $E/A_{>50 \text{ lat}} < 0,5$ i $DT_{>50 \text{ lat}} > 280 \text{ ms}$. W badanej populacji 29 osób (4,5%) spełnia te kryteria. Spośród pacjentów LVDD₂₀₁₆ 4 z nich spełniało kryteria LVDD₁₉₉₈ i byli zaliczeni tylko do pierwszej grupy.

Do analiz laboratoryjnych wykorzystano krew obwodową pobraną od pacjentów na czczo oraz po pierwszej i drugiej godzinie doustnego testu obciążenia glukozą. Na aparacie Cobas C111 (Roche) oznaczono profil lipidowy metodą enzymatyczno-kolorymetryczną, stężenie glukozy i hs-CRP metodą enzymatyczną z heksokinazą. Hemoglobina A1c (HbA1c) została oznaczona metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC) jonowymiennej na D-10 firmy Bio Rad (Bio-Rad, Hercules, CA, USA). Stężenia kortyzolu, IL-6, NT-proBNP oraz hs-TnT oznaczono metodą elektrochemiluminescencji na analizatorze Cobas e411 firmy ROCHE. Oznaczenia te wykonano z surowicy krwi, przechowywanej w -80°C od momentu preparatyki do czasu oznaczeń. Do oznaczenia insuliny wykorzystaliśmy ręczne zestawy DiaSource metodą immunoradiometryczną (IRMA). Insulinooporność oceniono w modelu homeostatycznym (HOMA-IR) według następującego wzoru: insulina na czczo (mU/ml)

x glikemia na czczo (mmol/l) / 22.5 [41]. Cukrzycę zdefiniowano jako stężenie glukozy na czczo ≥ 126 mg/dl lub stężenie glukozy po 2 godzinach ≥ 200 mg/dl, cukrzycę w wywiadzie lub stosowanie leków hipoglikemizujących.

6.3. Analiza statystyczna

Analizę statystyczną uzyskanych wyników przeprowadzono z wykorzystaniem oprogramowania komputerowego Statistica 13.3 firmy StatSoft oraz SPSS Statistics 26.0 firmy IBM. 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, jako mediana oraz przedział pierwszy-trzeci kwartyli. Zmienne jakościowe zostały przedstawione w postaci liczebności i procent. Różnice pomiędzy grupami zmiennych ilościowych zostały określone przy użyciu testów U-Manna-Whitneya lub Kruskalla-Wallisa. Do obliczenia różnic pomiędzy zmiennymi jakościowymi zastosowano test Fisher'a. Do wielokrotnych porównań użyto testu post-hoc rzeczywiście znaczących różnic Tukeya. Związek między LVDD, a zmiennymi klinicznymi i biochemicznymi przeanalizowano przy użyciu jedno- i wieloczynnikowych modeli regresji logistycznej. Modele regresji logistycznej zostały przedstawione przy użyciu ilorazu szans (OR, *odds ratio*) i 95% przedziałów ufności (CI, *confidence intervals*).

6.4. Omówienie wyników dotyczących populacji z przewlekłym zespołem wieńcowym

Średni wiek wynosił $63,18 \pm 8,12$ lat, a 75,5% uczestników stanowili mężczyźni. Ogółem 39% pacjentów było otyłych ($BMI \geq 30$ kg/m²), 42,5% miało nadwagę (≥ 25 BMI < 30 kg/m²), a u 77 uczestników (38,5%) zdiagnozowano LVDD. Osoby z LVDD miały wyższy wskaźnik WHR ($p=0,046$) i częściej chorowały na cukrzycę ($p=0,026$). Wartość PWV była istotnie wyższa ($p=0,003$) w grupie z LVDD, ale nie było różnic między grupami pod względem BP, CP i wskaźnika wzmocnienia. W analizie składu ciała jedynie wartość Z-score była niższa w grupie z LVDD. W badaniu laboratoryjnym wyższe stężenie NT-proBNP ($p<0,001$), hs-TnT ($p=0,018$) i glukozy w 120 min doustnego testu tolerancji glukozy ($p=0,043$) było związane z LVDD. LVEF była niższa w grupie LVDD ($p<0,001$), natomiast LVMI_{BSA}, LVMI_{height} i LAVI miały wyższe wartości w grupie z LVDD (odpowiednio $p<0,001$, $p=0,001$, $p=0,034$).

W analizie regresji logistycznej zmiennymi, które pozostały związane z LVDD w modelu 1 (po dostosowaniu do wieku i płci), były wartości NT-proBNP i hs-TnT, WHR, Z-score, PWV, $LVM I_{BSA}$, $LVM I_{height}$, i LVEF. Dodatkowo niższa wartość siły uścisku dłoni była istotnie skorelowana z LVDD. Związek między LVDD a badanymi czynnikami zmienił się po uwzględnieniu w analizie wieku, płci i NT-proBNP w modelu 2. LVDD korelowało z niższą wartością gęstości kości Z-score, $LVM I_{BSA}$, $LVM I_{height}$, LVEF i otyłością typu androidalnego. Wyższy stosunek androidalnej do gynoidalnej tkanki tłuszczowej pozostawał dodatnio związany z LVDD nawet po dostosowaniu do hs-TnT w modelu 3. W analizie regresji logistycznej z krokową eliminacją zmiennych najsilniejszymi czynnikami związanymi z LVDD były WHR ($p=0,038$), PWV ($p=0,019$) i siła uścisku dłoni ($p=0,024$).

Przedstawione powyżej wyniki zostały omówione w pracy oryginalnej pt. „*Impact of pulse wave velocity and parameters reflecting android type fat distribution on left ventricular diastolic dysfunction in patients with chronic coronary syndromes.*” opublikowanej w Journal Of Clinical Medicine.

6.5. Omówienie wyników dotyczących populacji ogólnej

Badana populacja charakteryzowała się średnim wiekiem wynoszącym 47,2 lat, w 43,67% składała się z mężczyzn i została podzielona na 3 grupy: osoby bez LVDD, z $LVDD_{1998}$ – LVDD ocenianą na podstawie wytycznych z 1998r. i $LVDD_{2016}$ – LVDD ocenianą na podstawie wytycznych z 2016r. Osoby z $LVDD_{2016}$ stanowiły 5,4% badanej grupy, miały wyższy wskaźnik BMI ($p=0,001$), największy obwód szyi ($p<0,001$), talii ($p<0,001$) i bioder ($p=0,002$). Najliczniejszy odsetek osób z nadciśnieniem ($p=0,003$), bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym ($p=0,001$), dusznością i zmęczeniem wysiłkowym (odpowiednio $p=0,008$, $p<0,001$) również występował wśród uczestników z $LVDD_{2016}$. Grupy bez LVDD, z $LVDD_{1998}$ i $LVDD_{2016}$ różniły się istotnie parametrami skurczowego i rozkurczowego BP ($p=0,004$, $p=0,001$, odpowiednio), skurczowego ciśnienia centralnego ($p=0,002$). Zaobserwowano istotnie wyższe stężenia hs-TnT ($p=0,01$), NT-proBNP ($p=0,022$), IL-6 ($p=0,015$), glukozy na czczo oraz w 120 min doustnego testu obciążenia glukozą ($p=0,013$, $p=0,016$, odpowiednio), jak też wartość HbA1c ($p=0,001$) wśród uczestników z $LVDD_{2016}$ w porównaniu do pozostałych grup.

Przeprowadzona analiza regresji logistycznej wykazała, że po uwzględnieniu wieku i płci (model 1), $LVDD_{2016}$ była istotnie związana z wyższymi wartościami ciśnień: skurczowym BP ($p=0,019$), rozkurczowym BP, skurczowym CP, jak również większymi

obwodami szyi, talii, bioder i LMI. Zarówno LVEF jak i LVMI wykazały istotny związek z LVDD₂₀₁₆. Wzrost stężeń hs-TnT, kortyzolu, glukozy na czczo, HbA1c były istotnie związane z LVDD₂₀₁₆. Zależność między LVDD₂₀₁₆ a LMI, obwodem szyi, talii, bioder, rozkurczowym BP, skurczowym CP, hs-TnT, LVMI, glukozą na czczo i kortyzolem utrzymała się w kolejnym modelu, uwzględniającym oprócz wieku i płci także LVEF (model 2). Ponadto zaobserwowano nową zależność między LVDD₂₀₁₆ a BMI i hs-CRP. W modelu 3 (skorygowanym o wiek, płeć, LVEF i BMI) potwierdzono istotną zależność między LVDD₂₀₁₆ a rozkurczowym BP (p=0,01), hs-CRP (p=0,039), hs-TnT (p=0,044) i kortyzolem (p=0,01). Przeprowadzono analogiczne porównanie czynników związanych z wystąpieniem LVDD według wytycznych z 1998 r. W przedstawionych modelach regresji stwierdzono, że spośród prezentowanych zmiennych LVDD₁₉₉₈ była związana jedynie z ciśnieniem centralnym (model 3).

Niezależnie wykonano analizę opartą na modelowaniu wieloczynnikowym regresją logistyczną z krokową eliminacją zmiennych. Wykazano, że niezależnymi czynnikami związanymi z LVDD₂₀₁₆ były: BMI (p=0,003), hs-CRP (p=0,016), hs-TnT (p=0,006), LVEF (p=0,035) oraz obwód szyi (p=0,024) i talii (p=0,014).

Omówione powyżej wyniki badań zostały przedstawione w pracy oryginalnej pt. *„Left ventricular diastolic dysfunction in a general population-based sample without previous cardiac disease: concomitant physical and laboratory variables.”* opublikowanej w Folia Cardiologica.






6.6. Wnioski

1. Częstość występowania LVDD w populacji ogólnej, bez ciężkiej choroby sercowo-naczyniowej wynosi 5,4%, a wśród chorych z PZW wynosi 38,5%.
2. Wskaźniki otyłości, zarówno definiowanej przez BMI, brzusznej (obwód talii) jak i obwód szyi mogą być wykorzystywane do wykrywania osób zwiększonego ryzyka LVDD w populacji ogólnej.
3. Parametry odzwierciedlające androidalny rozkład tkanki tłuszczowej, tj. wskaźnik WHR oraz stosunek androidalnej do gynoidalnej tkanki tłuszczowej są związane z LVDD w grupie z PZW, po uwzględnieniu w analizie biochemicznych markerów dysfunkcji serca (NT-proBNP i hs-TnT).
4. Wśród osób z PZW niższa siła mięśniowa i niższa gęstość kości wiążą się z obecnością LVDD, co sugeruje potencjalną rolę aktywności fizycznej jako czynnika ochronnego przed zaburzeniami rozkurczowymi.
5. Parametry wskazujące na przeciążenie lub uszkodzenie serca (wyższe stężenia hs-TnT) są związane z obecnością LVDD w populacji ogólnej.
6. W populacji ogólnej marker stanu zapalnego (hs-CRP) jest związany z LVDD niezależnie od otyłości.
7. Zwiększona sztywność dużych naczyń, oceniana na podstawie prędkości fali tętna (PWV) jest niezależnie związana z LVDD w populacji z PZW.

7. Publikacje stanowiące rozprawę doktorską

Article

Impact of Pulse Wave Velocity and Parameters Reflecting Android Type Fat Distribution on Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Patients with Chronic Coronary Syndromes

Marlena Paniczko ¹, Małgorzata Chlabicz ^{1,2}, Jacek Jamiołkowski ¹, Paweł Sowa ¹,
Małgorzata Szpakowicz ¹, Magda Łapińska ¹, Marcin Kondraciuk ¹,
Katarzyna Ptaszyńska-Kopczyńska ³, Andrzej Raczkowski ¹, Anna Szpakowicz ³
and Karol Adam Kamiński ^{1,3,*}

¹ Department of Population Medicine and Civilization Diseases Prevention, Medical University of Białystok, 15-269 Białystok, Poland; m.paniczko@gmail.com (M.P.); mchlabicz@op.pl (M.C.); jacek909@wp.pl (J.J.); sowa@umb.edu.pl (P.S.); malgorzata.szpakowicz@umb.edu.pl (M.S.); magda.lapinska@umb.edu.pl (M.Ł.); marcin.kondraciuk@umb.edu.pl (M.K.); andrzej.raczkowski@umb.edu.pl (A.R.)

² Department of Invasive Cardiology, Medical University of Białystok, 15-269 Białystok, Poland

³ Department of Cardiology, Medical University of Białystok, 15-269 Białystok, Poland;
kasia.ptaszynska@op.pl (K.P.-K.); akodzi@poczta.onet.pl (A.S.)

* Correspondence: fizklin@wp.pl; Tel.: +48-856-865-371

Received: 16 November 2020; Accepted: 1 December 2020; Published: 3 December 2020



Abstract: Background: Left ventricular diastolic dysfunction (LVDD) is caused by a decreased left ventricle relaxation and is associated with an increased risk of symptomatic heart failure (HF) and excessive mortality. Aim: To evaluate the frequency and factors related to LVDD in the population with chronic coronary syndromes (CCS). Methods: 200 patients (mean age 63.18 ± 8.12 years, 75.5% male) with CCS were included. LVDD was diagnosed based on the recent echocardiography guidelines. Results: LVDD was diagnosed in 38.5% of CCS population. From the studied factors, after adjustment for age, sex, and N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), LVDD associated positively with android/gynoid (A/G) fat mass ratio, left ventricular mass index (LVMI), and negatively with Z-score and left ventricular ejection fraction (LVEF). In stepwise backward logistic regression analysis, the strongest factors associated with LVDD were pulse wave velocity value, handgrip strength and waist to hip ratio (WHR). Conclusions: LVDD is common among CCS patients and it is associated with parameters reflecting android type fat distribution regardless of NT-proBNP and high-sensitivity troponin T concentrations. Deterioration in diastolic dysfunction is linked with increased aortic stiffness independently of age and sex. Further studies evaluating the effects of increasing physical fitness and lowering abdominal fat accumulations on LVDD in CCS patients should be considered.

Keywords: left ventricular diastolic dysfunction; android fat distribution; chronic coronary syndromes

1. Introduction

Left ventricular diastolic dysfunction (LVDD) is caused by a decreased left ventricle (LV) relaxation or increased LV stiffness [1]. In early LVDD, elevated LV stiffness is associated with diastolic filling abnormalities and normal exercise tolerance. Asymptomatic LVDD may be present for long periods before it develops into a symptomatic phase. When the disease progresses, pulmonary pressures increase abnormally during exercise, causing reduced exercise tolerance. When filling pressures increase further, clinical signs of heart failure (HF) appear [2]. Asymptomatic mild LVDD is found in 21% of

the population, moderate or severe LVDD is present in 7% and is associated with an increased risk of symptomatic HF and mortality [3]. This asymptomatic period represents a potential time to intervene to prevent symptomatic HF. Major risk factors for diastolic dysfunction in the general population include age, obesity, diabetes mellitus, hypertension, and LV hypertrophy [4,5]. Chronic coronary syndromes (CCS) are one of the forms of the coronary artery disease (CAD), characterized by accumulation of the atherosclerotic plaques in epicardial coronary arteries. They exclude situations in which an acute coronary artery thrombosis dominates the clinical presentation (which are acute coronary syndromes) [6]. CAD is commonly listed as a mechanism underlying LVDD, as myocardial ischemia may induce impaired relaxation [7], but according to recent data, stable CAD was not independently associated with LVDD [8], probably because many of the same factors contribute to atherosclerosis may also result in LVDD e.g., hypertension and vascular stiffening.

The prevalence of LVDD among individuals with well-documented CCS is not exactly known, nor the factors that contribute to this phenomenon. We aimed to evaluate the frequency and factors related to left ventricular diastolic dysfunction (LVDD) in the population with chronic coronary syndromes (CCS).

2. Methods

2.1. Study Population

The study was conducted in 2016–2018 on patients with CCS aged between 41 and 79. The study sample consisted of 257 patients hospitalized in three local hospitals for coronary events that occurred 12–18 months before the date of the study entry. The reasons for hospitalization were elective percutaneous coronary intervention (PCI) 96 (37.4%), acute myocardial infarction with ST-segment elevation (STEMI) 65 (25.3%), 71 (27.6%) acute myocardial infarction with non-ST-segment elevation (NSTEMI), and 25 (9.7%) unstable angina/acute myocardial ischemia. Due to the variability of the cycle length, the absence of organized atrial function and the frequent occurrence of the LA enlargement regardless of the filling pressure, the assessment of diastolic function by the Doppler method in patients with atrial fibrillation (AF) is severely limited [9]. For this reason or the lack of complete echocardiography (ECHO) data, 57 patients were excluded from the research group. As a result, 200 individuals (151 men and 49 women) were included in the study.

2.2. Data Collection and Assays

The details of the participants' medical history were collected from questionnaires at the time of the study entry. All study patients underwent a laboratory assessment and physical examination. Peripheral intravenous fasting blood samples were collected at the time of a visit, which always took place in the morning. The anthropometric measurements including height, weight, circumferences of waist, abdomen, and hips were taken. Body mass index (BMI) was calculated as weight in kilograms divided by height in meters squared. Waist to hip ratio (WHR) was calculated as a ratio between waist and hips circumference. According to WHO guidelines, abdominal obesity was defined as WHR ≥ 0.85 for women, ≥ 0.9 for men [10]. Blood pressure (BP) was measured using the oscillometric method (Omron Healthcare Co. Ltd. MG Comfort device) after the participants were seated for at least 5 min. Resting ECG was performed using the AMEDTEC ECGpro CardioPart 12 USB (AMEDTEC Medizintechnik Aue GmbH, Aue, Germany).

In ECHO, the measurements of the dimensions of interventricular septal thickness (IVST), left ventricular internal dimension (LVID), left ventricle posterior wall thickness (LPWT), left atrial (LA) volume and left ventricular ejection fraction (LVEF) using the Biplane method were performed [11]. The left ventricular mass (LVM) was calculated using the Devereux Formula [12] $LVM = 0.8(1.04(IVST + LVID + LPWT)^3 - (LVID)^3 + 0.6)$. Body surface area (BSA) was calculated by the formula: $BSA = (W - 60) \times 0.01 + H$, where BSA is the body surface area in m^2 , W is the weight in kilograms and H is height in meters [13]. The left ventricular mass index (LVMI) was calculated by the

formula LVM/BSA (LVMI_{BSA}) [12] likewise by the formula LVM/height in m^{2.7} [11]. The left ventricular hypertrophy (LVH) was defined as LVMI_{BSA} ≥ 115 g/m² for men and ≥ 95 g/m² for women (LVH_{BSA}) or LVH_{height} defined as LVMI_{height} ≥ 50 g/m^{2.7} for men and ≥ 47 g/m^{2.7} for women. The left atrial volume index was calculated by the formula LA volume/BSA (LAVI). The transmitral early diastolic velocity (E), peak velocity flow in late diastole caused by atrial contraction (A), and their deceleration time were acquired in the apical four-chamber view using pulse-wave Doppler at the level of the mitral valve tips during diastole. The early diastolic mitral annular tissue velocity (e') was calculated as the average of septal and lateral mitral annular velocities, and E/e' was calculate. Based on the EACVI/ASE 2016 recommendations, transmitral E and A waves velocities, septal, and lateral E' tissue velocities, indexed left atrium volume and peak velocity of tricuspid regurgitation, depending on the LVEF were used to define LVDD [9]. The algorithm for the evaluation and qualification of participants to the group with the LVDD is presented in Table 1. For the purpose of this study LVDD was redefined by fusing the categories “indeterminate” and “abnormal”.

Table 1. Algorithm evaluation of LVDD [9].

Normal EF (≥50%)	1. Average E/e' > 14 2. Septal e' velocity < 7 cm/s or lateral e' velocity < 10 cm/s	1st criteria fulfilled	Normal LVDD		
	3. TR velocity max > 2.8 m/s 4. LAVI > 34 mL/m ²	2nd criteria fulfilled	Indeterminate LVDD		
		3rd or 4th criteria fulfilled	Abnormal LVDD		
E/A ≤ 0.8 + E ≤ 50 cm/s					
Depressed EF (<50%)	E/A ≤ 0.8 + E > 50 cm/s or 0.8 < E/A < 2	When possible assessment of 3 criteria: 1. Average E/e' > 14 2. TR velocity > 2.8 m/s 3. LAVI > 34 mL/m ²	2 of 3 or 3 of 3 Negative	Grade I LVDD	
			When only 2 criteria are available	2 negative 1 positive and 1 negative 1 negative	Indeterminate LVDD Grade II LVDD
			2 of 3 or 3 of 3 Positive	Grade III LVDD	
E/A ≥ 2					

LVDD, left ventricular diastolic dysfunction; EF, ejection fraction; E, peak early diastolic velocity; e', early diastolic mitral annular tissue velocity; TR, tricuspid regurgitation; LAVI, left atrial volume index; A, peak late diastolic velocity; cm, centimeter; s, second; m, meter; ml, milliliter.

Artery stiffness assessment parameters, i.e., carotid-femoral pulse wave velocity (PWV), augmentation index (AIx), and central pressure (CP) were measured by the applanation tonometer and an oscillometric measurement (SphygmoCor XCEL) in a supine position preceded by a 10-min rest. Increased arterial stiffness was defined by PWV ≥ 10 m/s, independently of age [14].

Body composition was measured by the dual energy X-ray absorptiometry (DEXA) (GE Healthcare, Chicago, IL, USA) with total body mass divided into 3 compartments: fat, lean and bone mass. Fat, lean, and bone mass index was calculated as fat, lean and bone mass in kilograms divided by height in meters squared. The gynoid (G) and android (A) fat were measured automatically. The android region is the area between the ribs and the pelvis, totally enclosed by the trunk region. The upper demarcation is 20% of the distance between the iliac crest and the neck. The lower demarcation is at the top of the pelvis. The gynoid region includes the hips and upper thighs and overlaps both the leg and trunk regions. The upper demarcation is below the top of the iliac crest at a distance of 1.5 times the android height. The total height of the gynoid region is 2 times the height of the android region [15]. The A/G ratio was calculated between the fat of the android (central) and fat of the gynoid (hip and thigh) regions. The bone density index referring to a representative young population expresses a T-score, while referring to a control group of the same age, sex, and race, and additionally corrected for body weight Z-score values [16]. Grip strength was expressed in kg and measured using a digital hand dynamometer (SAEHAN DHD-1, Saehan Corporation, Masanhoewon-Gu Gyeongsangnamdo,

Korea). Measurements were obtained in standardized conditions, with the participants in a seated position, an elbow at 90° and a handle adjusted to the second position. Having received explanation on the procedures, and after familiarization with the instrument, the patients were asked to apply the maximum hand grip strength for 3 to 5 s. The procedure was performed three times with each hand alternately, with an interval of one minute between each measurement. The maximum value was used for the analysis. Handgrip strength as a dichotomous variable was obtained referring to the reference values presented by Wang, Y.C. [17] taking into account gender, age groups, and the maximum handgrip value of the dominant hand for the 10th, 25th, and 50th percentiles (analyses in Supplementary Materials).

The concentrations of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and high-sensitive troponin T (hs-TnT) were determined by the electrochemiluminescence method on the Cobas e411 from ROCHE. The analytical measurement range for NT-proBNP was 5–35.000 pg/mL, and 3–10.000 pg/mL for hs-TnT. The concentrations of NT-proBNP and hs-TnT below the detection threshold were taken as 50% of the minimum measurement range. Glucose concentration was determined by enzymatic method with hexokinase on a Cobas C111 analyzer from ROCHE. For the determination of insulin, we used manual kits DiaSource by immunoradiometric method (IRMA).

Diabetes mellitus was defined as serum fasting glucose level ≥ 126 mg/dL or 2-h glucose ≥ 200 mg/dL, or the history of diabetes mellitus or use of hypoglycemic agents.

2.3. Ethical Issues

Ethical approval for this study was provided by the Ethics Committee of the Medical University of Bialystok (Poland) on 29 September 2016 (approval number: R-I-002/323/2016). The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and all participants gave a written informed consent.

2.4. Statistical Analysis

Descriptive statistics for quantitative variables were presented as means and standard deviations and as counts and frequencies for qualitative variables. Comparisons of continuous variables between subgroups were conducted using Mann–Whitney or Fisher's tests. Associations between LVDD and other clinical and biochemical variables were analysed using simple and multiple logistic regression models. Multiple regression models were adjusted for age, sex (Model 1), for age, sex, NT-proBNP (Model 2), and for age, sex, NT-proBNP, hs-TnT (Model 3), for LVMI_{B5A} (Model 4) and for LVH_{B5A} (Model 5). Logistic regression models were presented using odds ratio and confidence intervals. Simple and multiple linear regression models were employed to identify the determinants of PWV value. Statistical hypotheses were verified at 0.05 significance level. The Statistica 13.1 software (StatSoft Polska, Cracow, Poland) was used for all calculations.

3. Results

The baseline characteristics of the study population are shown in Table 2. The mean age was 63.18 ± 8.12 years and 75.5% of participants were male. Overall, 39% of patients were obese ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) and 42.5% were overweight ($\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ and $\text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$), and 77 participants (38.5%) were diagnosed with LVDD using ECHO.

The comparison of groups with and without LVDD is presented in Table 3. There were no differences in age ($p = 0.121$), gender ($p = 1.000$), or BMI ($p = 0.391$). The individuals with LVDD had higher WHR index ($p = 0.046$) and were more often diabetic ($p = 0.026$). The PWV value was significantly higher ($p = 0.003$) in the group with LVDD, but there were no differences between the groups in terms of blood pressure (BP), central blood pressure (CBP), and augmentation index. In the body composition analysis, only Z-score value was lower in the group with LVDD. In laboratory test, higher level of NT-proBNP ($p < 0.001$), hs-TnT ($p = 0.018$) and 120min glucose ($p = 0.043$) in oral glucose tolerance test (OGTT) were related with LVDD. In ECHO, LVEF was lower in the LVDD group

($p < 0.001$), while LVMI_{BSA} , $\text{LVMI}_{\text{height}}$ and LAVI had higher values in the group with LVDD ($p < 0.001$, $p = 0.001$, $p = 0.034$, respectively).

Table 2. Baseline characteristics of study population.

Variables	Value ($n = 200$)
Age, years	63.18 \pm 8.12
Gender, male	151 (75.5)
BMI, kg/m ²	29.47 \pm 5.08
BMI 25–29.99 kg/m ²	85 (42.5)
BMI ≥ 30 kg/m ²	78 (39)
WHR	0.95 \pm 0.08
WHR ≥ 0.85 women, ≥ 0.9 men	167 (83.5)
LV ejection fraction, %	52.24 \pm 7.87
LVMI_{BSA} , g/m ²	111.79 \pm 28.86
$\text{LVMI}_{\text{height}}$, g/m ^{2.7}	52.73 \pm 14.52
LAVI, mL/m ²	25.03 \pm 7.41
Diastolic dysfunction of left ventricle, n	77 (38.5)
NT-proBNP, pg/mL	271.30 \pm 406.65
hs-TnT, pg/mL	12.53 \pm 11.78
Creatinine, $\mu\text{mol/L}$	86.57 \pm 19.56
GFR, mL/min/1.73m ²	82.12 \pm 22.49
Total cholesterol, mg/dl	159.42 \pm 45.38
Triglycerides, mg/dl	130.63 \pm 135.49
High-density lipoprotein cholesterol, mg/dl	52.06 \pm 16.47
Low-density lipoprotein cholesterol, mg/dl	90.88 \pm 37.20
Low-density lipoprotein cholesterol ≥ 55 mg/dl, n	177 (88.5)
Diabetes mellitus, n	78 (39)
Smoking history, n	148 (74)
Current smoking, n	46 (23)
Use of ACE-I/ARB, n	172 (86)
Use of beta-blockers, n	176 (88)
Use of statin, n	182 (91)

The data is shown as n (%), mean \pm SD. SD, standard deviation; BMI, body mass index; kg, kilogram; m², square meter; WHR, waist to hip ratio; LV, left ventricle; LVMI_{BSA} , left ventricular mass index; BSA, body surface area; g, gram; LAVI, left atrial volume index; mL, millilitre; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; hs-TnT, high-sensitivity troponin T; GFR, glomerular filtration rate Cockcroft–Gault Equation; ACE-I, angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARB, angiotensin II receptor blockers.

Table 3. Characteristics of the study population according to the presence of left ventricular diastolic function.

Variables	Study Population (n = 200)		p Values
	Subjects without LVDD (n = 123)	Subjects with LVDD (n = 77)	
Age, years	62.50 ± 7.72	64.26 ± 8.69	0.121
Gender, male	93 (75.6)	58 (75.3)	1.000
Diabetes mellitus	40 (33.1)	38 (49.4)	0.026
Ever smoking	90 (73.8)	58 (76.3)	0.739
Current smoking	30 (24.6)	16 (21.1)	0.607
BMI, kg/m ²	29.18 ± 4.77	29.92 ± 5.58	0.391
BMI 25–29.99 kg/m ²	54 (43.9)	31 (40.3)	0.661
BMI ≥ 30 kg/m ²	47 (38.2)	31 (40.3)	0.882
WHR	0.94 ± 0.08	0.96 ± 0.08	0.046
WHR ≥ 0.85 women, ≥ 0.9 men	102 (82.9)	65 (84.4)	0.847
BPs, mmHg	133.66 ± 16.84	132.57 ± 21.25	0.512
BPd, mmHg	84.11 ± 10.49	83.22 ± 11.04	0.533
HR, bpm	65.31 ± 9.87	66.55 ± 10.36	0.418
CPs, mmHg	125.81 ± 14.73	124.60 ± 17.77	0.257
CPd, mmHg	81.19 ± 9.11	79.79 ± 10.68	0.201
Augmentation Index	12.63 ± 7.99	11.71 ± 8.74	0.309
PWV, m/s	8.64 ± 1.69	9.47 ± 1.87	0.003
PWV ≥ 10 m/s	22 (19.1)	23 (33.8)	0.033
T-score	0.08 ± 1.04	−0.29 ± 1.38	0.063
Z-score	0.19 ± 1.04	−0.11 ± 0.994	0.050
Handgrip strength _{max} , kg	41.11 ± 11.41	38.01 ± 11.09	0.066
Fasting glucose, mg/dL	112.19 ± 41.35	114.69 ± 28.60	0.059
120 min glucose, mg/dL	128.59 ± 41.47	144.95 ± 43.94	0.043
Fasting insulin, mg/dL	15.89 ± 12.08	18.23 ± 17.08	0.465
120 min insulin, mg/dL	90.72 ± 71.48	112.59 ± 92.45	0.151
HOMA-IR	4.66 ± 4.85	5.70 ± 7.81	0.297
NT-proBNP, pg/mL	172.66 ± 203.00	430.45 ± 574.09	<0.001
hs-TnT, pg/mL	10.41 ± 4.86	15.92 ± 17.59	0.018
Creatinine, μmol/L	87.28 ± 18.14	85.43 ± 21.71	0.365
GFR, mL/min/1.73m ²	80.83 ± 18.63	84.189 ± 27.59	0.682
LV ejection fraction, %	56.792 ± 4.723	45.10 ± 6.44	<0.001
LVMI _{BSA} , g/m ²	104.42 ± 25.00	123.51 ± 31.01	<0.001
LVMI _{height} , g/m ^{2.7}	48.86 ± 12.57	58.55 ± 15.37	<0.001
LVH _{BSA}	38 (33.6)	47 (66.2)	<0.001
LVH _{height}	57 (50.4)	50 (70.4)	0.009
E, m/s	0.70 ± 0.14	0.69 ± 0.19	0.418
A, m/s	0.66 ± 0.19	0.70 ± 0.21	0.167
E/A	1.12 ± 0.36	1.08 ± 0.56	0.063
Deceleration time, ms	203.31 ± 45.61	208.24 ± 60.09	0.731
TR velocity _{max} , m/s	2.05 ± 0.54	1.84 ± 0.80	0.258
Septal e' velocity, cm/s	7.29 ± 1.53	6.50 ± 2.11	<0.001
Lateral e' velocity, cm/s	10.32 ± 3.74	8.79 ± 2.66	0.001
E/e'	8.28 ± 1.90	9.34 ± 2.95	0.024
LAVI, mL/m ²	23.57 ± 5.81	27.11 ± 8.94	0.034

The data is shown as n (%), mean ± SD. SD, standard deviation; BMI, body mass index; kg, kilogram; m², square meter; WHR, waist to hip ratio; BPs, systolic blood pressure; mmHg, millimeters of mercury; BPd, diastolic blood pressure; HR, heart rate; bpm, beats per minute; CPs, systolic central pressure; CPd, diastolic central pressure; PWV, pulse wave velocity; HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; hs-TnT, high-sensitivity cardiac troponin T; GFR, glomerular filtration rate Cockcroft–Gault Equation; LV, left ventricle; LVMI, left ventricular mass index; BSA, body surface area; LVH, left ventricular hypertrophy; g, gram; E, peak velocity flow in early diastole caused by atrial contraction; A, peak velocity flow in late diastole caused by atrial contraction; ms, millisecond; TR, tricuspid regurgitation; e', early diastolic mitral annular tissue velocity; LAVI, left atrial volume index.

The PWV determinants in the study population analysis was presented in Supplementary Materials.

On the multivariable logistic regression analysis, the variables that remained associated with LVDD in Model 1, after adjusting for age and gender, were levels of NT-proBNP and hs-TnT, WHR, Z-score, PWV value, LVMI_{BSA}, LVMI_{height}, and LVEF (Table 4). In addition, a new parameter appeared, a lower value of handgrip strength which was significantly correlated with LVDD.

Table 4. Univariable and multivariable predictors of left ventricular diastolic dysfunction.

Variables	Unadjusted Model		Model 1	
	OR (95%CI)	p Values	OR (95%CI)	p Values
Age, year	1.028 (0.991; 1.065)	0.137	-	-
Gender, male	1.016 (0.524; 1.968)	0.964	-	-
NT-proBNP, pg/mL	1.003 (1.001; 1.004)	<0.001	1.003 (1.001; 1.004)	<0.001
hs-TnT, pg/mL	1.068 (1.017; 1.121)	0.008	1.064 (1.010; 1.122)	0.020
BMI, kg/m ²	1.030 (0.974; 1.089)	0.301	1.030 (0.974; 1.090)	0.304
WHR *	1.395 (0.950; 2.049)	0.090	1.697 (1.039; 2.771)	0.035
BPs, mmHg	0.997 (0.981; 1.012)	0.690	0.995 (0.979; 1.011)	0.540
BPd, mmHg	0.992 (0.966; 1.019)	0.567	0.995 (0.967; 1.024)	0.733
A/G fat mass*	1.088 (0.956; 1.239)	0.203	1.136 (0.973; 1.326)	0.106
T-score	0.768 (0.599; 0.985)	0.038	0.773 (0.595; 1.004)	0.053
Z-score	0.754 (0.564; 1.008)	0.056	0.718 (0.534; 0.966)	0.029
Handgrip strength _{max} , kg	0.976 (0.950; 1.002)	0.069	0.956 (0.917; 0.997)	0.035
CPs, mmHg	0.995 (0.977; 1.014)	0.605	0.994 (0.976; 1.012)	0.510
CPd, mmHg	0.985 (0.956; 1.015)	0.328	0.989 (0.958; 1.020)	0.473
Augmentation Index	0.986 (0.951; 1.022)	0.449	0.980 (0.944; 1.018)	0.300
PWV, m/s	1.311 (1.094; 1.572)	0.003	1.296 (1.069; 1.571)	0.008
Diabetes mellitus	1.973 (1.098; 3.544)	0.023	1.858(1.024; 3.368)	0.041
120 min glucose, mg/dL	1.009 (1.000; 1.018)	0.047	1.008 (0.999; 1.017)	0.071
HOMA-IR	1.028 (0.979; 1.079)	0.273	1.030 (0.980; 1.083)	0.243
LV ejection fraction, %	0.532 (0.436; 0.649)	<0.001	0.475 (0.371; 0.607)	<0.001
LVMI _{BSA} , g/m ²	1.026 (1.013; 1.038)	<0.001	1.026 (1.013; 1.039)	<0.001
LVMI _{height} , g/m ^{2.7}	1.055 (1.029; 1.081)	<0.001	1.053 (1.028; 1.081)	<0.001

OR, odds ratio; CI, confidence interval; * per 0.1 units; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; hs-TnT, high-sensitivity cardiac troponin T; BMI, body mass index; kg, kilogram; m², square meter; WHR, waist to hip ratio; BPs, systolic blood pressure; mmHg, millimeters of mercury; BPd, diastolic blood pressure; HR, heart rate; bpm, beats per minute; A/G, android fat mass/gynoid fat mass; CPs, systolic central pressure; CPd, diastolic central pressure; PWV, pulse wave velocity; g, gram; HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance; LVMI, left ventricular mass index; BSA, body surface area; Model 1: adjusted for age and sex.

The relationship between LVDD and the studied factors changed after adjustment for age, sex and NT-proBNP in Model 2. LVDD was correlated with lower value of Z-score bone density, LVMI_{BSA}, LVMI_{height}, LVEF, and android type obesity (higher A/G fat mass ratio). The higher A/G fat mass ratio remained positively associated with LVDD even after adjusting for hs-TnT in Model 3 (Table 5).

An analysis was also performed between the LVDD and the examined factors, in which the model was corrected for LVMI (Model 4) and LVH (Model 5). The results were presented in Supplementary Materials.

In logistic regression analysis with stepwise elimination of variables, the strongest factors associated with LVDD were WHR, PWV value and handgrip strength (Table 6).

Table 5. Multivariable predictors of left ventricular diastolic dysfunction.

Variables	Model 2		Model 3	
	OR (95%CI)	p Values	OR (95%CI)	p Values
BMI, kg/m ²	1.052 (0.988; 1.119)	0.112	1.049 (0.984; 1.117)	0.140
WHR *	1.675 (0.994; 2.825)	0.053	1.551 (0.906; 2.655)	0.109
BPs, mmHg	0.997 (0.980; 1.014)	0.696	0.996 (0.980; 1.014)	0.684
BPd, mmHg	0.999 (0.970; 1.029)	0.957	0.996 (0.967; 1.026)	0.799
A/G fat mass *	1.219 (1.031; 1.441)	0.021	1.211 (1.019; 1.438)	0.030
T-score	0.820 (0.620; 1.084)	0.163	0.828 (0.624; 1.100)	0.193
Z-score	0.727 (0.530; 0.998)	0.048	0.746 (0.542; 1.027)	0.072
Handgrip strength _{max} , kg	0.964 (0.923; 1.007)	0.099	0.967 (0.926; 1.010)	0.135
CPs, mmHg	0.944 (0.975; 1.013)	0.533	0.993 (0.973; 1.013)	0.993
CPd, mmHg	0.992 (0.960; 1.025)	0.629	0.989 (0.957; 1.022)	0.514
Augmentation Index	0.972 (0.935; 1.011)	0.158	0.976 (0.938; 1.016)	0.239
PWV, m/s	1.201 (0.979; 1.473)	0.079	1.205 (0.978; 1.483)	0.079
Diabetes mellitus	1.665 (0.876; 3.165)	0.120	1.648 (0.857; 3.171)	0.134
120 min glucose, mg/dL	1.008 (0.999; 1.018)	0.085	1.009 (0.999; 1.019)	0.066
HOMA IR	1.048 (0.991; 1.109)	0.100	1.046 (0.988; 1.107)	0.121
LV ejection fraction, %	0.476 (0.370; 0.612)	<0.001	0.481 (0.374; 0.619)	<0.001
LVMI _{BSA} , g/m ²	1.018 (1.004; 1.032)	0.009	1.017 (1.004; 1.032)	0.014
LVMI _{height} , g/m ^{2.7}	1.040 (1.013; 1.067)	0.004	1.038 (1.011; 1.067)	0.006

OR, odds ratio; CI, confidence interval; * per 0.1 units; BMI, body mass index; kg, kilogram; m², square meter; WHR, waist to hip ratio; BPs, systolic blood pressure; mmHg, millimeters of mercury; BPd, diastolic blood pressure; HR, heart rate; bpm, beats per minute; A/G, android fat mass/gynoid fat mass; CPs, systolic central pressure; CPd, diastolic central pressure; PWV, pulse wave velocity; g, gram HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance; LVMI, left ventricular mass index; BSA, body surface area; Model 1: adjusted for age and sex; Model 2: model 1 + additional adjustment: NT-proBNP; Model 3: model 1 + additional adjustment: NT-proBNP and hsTNT.

Table 6. Results of stepwise backward logistic regression analysis of left ventricular diastolic dysfunction.

Variables	Full Model		Final Model	
	OR (95%CI)	p Values	OR (95%CI)	p Values
PWV, m/s	1.288 (1.048; 1.582)	0.016	1.262 (1.039; 1.533)	0.019
Handgrip strength _{max} , kg	0.956 (0.912; 1.001)	0.057	0.962 (0.930; 0.995)	0.024
WHR *	1.591 (0.903; 1.135)	0.118	1.696 (1.029; 2.794)	0.038
Z-score	0.761 (0.543; 1.065)	0.111	-	-
Age, year	0.988 (0.940; 1.039)	0.639	-	-
Gender, male	1.092 (0.578; 2.063)	0.785	-	-

OR, odds ratio; CI, confidence interval; * per 0.1 units; PWV, pulse wave velocity; WHR, waist to hip ratio; kg, kilogram R² Nagelkerke = 0.130; R² Cox-Snell = 0.095.

4. Discussion

The present study reports on the frequency of LVDD in population with CCS and provides evidence that the parameters reflecting android type fat distribution is associated with LVDD after correction for biochemical markers of cardiac dysfunction. Lower muscle strength and lower bone density are also related to this phenomenon suggesting the important role of physical fitness in both these variables. Moreover, PWV value—a variable presenting stiffness of large arteries—positively associated with the presence of LVDD. We showed that the effect of abdominal adiposity on LVDD was more powerful than general adiposity.

Venkataraman [8] showed that 9.6% of participants with low-intermediate risk of coronary artery disease (CAD) had LVDD, and atherosclerosis was not directly associated with subclinical LV dysfunction. In present study, all participants had CAD, the population was older, BMI was higher and LVEF was lower compared to the above mentioned study. In the study of Japanese patients with

suspected CAD, mean age was 66 ± 13 years. LVDD was assessed based on the 2016 EACVI/ASE algorithm and was recognised in 71 participants (28.2%) [18]. Consequently, this frequency was lower than in the presented study (38.5%). According to Kuznetsova [19], the incidence of LVDD in the general population was 27.3%; it increased with age, body mass index, serum insulin, serum creatinine, and NT-proBNP. However, in the aforementioned study, the assessment of LVDD was based only on the transmitral, pulmonary blood flows and the tissue doppler imaging of mitral annular velocities, not on the currently accepted criteria. Another study, comparing LVDD assessment guidelines from 2009 and 2016, showed that in the general population, with a mean age of 62 ± 10.5 years, the prevalence of LVDD and indeterminate diastolic dysfunction assessed according to the latest recommendations was 16.6% [20]. Furthermore, in the other study based on patients older than 50 years without documented cardiovascular disease, LVDD was defined as septal annular peak velocity (e') < 8 cm/s and LAVI ≥ 34 mL/m². The prevalence of LV diastolic dysfunction was high and amounted to 63.5% [21]. Moreover, researchers showed differences in age and BMI between groups with and without LVDD as opposed to our study. There were no age, gender, blood pressure, or BMI differences between population with and without LVDD, similarly to the population with low–intermediate risk of CAD [8]. Our findings which demonstrate a correlation between the presence of LVDD and LVMI are in line with the earlier studies [4,19,22].

Major risk factors for diastolic dysfunction include age, diabetes mellitus, hypertension, and LV hypertrophy [5]. LVDD is common in diabetic patients and may be diagnosed in every third case (34%). It is associated with increased LVM, wall thickness and arterial stiffness [5,23]. In the current study, we observed more frequent diabetes mellitus and higher concentration of glucose in the 120th minute of OGTT in patients with LVDD. However, in the multivariable analysis, after adjustment for NT-BNP or troponin concentrations, these parameters were no longer relevant. In another study of people with diabetes mellitus, without overt heart disease, the percentage of patients with diastolic dysfunction increased from 49% at the baseline to 67% during a three-year follow-up period. Older age and elevated blood pressure over time were associated with an increased risk of LVDD [24].

4.1. Impact of Fat Tissue Distribution on LVDD

Multiple studies have confirmed overweight/obesity as a risk factor for the development of HF [25]. In publications, the most commonly used indicator was BMI. Differently from the described observations, Russo et al. [26] have shown that increased BMI was significantly associated with increased risk of diastolic dysfunction independent of LV mass in a high-risk population without evidence of heart disease. Several studies reported a strict relationship between obesity and LVDD [4,27]. In the population of 769 elderly people participating in the Baltimore Longitudinal Study of Aging, the degree of obesity was defined by BMI and waist circumference to assess central adiposity. The author's suggested that the effect of central adiposity on LV diastolic function was independent of general adiposity [22]. A growing body of research indicates that central obesity may play a pivotal role in obesity-related changes in cardiac function and structure. Among numerous variables describing obesity used in this study, the increased WHR and A/G ratio, describing central obesity, were the most influential on LVDD. A strong relationship between WHR and LVDD has been demonstrated previously in a study of people over 45 in Olmsted County, Minnesota, USA, in which WHR had a stronger association with LV diastolic function than waist circumference and BMI. For each standard deviation increase in WHR, the odds of LVDD increased 1.55 times [28]. Yalçali [29], on the other hand, stated that WHR had no effect on LVDD after adjustment for age and gender. In our study, the effect of WHR was even more pronounced when adjusted for age and gender. Its effect disappeared after adjustment for NT-BNP or troponin concentrations, but simultaneously in those analyses, a different parameter reflecting abdominal type fat distribution emerged—a ratio of android and gynoid fat. Nevertheless, WHR was one of the two variables independently associated with the presence of LVDD in the logistic regression. The differences may be due to the small sample size and characteristics of the population (without any cardiovascular risk factors) in the Yalçali YT study. A study of the European

populations on various obesity indicators as predictors of cardiovascular mortality showed that WHR was a stronger predictor for CVD mortality than BMI [30]. This data may offer mechanistic insight into why central obesity and reduced physical fitness is associated with worse cardiac outcomes, including LVDD.

4.2. Impact of Reduced Physical Fitness on LVDD

We found evidence to support the value of maximum handgrip strength as a marker associated with cardiac dysfunction in the studied population. This value represents the maximum strength of hand and forearm and can be used as an indicator of general muscle strength, which is dependent on the general physical fitness. There are a number of studies indicating the relationship between handgrip strength and cardiovascular disease [31,32]. The potential pathophysiological mechanisms underlying grip strength and the incidence of CVD are not thoroughly understood. To the best of our knowledge, this study is the first to look at handgrip strength as a predictor for LVDD. The study on the relationship between handgrip and measures of cardiac structure and function show that higher levels of handgrip strength were associated with a pattern indicative of less cardiac hypertrophy and remodeling [32]. In our study, we have proved that lower handgrip strength, as a surrogate of reduced physical fitness, increases the risk of LVDD in the CCS population.

The positive effect of physical activity and fitness on bones has been shown in the study presenting the relationship between handgrip strength and bone mineral density [33]. Wang et al. [34] evaluated the association between BMD and LV diastolic function in men with type 2 diabetes mellitus. The study showed that increasing bone density is associated with LVDD in diabetic men. However, no such relationship has been demonstrated for people without carbohydrate disorders. In hypertensive patients, reduced bone mineral density was associated with LVDD, but not with LV hypertrophy [35]. Our study showed a statistically significant association between bone density and LVDD after adjustment for gender or age.

4.3. Impact of Arterial Stiffness on LVDD

Several clinic-based population studies have reported a relationship between arterial stiffness and LVDD, indicating that arterial stiffness may increase pulse pressure and LV afterload, thus potentially contributing to the development of LVDD [36]. As for the method type, Tanaka et al. [37] conducted a comparative carotid-femoral PWV and brachial ankle PWV analysis and demonstrated that both of these measures are similarly associated with coronary heart disease risk factors and predict clinical events in the same range. In a healthy Korean population, the scientists observed that brachial-ankle PWV was independently associated with LV filling pressure after controlling for age, sex, and body mass index [38]. The study implicating the usefulness of brachial-ankle PWV as an indicator of LV diastolic function was conducted in Korean adults older than 50 years without documented cardiovascular disease. The results of the mentioned study showed that reduced arterial stiffness was independently associated with normal diastolic function [21]. An age-similar population to our study, was tested among Canberra residents and proven age-related deterioration of left ventricular diastolic dysfunction is independently related to increasing aortic stiffness. Carotid-femoral PWV has also been shown to be useful in identifying preclinical LVDD that outperformed central and brachial pulse pressure [39]. Tsai et al. [40] examined a group of patients with suspected coronary artery disease, heart failure, hypertension, abnormal cardiac physical examination, survey for dyspnea and the pre-operative cardiac function survey. He has proven that patients with higher brachial-ankle PWV had higher prevalence of LVDD. Our findings support the concept that increased aortic stiffness is associated with LVDD also in patients with chronic coronary syndromes.

In our study there were no statistical differences in BPs, BPd, CPs, and CPd between analysed groups, and in further analysis these parameters remained irrelevant in reference to LVDD.

4.4. Impact of Ejection Fraction and Left Ventricular Mass Index on LVDD

Surveillance studies have documented a constant increase in incidence of HF with preserved ejection fraction (HFpEF) defined as EF of $\geq 50\%$ in a patient with HF symptoms [23]. Studies have demonstrated that HFpEF is as prevalent as heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) [41]. It is important to note that many patients with systolic dysfunction have some degree of concomitant diastolic dysfunction, and only in some patients with preserved ejection fraction may have some degree of systolic dysfunction diagnosed using more sophisticated methods (e.g., global strain measurements), which suggests the unclear relationship between systolic dysfunction and LVDD [42]. In the current study we confirm strong relationship between decreased LVEF and LVDD.

Increased LVMI leads to an increase of the myocardial mass/volume ratio, and the degree of LVH is the main determinant of chamber stiffness. The main reason of myocardial diastolic tissue distensibility is the structure and concentration of the collagen. Tissue stiffness is increased in CCS by reparative interstitial fibrosis or scar following myocardial infarction. Moreover, an increase in regional asynchrony of LV contraction and relaxation is a result of regional ischemia as well as of LVH and tissue fibrosis. Known factors extrinsic to the LV causing LVDD include increased central blood volume, which will increase left ventricular pressure without altering the LV pressure–volume relation, and ventricular interaction mediated by pericardial restraint, which may cause a parallel upward shift of the diastolic LV pressure–volume relation [43]. In our study we confirm strong relationship between LVMI and LVDD.

4.5. Impact of Biochemical Markers on LVDD

The association of LVDD with NT-proBNP and hsTnT was demonstrated in the current study population and is in line with earlier studies [44]. Contrary to the presented study, Nah et al. [45], showed that LVDD was not associated with higher NT-proBNP levels. The lack of relationship can be explained by different characteristics of the groups studied: participants were younger and less overweight and obese, and with preserved LV ejection fraction ($\geq 50\%$). Moreover, in a healthy population NT-BNP levels may be inversely associated with parameters promoting LVDD like central obesity and, in particular, android to gynoid fat ratio [46]. The relationship between concentrations of NT-proBNP and increased assessed LV filling pressures was noted in ambulatory, clinically stable hypertensive patients [45]. Quiroga et al. [47] used among others NT-proBNP, hs-TnT and LVDD as markers associated with death and cardiovascular events in hemodialysis patients. It has been proven that cardiac biomarkers ensure good information for identifying high-risk patients, and LVDD is a long-term, independent predictor of mortality and development of cardiovascular events.

4.6. Limitation

The limitation of this study was a relatively small number of patients. However, homogeneity of presented population adds value to this study. We determined LVDD as a combination of the “indefinite” and “incorrect” categories, limiting our results to LVDD from mild to severe. We did not assess the physical activity directly, so we can only rely on indirect surrogates such as handgrip strength and bone density which may also depend on other factors. It is worth noting that all echocardiographic parameters recommended in the latest guidelines were used to define LVDD.

5. Conclusions

LVDD is common in patients with chronic coronary syndromes and may be diagnosed in nearly 4 out of 10 such patients. It is associated with parameters reflecting android type fat distribution and surrogates of reduced physical activity: lower muscle strength and lower bone density. Weight reduction and physical activity are indicated in the population with CCS. Moreover, our results suggest that deterioration in diastolic dysfunction is associated with increasing aortic stiffness independent of age and sex. The overall utility of PWV to identify diastolic disorder was superior to peripheral or central

pressure. Therefore, screening patients by means of carotid-femoral PWV may be helpful in identifying the patients of LVDD.

Supplementary Materials: The following are available online at <http://www.mdpi.com/2077-0383/9/12/3924/s1>, Table S1: Univariable and multivariable dichotomic predictors of left ventricular diastolic dysfunction, Table S2. Results of linear regression analysis of pulse wave velocity, Table S3. Multivariable predictors of left ventricular diastolic dysfunction.

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

Funding: The research was financed from own funds and statutory grant number N/ST/ZB/17/001/1201, N/ST/ZB/17/003/1201, N/ST/ZB/17/006/1153, N/ST/MN/17/003/1199 of the Medical University of Białystok.

Acknowledgments: The authors thank Natalia Zajaczkowska for language corrections.

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

References

1. Lalonde, S.; Johnson, B.D. Diastolic dysfunction: A link between hypertension and heart failure. *Drugs Today (Barc)* **2008**, *44*, 503–513. [[CrossRef](#)]
2. Mandinov, L.; Eberli, F.R.; Seiler, C.; Hess, O.M. Diastolic heart failure. *Cardiovasc. Res.* **2000**, *45*, 813–825. [[CrossRef](#)]
3. Jeong, E.M.; Dudley, S.C. Diastolic dysfunction. *Circ. J.* **2015**, *79*, 470–477. [[CrossRef](#)]
4. Kossaiy, A.; Nicolas, N. Impact of overweight and obesity on left ventricular diastolic function and value of tissue Doppler echocardiography. *Clin. Med. Insights Cardiol.* **2013**, *7*, 43–50. [[CrossRef](#)]
5. Schocken, D.D.; Benjamin, E.J.; Fonarow, G.C.; Krumholz, H.M.; Levy, D.; Mensah, G.A.; Narula, J.; Shor, E.S.; Young, J.B.; Hong, Y.; et al. Prevention of heart failure: A scientific statement from the American Heart Association Councils on Epidemiology and Prevention, Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, and High Blood Pressure Research; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group. *Circulation* **2008**, *117*, 2544–2565. [[CrossRef](#)]
6. Knuuti, J.; Wijns, W.; Saraste, A.; Capodanno, D.; Barbato, E.; Funck-Brentano, C.; Prescott, E.; Storey, R.F.; Deaton, C.; Cuisset, T.; et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur. Heart J.* **2020**, *41*, 407–477. [[CrossRef](#)]
7. Ishii, K.; Suyama, T.; Imai, M.; Maenaka, M.; Yamanaka, A.; Makino, Y.; Seino, Y.; Shimada, K.; Yoshikawa, J. Abnormal regional left ventricular systolic and diastolic function in patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention: Clinical significance of post-ischemic diastolic stunning. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2009**, *54*, 1589–1597. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Venkataraman, P.; Wright, L.; Huynh, Q.; Marwick, T.H. Independence of coronary artery disease to subclinical left ventricular dysfunction. *Echocardiography* **2020**, *37*, 678–687. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
9. Nagueh, S.F.; Smiseth, O.A.; Appleton, C.P.; Byrd, B.F.; Dokainish, H.; Edvardsen, T.; Flachskampf, F.A.; Gillebert, T.C.; Klein, A.L.; Lancellotti, P.; et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging* **2016**, *17*, 1321–1360. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
10. WHO. *Waist Circumference and Waist-Hip Ratio: Report of a WHO Expert Consultation*; WHO: Geneva, Switzerland, 2008.
11. Lang, R.M.; Badano, L.P.; Mor-Avi, V.; Afilalo, J.; Armstrong, A.; Ernande, L.; Flachskampf, F.A.; Foster, E.; Goldstein, S.A.; Kuznetsova, T.; et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging* **2015**, *16*, 233–270. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

12. Devereux, R.B.; Alonso, D.R.; Lutas, E.M.; Gottlieb, G.J.; Campo, E.; Sachs, I.; Reichek, N. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: Comparison to necropsy findings. *Am. J. Cardiol.* **1986**, *57*, 450–458. [[CrossRef](#)]
13. Mattar, J.A. A simple calculation to estimate body surface area in adults and its correlation with the Du Bois formula. *Crit. Care Med.* **1989**, *17*, 846–847. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Del Giorno, R.; Troiani, C.; Gabutti, S.; Stefanelli, K.; Gabutti, L. Comparing oscillometric and tonometric methods to assess pulse wave velocity: A population-based study. *Ann. Med.* **2020**, *53*, 1–16. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Stults-Kolehmainen, M.A.; Stanforth, P.R.; Bartholomew, J.B.; Lu, T.; Abolt, C.J.; Sinha, R. DXA estimates of fat in abdominal, trunk and hip regions varies by ethnicity in men. *Nutr. Diabetes* **2013**, *3*, e64. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. ISCD. Official Positions 2019-Adult. Available online: <https://www.iscd.org/official-positions/2019-iscd-official-positions-adult/> (accessed on 2 August 2020).
17. Wang, Y.C.; Bohannon, R.W.; Li, X.; Sindhu, B.; Kapellusch, J. Hand-Grip Strength: Normative Reference Values and Equations for Individuals 18 to 85 Years of Age Residing in the United States. *J. Orthop. Sports Phys. Ther.* **2018**, *48*, 685–693. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Maimaituxun, G.; Yamada, H.; Fukuda, D.; Yagi, S.; Kusunose, K.; Hirata, Y.; Nishio, S.; Soeki, T.; Masuzaki, H.; Sata, M.; et al. Association of Local Epicardial Adipose Tissue Depots and Left Ventricular Diastolic Performance in Patients With Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *Circ. J.* **2020**, *84*, 203–216. [[CrossRef](#)]
19. Kuznetsova, T.; Herbots, L.; López, B.; Jin, Y.; Richart, T.; Thijs, L.; González, A.; Herregods, M.C.; Fagard, R.H.; Díez, J.; et al. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in a general population. *Circ. Heart Fail.* **2009**, *2*, 105–112. [[CrossRef](#)]
20. Almeida, J.G.; Fontes-Carvalho, R.; Sampaio, F.; Ribeiro, J.; Bettencourt, P.; Flachskampf, F.A.; Leite-Moreira, A.; Azevedo, A. Impact of the 2016 ASE/EACVI recommendations on the prevalence of diastolic dysfunction in the general population. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging* **2018**, *19*, 380–386. [[CrossRef](#)]
21. Park, K.T.; Kim, H.L.; Oh, S.; Lim, W.H.; Seo, J.B.; Chung, W.Y.; Kim, S.H.; Kim, M.A.; Zo, J.H. Association between reduced arterial stiffness and preserved diastolic function of the left ventricle in middle-aged and elderly patients. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)* **2017**, *19*, 620–626. [[CrossRef](#)]
22. Canepa, M.; Strait, J.B.; Abramov, D.; Milanese, Y.; AlGhatrif, M.; Moni, M.; Ramachandran, R.; Najjar, S.S.; Brunelli, C.; Abraham, T.P.; et al. Contribution of central adiposity to left ventricular diastolic function (from the Baltimore Longitudinal Study of Aging). *Am. J. Cardiol.* **2012**, *109*, 1171–1178. [[CrossRef](#)]
23. Owan, T.E.; Hodge, D.O.; Herges, R.M.; Jacobsen, S.J.; Roger, V.L.; Redfield, M.M. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N. Engl. J. Med.* **2006**, *355*, 251–259. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Bergerot, C.; Davidsen, E.S.; Amaz, C.; Thibault, H.; Altman, M.; Bellaton, A.; Moulin, P.; Derumeaux, G.; Ernande, L. Diastolic function deterioration in type 2 diabetes mellitus: Predictive factors over a 3-year follow-up. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging* **2018**, *19*, 67–73. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Ather, S.; Chan, W.; Bozkurt, B.; Aguilar, D.; Ramasubbu, K.; Zachariah, A.A.; Wehrens, X.H.; Deswal, A. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2012**, *59*, 998–1005. [[CrossRef](#)]
26. Russo, C.; Jin, Z.; Homma, S.; Rundek, T.; Elkind, M.S.; Sacco, R.L.; Di Tullio, M.R. Effect of obesity and overweight on left ventricular diastolic function: A community-based study in an elderly cohort. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2011**, *57*, 1368–1374. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Park, S.K.; Ryoo, J.H.; Oh, C.M.; Choi, J.M.; Kang, J.G.; Lee, J.H.; Chung, J.Y.; Jung, J.Y. Effect of Overweight and Obesity (Defined by Asian-Specific Cutoff Criteria) on Left Ventricular Diastolic Function and Structure in a General Korean Population. *Circ. J.* **2016**, *80*, 2489–2495. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Ammar, K.A.; Redfield, M.M.; Mahoney, D.W.; Johnson, M.; Jacobsen, S.J.; Rodeheffer, R.J. Central obesity: Association with left ventricular dysfunction and mortality in the community. *Am. Heart J.* **2008**, *156*, 975–981. [[CrossRef](#)]
29. Yaylalı, Y.T.; Fidan-Yaylalı, G.; Can, B.; Şenol, H.; Kılınç, M.; Yurtdağ, M. Predictive power of different obesity measures for the presence of diastolic dysfunction. *Turk. Kardiyol. Dern. Ars.* **2018**, *46*, 651–658. [[CrossRef](#)]

30. Song, X.; Jousilahti, P.; Stehouwer, C.D.; Söderberg, S.; Onat, A.; Laatikainen, T.; Yudkin, J.S.; Dankner, R.; Morris, R.; Tuomilehto, J.; et al. Comparison of various surrogate obesity indicators as predictors of cardiovascular mortality in four European populations. *Eur. J. Clin. Nutr.* **2013**, *67*, 1298–1302. [[CrossRef](#)]
31. Celis-Morales, C.A.; Welsh, P.; Lyall, D.M.; Steell, L.; Petermann, F.; Anderson, J.; Iliodromiti, S.; Sillars, A.; Graham, N.; Mackay, D.F.; et al. Associations of grip strength with cardiovascular, respiratory, and cancer outcomes and all cause mortality: Prospective cohort study of half a million UK Biobank participants. *BMJ* **2018**, *361*, k1651. [[CrossRef](#)]
32. Beyer, S.E.; Sanghvi, M.M.; Aung, N.; Hosking, A.; Cooper, J.A.; Paiva, J.M.; Lee, A.M.; Fung, K.; Lukaschuk, E.; Carapella, V.; et al. Prospective association between handgrip strength and cardiac structure and function in UK adults. *PLoS ONE* **2018**, *13*, e0193124. [[CrossRef](#)]
33. Luo, Y.; Jiang, K.; He, M. Association between grip strength and bone mineral density in general US population of NHANES 2013–2014. *Arch. Osteoporos.* **2020**, *15*, 47. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Wang, R.T.; Liu, H.T.; Zhao, Y.L.; Li, N.; Liu, T.; Kong, X.; Yu, K.J. Bone mineral density is associated with left ventricular diastolic function in men with type 2 diabetes. *Diabetes Metab.* **2016**, *42*, 256–262. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Masugata, H.; Senda, S.; Muraio, K.; Inukai, M.; Hosomi, N.; Iwado, Y.; Noma, T.; Kohno, M.; Miyatake, N.; Himoto, T.; et al. Reduced Bone Mineral Density in Hypertensive Patients Is Associated with Left Ventricular Diastolic Dysfunction, Not Left Ventricular Hypertrophy. *Clin. Exp. Hypertens.* **2011**, *34*, 176–181. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Roos, C.J.; Auger, D.; Djaberi, R.; de Koning, E.J.; Rabelink, T.J.; Pereira, A.M.; Bax, J.J.; Delgado, V.; Jukema, J.W.; Scholte, A.J. Relationship between left ventricular diastolic function and arterial stiffness in asymptomatic patients with diabetes mellitus. *Int. J. Cardiovasc. Imaging* **2013**, *29*, 609–616. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Tanaka, H.; Munakata, M.; Kawano, Y.; Ohishi, M.; Shoji, T.; Sugawara, J.; Tomiyama, H.; Yamashina, A.; Yasuda, H.; Sawayama, T.; et al. Comparison between carotid-femoral and brachial-ankle pulse wave velocity as measures of arterial stiffness. *J. Hypertens.* **2009**, *27*, 2022–2027. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
38. Kim, H.L.; Im, M.S.; Seo, J.B.; Chung, W.Y.; Kim, S.H.; Kim, M.A.; Zo, J.H. The association between arterial stiffness and left ventricular filling pressure in an apparently healthy Korean population. *Cardiovasc. Ultrasound* **2013**, *11*, 2. [[CrossRef](#)]
39. Abhayaratna, W.P.; Srikusalanukul, W.; Budge, M.M. Aortic stiffness for the detection of preclinical left ventricular diastolic dysfunction: Pulse wave velocity versus pulse pressure. *J. Hypertens.* **2008**, *26*, 758–7564. [[CrossRef](#)]
40. Tsai, W.C.; Lee, K.T.; Kuo, H.F.; Tang, W.H.; Jhuo, S.J.; Chu, C.S.; Lin, T.H.; Hsu, P.C.; Lin, M.Y.; Lin, F.H.; et al. Association of increased arterial stiffness and p wave dispersion with left ventricular diastolic dysfunction. *Int. J. Med. Sci.* **2013**, *10*, 1437–1444. [[CrossRef](#)]
41. Bursi, F.; Weston, S.A.; Redfield, M.M.; Jacobsen, S.J.; Pakhomov, S.; Nkomo, V.T.; Meverden, R.A.; Roger, V.L. Systolic and diastolic heart failure in the community. *JAMA* **2006**, *296*, 2209–2216. [[CrossRef](#)]
42. Redfield, M.M.; Jacobsen, S.J.; Burnett, J.C.J.; Mahoney, D.W.; Bailey, K.R.; Rodeheffer, R.J. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: Appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* **2003**, *289*, 194–202. [[CrossRef](#)]
43. Störk, T.; Möckel, M.; Danne, O.; Völler, H.; Eichstädt, H.; Frei, U. Left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction: Their relation to coronary heart disease. *Cardiovasc. Drugs Ther.* **1995**, *9* (Suppl. 3), 357–533. [[CrossRef](#)]
44. Ceyhan, C.; Unal, S.; Yenisey, C.; Tekten, T.; Ceyhan, F.B. The role of N terminal pro-brain natriuretic peptide in the evaluation of left ventricular diastolic dysfunction: Correlation with echocardiographic indexes in hypertensive patients. *Int. J. Cardiovasc. Imaging* **2008**, *24*, 253–259. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. Nah, E.H.; Kim, S.Y.; Cho, S.; Kim, S.; Cho, H.I. Plasma NT-proBNP levels associated with cardiac structural abnormalities in asymptomatic health examinees with preserved ejection fraction: A retrospective cross-sectional study. *BMJ Open* **2019**, *9*, e026030. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

46. Chlabicz, M.; Jamiolkowski, J.; Paniczko, M.; Sowa, P.; Lapińska, M.; Szpakowicz, M.; Jurczuk, N.; Kondraciuk, M.; Raczkowski, A.; Sawicka, E.; 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. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
47. Quiroga, B.; Villaverde, M.; Abad, S.; Vega, A.; Reque, J.; López-Gómez, J.M. Diastolic dysfunction and high levels of new cardiac biomarkers as risk factors for cardiovascular events and mortality in hemodialysis patients. *Blood Purif.* **2013**, *36*, 98–106. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]






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



© 2020 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 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Left ventricular diastolic dysfunction in a general population-based sample without previous cardiac disease: concomitant physical and laboratory variables

Dysfunkcja rozkurczowa lewej komory w populacji ogólnej bez wcześniejszej choroby serca – współistniejące czynniki fizyczne i laboratoryjne

Marlena Dubatówka¹ , Małgorzata Chlabicz^{1, 2} , Paweł Sowa¹ ,
Jacek Jamiołkowski¹ , Natalia Zieleniewska^{1, 3}, Emilia Sawicka-Śmiarowska^{1, 3},
Magda Łapińska¹, Karol A. Kamiński^{1, 3} 

¹Department of Population Medicine and Lifestyle Diseases Prevention, Medical University of Białystok, Białystok, Poland

²Department of Invasive Cardiology, Teaching University Hospital of Białystok, Białystok, Poland

³Department of Cardiology, Teaching University Hospital of Białystok, Białystok, Poland

Abstract

Introduction: Left ventricular diastolic dysfunction (LVDD) is described as impaired left ventricular (LV) relaxation and reduced chamber compliance. Misleading data on the prevalence of LVDD are available in the literature due to various definitions. This study aimed to assess the frequency of LVDD in a population without severe cardiovascular disease (CVD), as well as to identify factors associated with it.

Material and methods: Overall, 648 individuals without severe CVD were included. LVDD was assessed using the last 2016 guidelines (LVDD₂₀₁₆) together with the previous recommendations from 1998 (LVDD₁₉₉₈).

Results: In total, 35 participants (5.4%) met the LVDD₂₀₁₆ criteria, and 29 people (4.5%) fulfilled only the LVDD₁₉₉₈ criteria. The strongest factors independently associated with LVDD₂₀₁₆ were body mass index (BMI), high-sensitivity C-reactive protein, high-sensitivity troponin T, ejection fraction and circumference of neck and waist. LVDD₂₀₁₆ presents a significant association with the anthropometric measures (BMI, neck and waist circumference), LV function and overload as well as the inflammatory parameter.

Conclusions: In the population without overt CVD the frequency of LVDD as defined by the latest 2016 guidelines is 5.4%. It was associated with inflammatory, cardiac damage and anthropometric parameters.

Key words: left ventricular diastolic dysfunction, echocardiography, population study, risk factors

Folia Cardiologica 2022; 17, 2: XX-XX

Address for correspondence: Professor Karol A. Kamiński, MD, PhD, Zakład Medycyny Populacyjnej i Prewencji Chorób Cywilizacyjnych, ul. Waszyngtona 13a, 15-259 Białystok, Poland, e-mail: fizklin@wp.pl

This article is available in open access under Creative Commons Attribution-Non-Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) license, allowing to download articles and share them with others as long as they credit the authors and the publisher, but without permission to change them in any way or use them commercially.

Introduction

Left ventricular diastolic dysfunction (LVDD) is understood as impaired left ventricular (LV) relaxation with or without reduced restoring forces and reduced chamber compliance. This is the result of the increased wall stiffness that causes the inability of the LV to fill adequately under anomalous or normal atrial pressure both at rest or during exercise [1]. LVDD is believed to be one of the key determinants of cardiac function and can occur in asymptomatic patients. There is strong evidence for a pathophysiological association between LVDD and symptoms in many heart failure (HF) patients, both with preserved and reduced ejection fraction (EF) [2, 3]. Scientists are increasingly focusing on LVDD as an independent predictor of cardiovascular events in general population studies and are constantly looking for factors associated with it [4–6].

A common problem for a clinician is the plethora of various definitions of LVDD. Researchers sometimes use individual echocardiographic parameters, confusingly calling them LVDD. The latest guidelines encourage the assessment of LVDD based on a full echocardiographic algorithm, which is the result of many years of research and observation. Unfortunately, few publications base the assessment of LVDD on the full algorithm. Therefore, it was aimed to assess the frequency of LVDD in the general population as well as to identify factors associated with it. Additionally, the differences between the LVDD assessments were also examined according to different guidelines.

Material and methods

Among the people registered in the city of Białystok, a sample of the population was selected, proportionally in terms of age and sex to the distribution of the population of Białystok residents. The described group aged 20–80 years was studied in the period 2018–2020. Overall, 1,847 residents, were invited to participate in the study, 713 accepted the invitation and were examined. For this study, 65 participants were excluded for the following reasons: a history of myocardial infarction ($n = 15$), atrial fibrillation ($n = 18$), previous stroke ($n = 10$), chronic coronary heart disease other than myocardial infarction ($n = 9$), peripheral arterial disease ($n = 3$), reduced EF below 45% in the current echocardiography ($n = 6$), the lack of complete echocardiography ($n = 4$). As a result, 648 people were included in the study group.

The information about the participants' medical histories and demographic data was collected with the use of an extensive questionnaire at the time of the study entry. All subjects underwent a physical examination and blood sampling for laboratory evaluation. Peripheral intravenous blood samples were drawn after an overnight fast. Body mass index (BMI) was calculated as weight (kg)/height (m)².

Waist-to hip ratio (WHR) was obtained by dividing the waist circumference by the hip circumference.

Transthoracic echocardiography including B-mode, pulsed wave Doppler and tissue Doppler was performed using ultrasound Vivid 9 (GE Healthcare, USA). Measurements of the size of the heart cavities, left atrial (LA) volume and left ventricular ejection fraction (LVEF) using the biplane method were made according to the joint American and European guidelines [7]. The LA volume index (LAVI) was calculated by the formula LA volume/body surface area (BSA). The Devereux Formula was used to calculate LV mass (LVM) which was consequently applied to calculate LV mass index (LVMI) ($\text{LVMI} = \text{LVM}/\text{BSA}$) [8].

For this study, LVDD has been defined using two different definitions (Table S1). LVDD_{2016} [1] was based on the current European Association of Cardiovascular Imaging/American Society of Echocardiography (EACVI/ASE) 2016 recommendations (Figure 1) and was determined as previously described [4]. Overall, 35 participants (5.4%) were included in this group from study sample. In this study, the categories of diastolic dysfunction: "indeterminate" and "abnormal" were fused into one (LVDD_{2016}). LVDD_{1998} group contains participants who were not in LVDD_{2016} but presented diastolic abnormalities as proposed by the European Study Group on Diastolic Heart Failure in 1998 [9]. In the studied population, 29 people (4.5%) fulfilled these criteria.

Body composition was assessed by dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) (GE Healthcare, USA). Fat mass index (FMI) and lean mass index (LMI) was calculated as fat and lean mass in kilograms divided by height in meters squared. The anthropometric measurements such as the circumference of the neck, waist and hips were measured with the tape in a standing position. Artery stiffness parameters, i.e., brachial-ankle pulse wave velocity (PWV_{ba}) and central pressure (CP) were measured using the oscillometric method (Vascular Explorer, Germany). Blood pressure (BP) was measured twice using the oscillometric method (Omron Healthcare Co. Ltd.) at 5-minute intervals. Hypertension was defined as systolic BP > 140 mm Hg, or diastolic BP > 90 mm Hg, or a history of hypertension, or use of antihypertensive agents. The study population was assessed for cardiovascular (CV) risk classes and categorized according to the latest European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society (ESC/EAS) recommendations [10]. The concentrations of cortisol, interleukin 6 (IL-6), N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) and high-sensitivity troponin T (hs-TnT) were determined by the electrochemiluminescence method on the Cobas E411 (Roche). The lipid profile glucose concentration and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) were determined on the Cobas C111.

Ethical approval for this study was provided by the Ethics Committee of the Medical University of Białystok (Poland)

Table S1. Algorithm evaluation of left ventricular diastolic dysfunction (LVDD) (based on [1, 4, 9])

LVDD ₂₀₁₆	Normal EF (≥ 50%)	1. Average E/e' > 14	1 st criteria fulfilled	Normal LVDD				
		2. Septal e' velocity < 7 cm/s or lateral e' velocity < 10 cm/s	2 nd criteria fulfilled		Indeterminate LVDD			
		3. TR velocity max > 2.8 m/s	3 rd or 4 th criteria fulfilled					
		4. LAVI > 34 mL/m ²			Abnormal LVDD			
Depressed EF (< 50%)	E/A ≤ 0.8 + E > 50 cm/s or 0.8 < E/A < 2	E/A ≤ 0.8 + E ≤ 50 cm/s		Grade I LVDD				
		When possible assessment of 3 criteria:			2 of 3 or 3 of 3 Negative			
		1. Average E/e' > 14	2. TR velocity > 2.8 m/s		3. LAVI > 34 mL/m ²	When only 2 criteria are available	2 negative 1 positive and 1 negative 1 negative	Indeterminate LVDD
					2 of 3 or 3 of 3 Positive	Grade II LVDD		
		E/A ≥ 2		Grade III LVDD				
LVDD ₁₉₉₈	EF ≥ 45%	IVRT _{<30y} > 92 ms, IVRT _{30-50y} > 100 ms, IVRT _{>50y} > 105 ms and/or E/A _{<50y} < 1.0 and DT _{<50y} > 220 ms, E/A _{>50y} < 0.5 and DT _{>50y} > 280 ms						

EF – ejection fraction; E – peak early diastolic velocity; e' – early diastolic mitral annular tissue velocity; TR – tricuspid regurgitation; LAVI – left atrial volume index; A – peak late diastolic velocity; IVRT – isovolumetric relaxation time; DT – deceleration time

on 31 March 2016 (approval number: R-I-002/108/2016). All participants provided written informed consent.

Depending on the normality of the distribution, descriptive statistics for quantitative variables were presented as mean ± standard deviation or median [with interquartile range (IQR) 1st quartile–3rd quartile], while as counts and frequencies for qualitative variables. Comparisons of variables between subgroups were conducted using the Kruskal-Wallis or Fisher's tests with a Tukey's Honest Significant Difference test as a *post-hoc* test. Associations between LVDD₁₉₉₈, LVDD₂₀₁₆ and other clinical and biochemical variables were analysed using the unadjusted and multiple logistic regression models. Logistic regression models were presented using odds ratio and 95% confidence intervals. Statistical hypotheses were verified at the 0.05 significance level. The IBM SPSS Statistics 26.0 statistical software (Armonk, USA) was used for all calculations.

Results

Table 1 provides a comparison of the characteristics of groups with LVDD₁₉₉₈, LVDD₂₀₁₆ and without LVDD. The individuals with LVDD₂₀₁₆ were older, most frequently reported dyspnoea (p = 0.008) and fatigue during exercise (p < 0.001). The group with LVDD₂₀₁₆ differed significantly

from the group without LVDD in terms of BMI (p = 0.001), neck (p < 0.001), waist (p < 0.001) and hips (p = 0.002) circumference. Also, the differences between these groups were observed in the measurements of pressures: systolic blood pressure (BPs) (p = 0.004), diastolic blood pressure (BPd) (p = 0.001), systolic central pressure (CPs) (p = 0.002) and PWV_{ba} (p = 0.007). In laboratory tests, the highest concentration of fasting and 120 minutes glucose in oral glucose tolerance test (OGTT) (p = 0.013, p = 0.016, respectively), HbA1c (hemoglobin A1c) (p = 0.001), hs-TnT (p = 0.010) were in the LVDD₂₀₁₆ group. LVDD₁₉₉₈ population was similar to the group without LVDD.

In Model 1, multivariable logistic regression analysis (Table 2), LVDD₂₀₁₆ was associated with higher BPs, BPd and CPs. Moreover, among the laboratory variables, hs-TnT, cortisol and carbohydrate metabolism indicators (fasting glucose, HbA1c) were significantly associated with LVDD₂₀₁₆. In Model 3, a significant relationship between LVDD₂₀₁₆ and BPd, hs-CRP, hs-TnT and cortisol was confirmed. An analogous comparison of factors associated with the occurrence of LVDD according to the 1998 guidelines is reported in the Supplementary Materials (Table S2). In the following regression models, LVDD₁₉₉₈ was found to be related only to the CP (Model 3) among the presented variables.

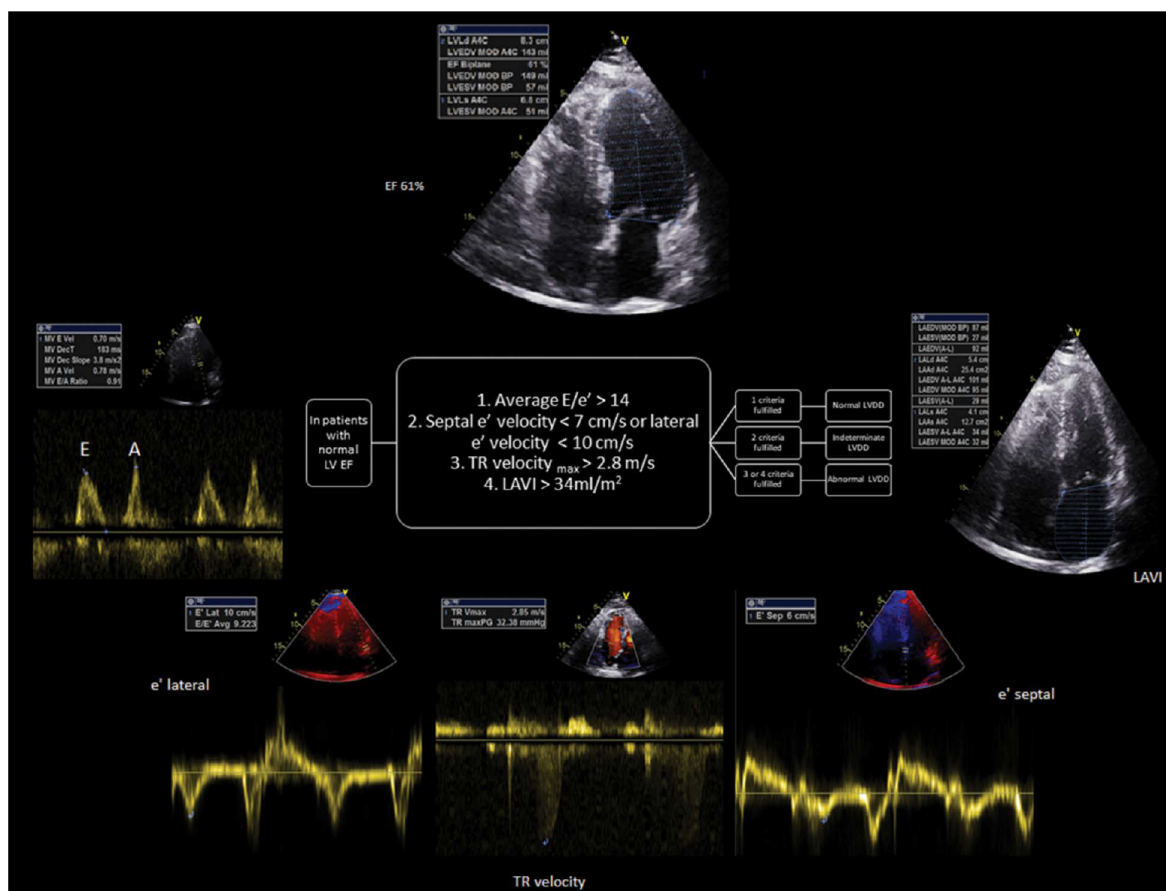


Figure 1. Transthoracic echocardiography images in a patient with the left ventricular diastolic dysfunction concerning European Association of Cardiovascular Imaging/American Society of Echocardiography (EACVI/ASE) 2016 recommendations

In logistic regression analysis with stepwise elimination of variables, the strongest independent factors associated with LVDD₂₀₁₆ were BMI, hs-CRP, hs-TnT, LVEF and circumference of neck and waist (Table 3).

Discussion

These results indicate the importance of guidelines and the search for new markers influencing the phenomenon of LVDD. The present study provides evidence that BPd and hs-TnT parameters are related to LVDD₂₀₁₆ regardless of age, gender, ejection fraction, and BMI. Another important result of the present analysis is the association between LVDD₂₀₁₆ and anthropometric variables and steroid hormone (cortisol) even after considering several covariates. Inflammation marker (hs-CRP) independent of obesity was associated with LVDD₂₀₁₆ as opposed to metabolic markers. Also, the differences in variables influencing diastolic disorders are presented depending on the guidelines used.

In this population, it was found that the prevalence of LVDD assessed by the 2016 method amounts to 5.4%. In

other cohorts, including patients or parts of the general population, the incidence of LVDD varied widely, ranging from 28% to 39.1%, depending on the characteristics of the studied cohort as well as the LVDD definition [4, 5, 11–13]. This emphasizes the effect that different diagnostic algorithms and definitions may have for an appropriate description of LVDD in a particular population. According to Almeida et al. [14], in the general population without cardiovascular diseases, with a mean age of 62 ± 10.5 years, the incidence of LVDD and indeterminate diastolic dysfunction was assessed according to the latest recommendations was 16.6%. The author points out that the application of the new guidelines reduces the incidence and categorization of the degree of LVDD. This result contrasts with ours; however, given that the abovementioned study excluded participants younger than 45, it can be explained by older age. A similar conclusion to Almeida et al. [14] was reached by Prasad et al. [15]; who suggested that the lower prevalence of LVDD in large community-based cohorts is the result of the improved specificity of these guidelines. However, the authors emphasized that the results from the prognostic validation of algorithms

Table 1. Characteristics of the study population according to the presence of the left ventricular diastolic dysfunction

Variables		Subjects without any LVDD (90.1%) n = 584	Subjects with LVDD ₁₉₉₈ (4.5%) n = 29	Subjects with LVDD ₂₀₁₆ (5.4%) n = 35	p values
General information	Age, years	46.59 ± 14.71 ^b	45.28 ± 15.25 ^c	57.57 ± 12.72 ^{b,c}	< 0.001
	Gender, male	246 (42.1) ^a	20 (69) ^a	17 (48.6)	0.015
	Exercise dyspnoea	38 (6.5) ^b	4 (13.8)	7 (20) ^b	0.008
	Exercise fatigue	86 (14.7) ^b	6 (20.7)	16 (45.7) ^b	< 0.001
	High CV risk class	70 (12.0) ^b	2 (6.9) ^c	9 (25.7) ^{b,c}	0.050
	Very high CV risk class	54 (9.2) ^{a,b}	6 (20.7) ^a	10 (28.6) ^b	0.001
	Current smoking	111 (19.0)	8 (27.6)	7 (20.0)	0.752
	Hypertension	213 (36.5) ^b	13 (44.8) ^c	23 (65.7) ^{b,c}	0.003
	Hypotensive medication	132 (22.6) ^b	8 (27.6)	14 (40.0) ^b	0.059
	History of diabetes mellitus	26 (4.5) ^b	3 (10.3)	4 (11.4) ^b	0.051
Blood pressure information	BPs, mm Hg	122.00 (110.50–134.63) ^b	127.00 (116.25–137.25)	133.50 (120.00–144.00) ^b	0.004
	BPd, mmHg	80.50 (74.00–87.50) ^b	85.00 (74.75–90.75)	86.00 (80.50–96.50) ^b	0.001
	CPs, mmHg	110.00 (100.00–121.00) ^b	104.00 (95.50–120.50) ^c	119.50 (106.00–143.25) ^{b,c}	0.002
	CPd, mmHg	71.00 (65.00–79.00)	68.00 (59.50–79.50)	74.00 (70.00–82.00)	0.065
	PWV _{ba} , m/s	10.30 (9.00–11.70) ^b	9.70 (8.55–11.50) ^c	11.40 (9.93–13.45) ^{b,c}	0.007
Laboratory tests	Creatinine, mg/dL	0.76 (0.67–0.86)	0.82 (0.78–0.93)	0.76 (0.66–0.89)	0.025
	hsCRP, mg/L	0.64 (0.30–1.47) ^b	0.53 (0.35–1.28)	1.10 (0.42–3.19) ^b	0.069
	NT-proBNP, pg/mL	49.44 (26.00–91.15)	36.09 (18.58–66.74)	68.77 (43.13–135.45)	0.022
	hs-TnT, pg/mL	5.91 (4.58–7.96) ^b	6.94 (5.56–9.29) ^c	8.53 (5.14–10.74) ^{b,c}	0.01
	Fasting glucose, mg/dL	99.00 (93.00–106.25) ^b	98.50 (90.25–105.5) ^c	105.00 (97.00–121.00) ^{b,c}	0.013
	120 min glucose, mg/dL	119.00 (100.00–139.00) ^b	113.00 (94.00–128.00) ^c	138.00 (109.00–167.00) ^{b,c}	0.016
	HbA1c, %	5.40 (5.10–5.70) ^b	5.40 (5.13–5.90) ^c	5.70 (5.30–6.00) ^{b,c}	0.001
	Cortisol, µg/dL	12.92 (9.95–16.26)	12.52 (10.68–14.20)	15.17 (12.54–20.10)	0.085
	IL-6, pg/mL	2.48 (1.92–3.57)	2.29 (1.84–3.46)	3.93 (2.73–6.77)	0.015

→

Table 1. Characteristics of the study population according to the presence of the left ventricular diastolic dysfunction

Variables		Subjects without any LVDD (90.1%) n = 584	Subjects with LVDD ₁₉₉₈ (4.5%) n = 29	Subjects with LVDD ₂₀₁₆ (5.4%) n = 35	p values
Body composition analysis	BMI, kg/m ²	25.77 (22.95–29.44) ^b	27.02 (24.84–30.76)	29.49 (25.49–32.88) ^b	0.001
	WHR	0.87 (0.80–0.94)	0.89 (0.83–0.95)	0.93 (0.84–0.99)	0.029
	FMI, kg/m ²	8.64 (6.68–10.75) ^b	7.74 (6.30–10.68)	10.65 (7.84–13.78) ^b	0.018
	LMI, kg/m ²	16.44 (14.88–18.26) ^{a,b}	17.87 (16.29–19.17) ^a	17.85 (16.28–19.42) ^b	0.001
	Neck, cm	36.00 (32.50–39.00) ^b	38.00 (34.50–40.25)	38.00 (35.88–41.25) ^b	< 0.001
	Waist, cm	86.21 ± 13.44 ^b	90.40 ± 11.76	95.43 ± 13.89 ^b	< 0.001
	Hips, cm	98.00 (92.50–104.50) ^b	99.00 (93.50–107.25)	104.00 (97.00–109.63) ^b	0.002
Echocardiography	LV ejection fraction, %	59.49 (56.28–62.46) ^b	59.65 (56.17–62.37) ^c	53.76 (49.33–58) ^{b,c}	< 0.001
	LVMI, g/m ²	71.26 (59.95–83.28) ^b	77.77 (65.74–91.04)	82.34 (70.61–97.27) ^b	0.001
	LAVI, mL/m ²	20.67 (17.28–25.38) ^b	22.68 (19.50–25.26) ^c	26.51 (19.08–36.65) ^{b,c}	0.001
	E/A	1.44 (1.13–1.83) ^b	1.38 (0.97–2.11) ^c	1.21 (0.87–1.50) ^{b,c}	0.01
	TR velocity _{max} , m/s	1.88 (1.21–2.20)	1.76 (1.61–2.00)	1.37 (0.85–2.07)	0.132
	e' sep, cm/s	9.49 (7.69–11.34) ^b	7.82 (6.72–10.27)	6.74 (5.89–8.44) ^b	< 0.001
	e' lat, cm/s	11.52 (9.31–14.53) ^b	11.29 (8.4–13.86) ^c	7.64 (6.28–9.76) ^{b,c}	< 0.001
	E/e'	6.64 (5.53–8.17) ^b	6.85 (5.83–8.07) ^c	9.32 (7.00–11.26) ^{b,c}	< 0.001

Data presented as mean ± standard deviation or median (Q1–Q3) or n (%). ^abetween subjects without any left ventricular diastolic dysfunction (LVDD) and subjects with LVDD₁₉₉₈; ^bbetween subjects without any LVDD and subjects with LVDD₂₀₁₆; ^cbetween subjects with LVDD₁₉₉₈ and subjects with LVDD₂₀₁₆ represent significant differences at p < 0.05; comparisons variables between subgroups – the same letters in each row; A – peak velocity flow in late diastole caused by atrial contraction; BMI – body mass index; BpD – diastolic blood pressure; BPs – systolic blood pressure; CPd – diastolic central pressure; CPs – systolic central pressure; E – peak velocity flow in early diastole caused by atrial contraction; e' – early diastolic mitral annular tissue velocity; FMI – fat mass index; HbA1c – hemoglobin A1c; HDL – high-density lipoprotein; hs-CRP – C-reactive protein; hs-TnT – high-sensitivity troponin T; IL-6 – interleukin 6; lat – lateral; LAVI – left atrial volume index; LDL – low-density lipoprotein; LMI – lean mass index; LV – left ventricle; LVMI – left ventricular mass index; NT-proBNP – N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; PWV_{ca} – brachial-ankle pulse wave velocity; sep – septal; TG – triglycerides; TR – tricuspid regurgitation; WHR – waist-to-hip ratio

2016 showed benefits for predicting clinical outcomes and improved consensus between observers across a broad range of observer experiences. In addition, the authors of the Euro-Filling study [16], comparing the 2009 and 2016 recommendations and relating them to invasive measurements of LV end-diastolic pressure, noted that the 2016 algorithm estimates left ventricular filling pressure better, yielding fewer false positives and more true positives.

The associations between LVDD and BMI or fat tissue distribution have been previously examined in population studies [5, 11]. Lee et al. [5] reported that LVDD, defined by the E/A ratio and E' velocity, was associated with increased BMI even after adjusting for clinical factors such as age,

hypertension, diabetes, and LV hypertrophy. The present study also found this relationship, after adjusting for age, gender and ejection fraction, but only for LVDD₂₀₁₆. In addition to the BMI, frequently described variables in the LVDD-related literature are waist circumference and abdominal fat distribution [12]. The presented study showed a significant association of LVDD with the body composition parameters. To the best of the authors' knowledge, this is the first study to investigate the association of LVDD with neck and hip circumferences. This study has shown that considering age, gender and ejection fraction, an increase in anthropometric measurements significantly increased the probability of the presence of LVDD₂₀₁₆ in the general population.

Table 2. Univariable and multivariable predictors of left ventricular diastolic dysfunction assessed by the 2016 method

Variables	Unadjusted Model		Model 1: adjusted by age and sex		Model 2: Model 1 + LV ejection fraction		Model 3: Model 2 + BMI	
	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)
Age, years	< 0.001	1.054 (1.028;1.081)	-	-	-	-	-	-
Gender, male	0.455	1.298 (0.656;2.569)	-	-	-	-	-	-
LV ejection fraction, %	< 0.001	0.785 (0.722;0.853)	< 0.001	0.807 (0.740;0.879)	-	-	-	-
LVMI _{BSA} , g/m ²	< 0.001	1.034 (1.016;1.052)	0.033	1.022 (1.002;1.043)	0.049	1.022 (1.000;1.044)	0.169	1.016 (0.993;1.039)
BMI, kg/m ²	< 0.001	0.149 (0.057;0.390)	0.100	0.318 (0.081;1.245)	0.026	1.087 (1.010;1.170)	-	-
WHR*	0.526	1.280 (0.597;2.742)	0.933	1.034 (0.476;2.244)	0.517	1.193 (0.699;2.038)	0.602	0.842 (0.44;1.608)
FMI, kg/m ²	0.006	1.133 (1.036;1.238)	0.097	1.092 (0.984;1.211)	0.147	1.084 (0.972;1.210)	0.179	0.762 (0.513;1.133)
LMI, kg/m ²	0.008	1.214 (1.053;1.400)	0.027	1.245 (1.026;1.510)	0.030	1.270 (1.023;1.577)	0.272	1.240 (0.845;1.820)
Neck, cm	< 0.001	1.164 (1.074;1.260)	0.002	1.188 (1.064;1.326)	0.009	1.157 (1.036;1.291)	0.136	1.136 (0.961;1.344)
Waist, cm	< 0.001	1.048 (1.022;1.074)	0.021	1.036 (1.005;1.067)	0.037	1.033 (1.002;1.064)	0.801	1.010 (0.937;1.088)
Hips, cm	0.001	1.057 (1.023;1.093)	0.010	1.047 (1.011;1.085)	0.021	1.045 (1.007;1.085)	0.388	1.034 (0.959;1.114)
BPs, mm Hg	< 0.001	1.037 (1.018;1.056)	0.019	1.026 (1.004;1.047)	0.064	1.021 (0.999;1.044)	0.128	1.018 (0.995;1.041)
BPd, mm Hg	< 0.001	1.065 (1.031;1.099)	< 0.001	1.064 (1.027;1.102)	0.003	1.056 (1.019;1.094)	0.010	1.049 (1.011;1.088)
CPs, mm Hg	< 0.001	1.041 (1.020;1.062)	0.020	1.028 (1.004;1.052)	0.046	1.025 (1.000;1.050)	0.068	1.023 (0.998;1.048)
CPd, mm Hg	0.025	1.042 (1.005;1.080)	0.177	1.028 (0.988;1.069)	0.268	1.024 (0.982;1.068)	0.441	1.017 (0.974;1.063)
PWV _{ba} , m/s	0.001	1.292 (1.116;1.496)	0.216	1.126 (0.933;1.358)	0.914	1.011 (0.830;1.232)	0.747	1.034 (0.844;1.266)
hsCRP, mg/L	0.057	1.058 (0.998;1.120)	0.125	1.045 (0.988;1.106)	0.034	1.065 (1.005;1.129)	0.039	1.065 (1.003;1.130)
NT-proBNP, pg/mL	0.224	1.002 (0.999;1.005)	0.619	0.999 (0.995;1.003)	0.423	0.998 (0.994;1.002)	0.511	0.999 (0.995;1.003)
hs-TnT, pg/mL	0.001	1.084 (1.032;1.138)	0.015	1.063 (1.012;1.117)	0.032	1.069 (1.006;1.136)	0.044	1.064 (1.002;1.130)
Fasting glucose, mg/dL	< 0.001	1.020 (1.010;1.031)	0.002	1.015 (1.006;1.025)	0.012	1.014 (1.003;1.025)	0.052	1.012 (1.000;1.023)
120 min glucose, mg/dL	0.003	1.012 (1.004;1.020)	0.256	1.005 (0.996;1.014)	0.151	1.007 (0.997;1.017)	0.243	1.006 (0.996;1.016)
HbA1c, %	< 0.001	1.970 (1.385;2.802)	0.032	1.542 (1.039;2.288)	0.079	1.428 (0.960;2.125)	0.195	1.320 (0.867;2.008)
Cortisol, µg/dL	0.038	1.066 (1.004;1.133)	0.021	1.083 (1.012;1.160)	0.042	1.078 (1.003;1.158)	0.010	1.096 (1.022;1.176)
IL-6, pg/mL	0.596	1.011 (0.970;1.054)	0.635	1.010 (0.968;1.054)	0.413	1.018 (0.975;1.064)	0.492	1.016 (0.971;1.063)

*Per 0.1 units; BMI – body mass index; BPD – diastolic blood pressure; BPs – systolic blood pressure; CI – confidence interval; CPd – diastolic central pressure; CPs – systolic central pressure; FMI – fat mass index; HbA1c – hemoglobin A1c; hs-CRP – C-reactive protein; hs-TnT – high-sensitivity troponin T; IL-6 – interleukin 6; LMI – lean mass index; LV – left ventricle; LVMI – left ventricular mass index; NT-proBNP – N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; OR – odds ratio; PWV_{ba} – brachial-ankle pulse wave velocity; WHR – waist-to-hip ratio

Table S2. Univariable and multivariable predictors of left ventricular diastolic dysfunction assessed by 1998 method

Variables	Unadjusted model		Model 1: adjusted by age and sex		Model 2: Model 1 + LV ejection fraction		Model 3: Model 2 + BMI	
	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)
Age, years	0.640	0.994 (0.969;1.020)	-	-	-	-	-	-
Gender, male	0.006	3.053 (1.367;6.820)	-	-	-	-	-	-
LV ejection fraction, %	0.991	1.000 (0.924;1.083)	0.832	1.009 (0.932;1.092)	-	-	-	-
LVM _{BSA} , g/m ²	0.110	1.016 (0.996;1.036)	0.452	1.009 (0.986;1.033)	0.453	1.009 (0.986;1.033)	0.562	1.007 (0.983;1.032)
BMI, kg/m ²	0.349	0.690 (0.317;1.501)	0.258	0.473 (0.129;1.729)	0.443	1.033 (0.950;1.123)	-	-
WHR*	0.872	1.075 (0.445;2.596)	0.913	1.053 (0.420;2.640)	0.356	0.756 (0.417;1.37)	0.147	0.599 (0.300;1.197)
FMI, kg/m ²	0.827	0.988 (0.885;1.102)	0.594	1.033 (0.916;1.165)	0.578	1.035 (0.917;1.168)	0.646	0.922 (0.650;1.306)
LMI, kg/m ²	0.010	1.226 (1.050;1.431)	0.326	1.112 (0.900;1.374)	0.322	1.113 (0.901;1.376)	0.527	1.117 (0.793;1.573)
Neck, cm	0.050	1.090 (1.000;1.188)	0.947	1.004 (0.888;1.136)	0.933	1.005 (0.888;1.138)	0.546	0.949 (0.800;1.125)
Waist, cm	0.102	1.023 (0.996;1.051)	0.707	1.007 (0.973;1.042)	0.694	1.007 (0.973;1.042)	0.501	0.973 (0.900;1.053)
Hips, cm	0.232	1.023 (0.986;1.061)	0.195	1.027 (0.987;1.069)	0.190	1.027 (0.987;1.069)	0.231	1.047 (0.971;1.129)
BPs, mm Hg	0.243	1.013 (0.991;1.035)	0.987	1.000 (0.974;1.027)	1.000	1.000 (0.974;1.027)	0.832	0.997 (0.970;1.025)
BPd, mm Hg	0.148	1.027 (0.991;1.065)	0.408	1.016 (0.979;1.054)	0.399	1.016 (0.979;1.054)	0.515	1.013 (0.975;1.053)
CPs, mm Hg	0.121	0.975 (0.945;1.007)	0.091	0.967 (0.929;1.005)	0.090	0.966 (0.929;1.005)	0.049	0.961 (0.923;1.000)
CPd, mm Hg	0.275	0.976 (0.934;1.020)	0.093	0.958 (0.911;1.007)	0.090	0.958 (0.911;1.007)	0.042	0.949 (0.902;0.998)
PWV _{ba} , m/s	0.227	0.866 (0.686;1.093)	0.149	0.806 (0.601;1.081)	0.138	0.799 (0.594;1.075)	0.165	0.810 (0.602;1.091)
hsCRP, mg/L	0.391	0.872 (0.637;1.193)	0.484	0.897 (0.661;1.217)	0.477	0.896 (0.661;1.214)	0.383	0.854 (0.600;1.217)
NT-proBNP, pg/mL	0.199	0.995 (0.987;1.003)	0.444	0.997 (0.989;1.005)	0.445	0.997 (0.989;1.005)	0.464	0.997 (0.989;1.005)
hs-TnT, pg/mL	0.562	1.029 (0.934;1.134)	0.972	0.998 (0.893;1.116)	0.912	0.994 (0.888;1.112)	0.877	0.991 (0.883;1.112)
Fasting glucose, mg/dL	0.248	0.979 (0.945;1.015)	0.082	0.962 (0.920;1.005)	0.085	0.962 (0.920;1.005)	0.052	0.955 (0.911;1.000)
120 min glucose, mg/dL	0.080	0.987 (0.974;1.002)	0.102	0.988 (0.974;1.002)	0.103	0.988 (0.974;1.002)	0.103	0.988 (0.974;1.002)
HbA1c, %	0.648	1.136 (0.657;1.967)	0.578	1.180 (0.659;2.115)	0.566	1.187 (0.661;2.133)	0.651	1.150 (0.627;2.110)
HOMA-IR	0.761	1.024 (0.877;1.196)	0.907	0.990 (0.842;1.165)	0.920	0.992 (0.843;1.166)	0.622	0.949 (0.772;1.167)
Cortisol, µg/dL	0.434	0.968 (0.892;1.050)	0.314	0.954 (0.871;1.045)	0.314	0.954 (0.871;1.045)	0.338	0.955 (0.870;1.049)
IL-6, pg/mL	0.652	0.973 (0.866;1.095)	0.729	0.979 (0.866;1.106)	0.714	0.977 (0.864;1.105)	0.706	0.976 (0.861;1.107)

*Per 0.1 units; BMI – body mass index; BPD – diastolic blood pressure; BPs – systolic blood pressure; CI – confidence interval; CPd – diastolic central pressure; CPs – systolic central pressure; FMI – fat mass index; HbA1c – hemoglobin A1c; HOMA-IR – homeostasis model assessment of insulin resistance; hsCRP – C-reactive protein; hs-TnT – high-sensitivity troponin T; IL-6 – interleukin 6; LMI – lean mass index; LV – left ventricle; LVM_{BSA} – left ventricular mass index; NT-proBNP – N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; OR – odds ratio; PWV_{ba} – brachial-ankle pulse wave velocity; WHR – waist-to-hip ratio

Table 3. Results of stepwise backward logistic regression analysis of factors associated with the presence of left ventricular diastolic dysfunction defined by the 2016 method

Variables	Initial model		Final model	
	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)
BMI, kg/m ²	0.052	1.363 (0.998;1.863)	0.003	1.403 (1.125 ± 1.749)
hs-CRP, mg/L	0.071	1.119 (0.990;1.265)	0.016	1.147 (1.026 ± 1.282)
hs-TnT, pg/mL	0.050	1.082 (1.000;1.172)	0.006	1.111 (1.031 ± 1.197)
LV ejection fraction, %	0.051	0.895 (0.801;1.000)	0.035	0.891 (0.801 ± 0.992)
Neck, cm	0.037	1.352 (1.018;1.796)	0.024	1.309 (1.036 ± 1.655)
Waist, cm	0.027	0.855 (0.744;0.982)	0.014	0.864 (0.768 ± 0.971)
BPd, mm Hg	0.046	1.061 (1.001;1.124)	0.089	1.046 (0.993 ± 1.102)
Age, years	0.272	1.027 (0.979;1.077)		
Fasting glucose, mg/dL	0.269	1.010 (0.992;1.029)		
Cortisol, µg/dL	0.243	1.064 (0.959;1.180)		
Gender, male	0.754	0.717 (0.089;5.741)		
Hips, cm	0.906	1.006 (0.905;1.119)		

R² Nagelkerke = 0.320; R² Cox-Snell = 0.111; BMI – body mass index; BPd – diastolic blood pressure; CI – confidence interval; hs-CRP – high-sensitivity C-reactive protein; hs-TnT – high-sensitivity troponin T; OR – odds ratio

The relationship between obesity and metabolic disorders is widely known; it is related to the fact that adipose tissue not only participates in energy storage but also acts as an endocrine organ that secretes bioactive substances. Ayalon et al. [17] found that metabolic syndrome was associated with LV diastolic dysfunction in a sample of individuals without existing cardiovascular disease. This association was independent of age, blood pressure, LV mass and BMI suggesting that obesity alone does not explain the association between metabolic syndrome and LVDD [17]. The present study showed that after considering the BMI, variables associated with metabolic disorders such as fasting and 120 min glucose, HbA1c were not significantly associated with LVDD. Obesity turned out to be a stronger predictor than fasting glucose.

Proinflammatory cytokines (such as hs-CRP, IL-6) contribute to the progression of HF through unfavourable effects on the vascular endothelium and at the myocyte level, they induce hypertrophy or enhance apoptosis [18]. Among the inflammatory markers that were included in the present study, only hs-CRP appeared to be strongly associated with

LVDD₂₀₁₆ in multivariable analysis. These results also suggest that the presence of inflammation is independent of obesity in people with diastolic disorders. No connection between inflammatory markers and LVDD₁₉₉₈ was registered. Masiha et al. [6] showed that in the elderly population, CRP, and not IL-6, was associated with the LVDD parameter – E/A, the association was maintained after adjusting for hypertension and obesity.

Recently, hs-TnT has been introduced as a non-invasive marker for subclinical myocardial strain or injury. Ravassa et al. [19] revealed that the prevalence of LA enlargement, left ventricular hypertrophy (LVH) and LVDD increased with hs-TnT and NT-proBNP concentrations. Other researchers also confirmed the association of LVH with hs-TnT [20]. The present research is in line with the above studies, proving that elevated troponin level is associated with LVDD₂₀₁₆, which could indicate a worse prognosis for this population. Contrary to other reports [4, 19] this study did not show a relationship between LVDD and NT-proBNP. Differences may be due to different group characteristics or a different LVDD definition. Another population-based study in which

participants underwent routine follow-up and which pre-excluded any echocardiography-detected valvular heart disease was excluded, also found no link between preclinical diastolic dysfunction and NT-proBNP [21].

Finally, cortisol is a steroid hormone, and its release is increased in response to stress and low blood-glucose concentration, but it can also have a direct relevant influence on cardiac function [22]. Sbardella et al. [23] revealed that in apparently asymptomatic patients, mild autonomous cortisol secretion can sustain early cardiac and vascular remodelling, independently of other risk factors. This study confirmed a significant relationship between LVDD and cortisol even after adjusting for age, sex, LVEF and BMI. On the other hand, it is known that patients with abdominal obesity have elevated cortisol levels [24]. The consequences will most likely be more expressed in visceral than subcutaneous adipose tissues because of higher cellularity, innervation and blood flow [25]. This may explain why in stepwise multivariate regression analysis, which included markers of android type fat distribution it was not possible to find a significant association between LVDD and cortisol levels. Based on this study it is hypothesized that LVDD's relation to android type obesity may be due to increased cortisol concentration.

Overall, LVDD assessment remains to be a challenge, although the latest guidelines seek to simplify its implementation in daily practice. Further work on improving and updating the 2016 algorithm and validating echocardiographic parameters against left heart cardiac catheterization in large populations like Euro-Filling [16], will allow for better detectability and a deeper understanding of the phenomenon of diastolic disorders, trying to prevent the development of HF.

This study has several limitations. First, the prevalence of diastolic dysfunction is low. Therefore, LVDD indeterminate was combined with abnormal and analysed as one group. Another, follow up has not been conducted yet, so there is no information on how diastolic dysfunction will develop further in these participants. Lastly, this study includes a subset of the population, a group of potentially healthy individuals. A large group of people who were very likely to have LVDD was excluded.

Conclusions

Assessment of obesity using simple, cheap and generally available methods, such as BMI, neck circumference or waist circumference, as well as the determination of hs-TnT and hs-CRP can be used to detect people at a greater risk of LVDD in the general population. In a larger population, it would be advisable to estimate the cut-off points of these parameters for the assessment of the risk of LVDD.

Acknowledgements

This research was funded by the Municipal Office in Białystok, grant number W/UB/DSP/1640/UMBIAŁYSTOK/2017. The authors thank Natalia Zajaczkowska for language corrections.

Conflict of interest

None declared

Funding

None.

Streszczenie

Wstęp: Dysfunkcję rozkurczową lewej komory (LVDD) opisuje się jako upośledzoną relaksację lewej komory (LV) i zmniejszoną podatność komory. W literaturze dostępne są mylące dane na temat częstości występowania LVDD ze względu na różne definicje. Celem pracy była ocena częstości występowania LVDD w populacji bez ciężkiej choroby układu sercowo-naczyniowego (CVD), a także identyfikacja czynników z nią związanych.

Materiał i metody: Łącznie włączono 648 osób bez ciężkiej CVD. Dysfunkcję rozkurczową lewej komory oceniono przy użyciu ostatnich wytycznych z 2016 roku (LVDD₂₀₁₆) oraz poprzednich zaleceń z 1998 roku (LVDD₁₉₉₈).

Wyniki: Łącznie 35 uczestników (5,4%) spełniło kryteria LVDD₂₀₁₆, a 29 osób (4,5%) spełniło tylko kryteria LVDD₁₉₉₈. Najsilniejszymi czynnikami niezależnie związanymi z LVDD₂₀₁₆ były wskaźnik masy ciała (BMI), białko C-reaktywne oznaczane metodą wysokoczułą, troponina T oznaczona metodą wysokoczułą, frakcja wyrzutowa oraz obwód szyi i talii. Obecność LVDD₂₀₁₆ wykazuje istotny związek z parametrami antropometrycznymi (BMI, obwodem szyi i talii), funkcją i przeciążeniem LV oraz parametrem zapalnym.

Wnioski: W populacji bez jawnej CVD częstość LVDD, zgodnie z najnowszymi wytycznymi z 2016 roku, wynosi 5,4%. Wiązało się to z objawami zapalnymi, uszkodzeniami serca i parametrami antropometrycznymi.

Słowa kluczowe: dysfunkcja rozkurczowa lewej komory, echokardiografia, badanie populacyjne, czynniki ryzyka

Folia Cardiologica 2022; 17, 2: XX-XX

8. Streszczenie

Skuteczność pracy całego układu krążenia zależy od efektywnej relaksacji lewej komory (LV) podczas okresu rozkurczu. Rozwój dysfunkcji rozkurczowej LV (LVDD) jest procesem długotrwałym, zmiany zachodzące podczas relaksacji komór i włóknienie miokardium prowadzą do podwyższonego ciśnienia napełniania LV i w konsekwencji pojawienia się objawów w postaci pogarszającej się tolerancji wysiłku, a następnie do klinicznych objawów niewydolności serca (HF, *heart failure*).

Z uwagi na fakt, iż LVDD coraz częściej uważana jest za niezależny predyktor zdarzeń sercowo-naczyniowych, intensywnie poszukuje się czynników ją warunkujących. Częstość tego zjawiska jest bardzo zróżnicowana i waha się 9% do 39,1%, w zależności od badanej populacji oraz używanej definicji. Badacze stosują różnorodne definicje LVDD, począwszy od zastosowania pojedynczych parametrów echokardiograficznych, przez wytyczne z 1998r., 2009r., 2016r., na definicjach własnych, stworzonych na potrzeby publikacji skończywszy. Do klasycznych czynników ryzyka dysfunkcji rozkurczowej należą wiek, otyłość, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze i przerost LV. Mogą być one różne w zależności od charakterystyki badanej populacji.

Populacja z przewlekłym zespołem wieńcowym (PZW), jak i populacja ogólna – osoby bez ciężkiej choroby układu krążenia, zostały poddane badaniu echokardiograficznemu celem oceny częstości występowania LVDD oraz szeregowi badań klinicznych i laboratoryjnych.

Częstość LVDD w grupie z PZW wyniosła 38,5%. Osoby z LVDD miały wyższy wskaźnik WHR ($p=0,046$) i PWV ($p=0,003$). W grupie tej zaobserwowano wyższe stężenie NT-proBNP ($p<0,001$) oraz hs-TnT ($p=0,018$) w badaniu laboratoryjnym oraz odnotowano gorsze parametry echokardiograficzne - niższą LVEF i większą LVMI. W analizie regresji logistycznej wyższy stosunek androidalnej do gynoidalnej tkanki tłuszczowej pozostawał dodatnio związany z LVDD ($p=0,03$) po skorygowaniu modelu o wiek, płeć, NT-proBNP i hs-TnT. W analizie regresji logistycznej z krokową eliminacją zmiennych najsilniejszymi czynnikami związanymi z LVDD były zarówno parametry składu ciała jak WHR ($p=0,038$), czy siła uścisku dłoni ($p=0,024$), jak i PWV ($p=0,019$).

W populacji ogólnej – bez ciężkiej choroby układu krążenia, częstość LVDD₂₀₁₆ wynosiła 5,4%. Grupa ta charakteryzowała się najwyższym wskaźnikiem BMI ($p=0,001$), większymi obwodami szyi ($p<0,001$), talii ($p<0,001$) i bioder ($p=0,002$), w stosunku do pozostałych grup. Grupy bez LVDD, z LVDD₁₉₉₈ i LVDD₂₀₁₆ różniły się istotnie parametrami hs-TnT ($p=0,01$), NT-proBNP ($p=0,022$). Przeprowadzona analiza

regresji logistycznej wykazała, po uwzględnieniu wieku, płci, LVEF i BMI, dodatnią zależność między LVDD₂₀₁₆ a rozkurczowym BP (p=0,010), hs-CRP (p=0,039), hs-TnT (p=0,044) i kortyzolem (p=0,010). Analiza regresji logistycznej z krokową eliminacją zmiennych dowiodła, że niezależnymi czynnikami związanymi z LVDD₂₀₁₆ były: BMI (p=0,003), hs-CRP (p=0,016), hs-TnT (p=0,006), LVEF (p=0,035) oraz obwód szyi (p=0,024) i talii (p=0,014).

Częstość występowania LVDD w populacji z PZW wynosi 38,5%. W tej grupie, prędkość fali tętna jest dodatkowo związana z LVDD. Otyłość brzuszna ściślej wiąże się z LVDD niż otyłość definiowana przez BMI. Ponadto wśród osób z PZW niższa siła mięśniowa i mniejsza gęstość kości wiążą się z obecnością LVDD, co sugeruje potencjalną rolę aktywności fizycznej jako czynnika ochronnego przed dysfunkcją rozkurczową.

Częstość występowania LVDD w populacji ogólnej wynosi 5,4%. Wskaźniki otyłości, zarówno definiowanej przez BMI, brzusznej (obwód talii) jak i obwód szyi mogą być wykorzystywane do wykrywania osób zwiększonego ryzyka LVDD w tej grupie. Wyższe stężenia hs-TnT są związane z obecnością LVDD, co może wskazywać na gorsze rokowanie. W populacji ogólnej marker stanu zapalnego (hs-CRP), niezależnie od otyłości, jest związany z LVDD.

9. Summary

The efficiency of the entire cardiovascular system depends on effective relaxation of the left ventricle (LV) during the diastolic period. The development of LV diastolic dysfunction (LVDD) is a long-term process that leads to elevated LV filling pressures and subsequent symptoms in the form of worsening exercise tolerance and to clinical symptoms of heart failure (HF).

LVDD is increasingly recognized as an independent predictor of cardiovascular events, therefore its determinants are being intensively investigated. The prevalence of LVDD varies widely, ranging from 9% to 39.1%, depending on the population studied and definition used. Classic risk factors for diastolic dysfunction include age, obesity, diabetes mellitus, hypertension and LV hypertrophy, but may vary depending on the characteristics of the studied population.

The chronic coronary syndrome (CCS) population as well as the general population - individuals without severe cardiovascular disease, underwent echocardiography to assess the prevalence of LVDD and a number of clinical and laboratory tests.

The prevalence of LVDD in the group with CCS was 38,5%. Those with LVDD had higher WHR ($p=0.046$) and PWV ($p=0.003$). The group had higher NT-proBNP ($p<0.001$) and hs-TnT ($p=0.018$) levels on laboratory examination and had worse prognostic echocardiographic parameters. In logistic regression analysis, a higher ratio of android to gynoid adipose tissue remained positively associated with LVDD ($p=0.030$) after model adjustment for age, sex, NT-proBNP and hs-TnT. In logistic regression analysis with stepwise variable elimination, the strongest factors associated with LVDD were both body composition parameters such as WHR ($p=0.038$) or handgrip strength ($p=0.024$) and PWV ($p=0.019$).

In the general population - without severe cardiovascular disease, the LVDD₂₀₁₆ prevalence was 5,4%. This group had the highest BMI ($p=0.001$), larger neck ($p<0.001$), waist ($p<0.001$) and hip ($p=0.002$) circumferences, compared to the other groups. Groups without LVDD, with LVDD₁₉₉₈ and LVDD₂₀₁₆ were significantly different in parameters of hs-TnT ($p=0.010$), NT-proBNP ($p=0.022$). Logistic regression analysis after adjustment for age, gender, LVEF and BMI showed a positive relationship between LVDD₂₀₁₆ and diastolic BP ($p=0.010$), hs-CRP ($p=0.039$), hs-TnT ($p=0.044$) and cortisol ($p=0.010$). Logistic regression analysis with stepwise variable elimination proved that independent factors associated with LVDD₂₀₁₆ were BMI ($p=0.003$), hs-CRP ($p=0.016$),

hs-TnT (p=0.006), LVEF (p=0.035) and neck (p=0.024) and waist (p=0.014) circumference.

The prevalence of LVDD in the population with CCS is 38.5%. In this group, pulse wave velocity is positively associated with LVDD. The effect of abdominal obesity on LVDD is stronger than that of obesity defined by BMI. Furthermore, among individuals with CCS, lower muscle strength and lower bone density are associated with LVDD, suggesting a potential role for physical fitness as a protective factor against diastolic dysfunction.

The prevalence of LVDD in the general population is 5.4%. Obesity indices, both BMI, abdominal obesity (defined by waist circumference) and neck circumference can be used to detect individuals at increased risk of LVDD in this group. Increased hs-TnT levels are associated with the presence of LVDD, which may indicate a poorer prognosis. In the general population, an inflammatory marker (hs-CRP) independently of obesity is associated with LVDD.

10. Piśmiennictwo

1. Galazka, P.Z.; Shah, A.M. Left Ventricular Diastolic Function. In *Essential Echocardiography: Companion to Braunwald's Heart Disease*, Solomon, S.D., Wu, J.C., Gillam, L.D., Eds.; Elsevier: Philadelphia, 2019; Volume 15, pp. 171-179.e171.
2. Borlaug, B.A.; Kass, D.A. Mechanisms of diastolic dysfunction in heart failure. *Trends Cardiovasc Med* **2006**, *16*, 273-279, doi:10.1016/j.tcm.2006.05.003.
3. Lewarotwski, B. [Patophysiology of diastolic heart failure]. *Kardiol Pol* **2008**, *66*, 1096-1101.
4. Redfield, M.M.; Jacobsen, S.J.; Burnett, J.C.; Mahoney, D.W.; Bailey, K.R.; Rodeheffer, R.J. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* **2003**, *289*, 194-202, doi:10.1001/jama.289.2.194.
5. Nagueh, S.F.; Smiseth, O.A.; Appleton, C.P.; Byrd, B.F.; Dokainish, H.; Edvardsen, T.; Flachskampf, F.A.; Gillebert, T.C.; Klein, A.L.; Lancellotti, P.; et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* **2016**, *17*, 1321-1360, doi:10.1093/ehjci/jew082.
6. Gaasch, W.H.; Zile, M.R. Left ventricular diastolic dysfunction and diastolic heart failure. *Annu Rev Med* **2004**, *55*, 373-394, doi:10.1146/annurev.med.55.091902.104417.
7. O'Brien, J.F.; Hunter, C.L. Heart Failure. In *Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice*, Ninth Edition, 9 ed.; Walls, R.M., Hockberger, R.S., Gausche-Hill, M., Eds.; Elsevier: Philadelphia, 2018; pp. 971-986.e976.
8. Bronzwaer, J.G.; Paulus, W.J. Matrix, cytoskeleton, or myofilaments: which one to blame for diastolic left ventricular dysfunction? *Prog Cardiovasc Dis* **2005**, *47*, 276-284, doi:10.1016/j.pcad.2005.02.003.
9. Obokata, M.; Reddy, Y.N.V.; Borlaug, B.A. Diastolic Dysfunction and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Understanding Mechanisms by Using Noninvasive Methods. *JACC Cardiovasc Imaging* **2020**, *13*, 245-257, doi:10.1016/j.jcmg.2018.12.034.

10. Vasan, R.S.; Benjamin, E.J.; Levy, D. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective. *J Am Coll Cardiol* **1995**, *26*, 1565-1574, doi:10.1016/0735-1097(95)00381-9.
11. Lee, S.L.; Daimon, M.; Di Tullio, M.R.; Homma, S.; Nakao, T.; Kawata, T.; Kimura, K.; Shinozaki, T.; Hirokawa, M.; Kato, T.S.; et al. Relationship of Left Ventricular Diastolic Function to Obesity and Overweight in a Japanese Population With Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *Circ J* **2016**, *80*, 1951-1956, doi:10.1253/circj.CJ-16-0381.
12. Canepa, M.; Strait, J.B.; Abramov, D.; Milaneschi, Y.; AlGhatrif, M.; Moni, M.; Ramachandran, R.; Najjar, S.S.; Brunelli, C.; Abraham, T.P.; et al. Contribution of central adiposity to left ventricular diastolic function (from the Baltimore Longitudinal Study of Aging). *Am J Cardiol* **2012**, *109*, 1171-1178, doi:10.1016/j.amjcard.2011.11.054.
13. Cil, H.; Bulur, S.; Türker, Y.; Kaya, A.; Alemdar, R.; Karabacak, A.; Aslantaş, Y.; Ekinözü, I.; Albayrak, S.; Ozhan, H.; et al. Impact of body mass index on left ventricular diastolic dysfunction. *Echocardiography* **2012**, *29*, 647-651, doi:10.1111/j.1540-8175.2012.01688.x.
14. Ko, B.J.; Chang, Y.; Kang, J.G.; Kim, J.; Jung, H.S.; Yun, K.E.; Kim, C.W.; Shin, H.; Ryu, S. Low relative muscle mass and left ventricular diastolic dysfunction in middle-aged adults. *Int J Cardiol* **2018**, *255*, 118-123, doi:10.1016/j.ijcard.2017.07.089.
15. Venkataraman, P.; Wright, L.; Huynh, Q.; Marwick, T.H. Independence of coronary artery disease to subclinical left ventricular dysfunction. *Echocardiography* **2020**, *37*, 678-687, doi:10.1111/echo.14657.
16. Maimaituxun, G.; Yamada, H.; Fukuda, D.; Yagi, S.; Kusunose, K.; Hirata, Y.; Nishio, S.; Soeki, T.; Masuzaki, H.; Sata, M.; et al. Association of Local Epicardial Adipose Tissue Depots and Left Ventricular Diastolic Performance in Patients With Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *Circ J* **2020**, *84*, 203-216, doi:10.1253/circj.CJ-19-0793.
17. Kuznetsova, T.; Herbots, L.; López, B.; Jin, Y.; Richart, T.; Thijs, L.; González, A.; Herregods, M.C.; Fagard, R.H.; Díez, J.; et al. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in a general population. *Circ Heart Fail* **2009**, *2*, 105-112, doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.822627.

18. Russo, C.; Jin, Z.; Homma, S.; Rundek, T.; Elkind, M.S.; Sacco, R.L.; Di Tullio, M.R. Effect of obesity and overweight on left ventricular diastolic function: a community-based study in an elderly cohort. *J Am Coll Cardiol* **2011**, *57*, 1368-1374, doi:10.1016/j.jacc.2010.10.042.
19. Almeida, J.G.; Fontes-Carvalho, R.; Sampaio, F.; Ribeiro, J.; Bettencourt, P.; Flachskampf, F.A.; Leite-Moreira, A.; Azevedo, A. Impact of the 2016 ASE/EACVI recommendations on the prevalence of diastolic dysfunction in the general population. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* **2018**, *19*, 380-386, doi:10.1093/ehjci/jex252.
20. Huttin, O.; Fraser, A.G.; Coiro, S.; Bozec, E.; Selton-Suty, C.; Lamiral, Z.; Frikha, Z.; Rossignol, P.; Zannad, F.; Girerd, N. Impact of Changes in Consensus Diagnostic Recommendations on the Echocardiographic Prevalence of Diastolic Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* **2017**, *69*, 3119-3121, doi:10.1016/j.jacc.2017.04.039.
21. Prasad, S.B.; Holland, D.J.; Atherton, J.J.; Whalley, G. New Diastology Guidelines: Evolution, Validation and Impact on Clinical Practice. *Heart Lung Circ* **2019**, *28*, 1411-1420, doi:10.1016/j.hlc.2019.03.013.
22. Kossaify, A.; Nicolas, N. Impact of overweight and obesity on left ventricular diastolic function and value of tissue Doppler echocardiography. *Clin Med Insights Cardiol* **2013**, *7*, 43-50, doi:10.4137/CMC.S11156.
23. Schocken, D.D.; Benjamin, E.J.; Fonarow, G.C.; Krumholz, H.M.; Levy, D.; Mensah, G.A.; Narula, J.; Shor, E.S.; Young, J.B.; Hong, Y.; et al. Prevention of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association Councils on Epidemiology and Prevention, Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, and High Blood Pressure Research; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group. *Circulation* **2008**, *117*, 2544-2565, doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.188965.
24. Park, S.K.; Ryoo, J.H.; Oh, C.M.; Choi, J.M.; Kang, J.G.; Lee, J.H.; Chung, J.Y.; Jung, J.Y. Effect of Overweight and Obesity (Defined by Asian-Specific Cutoff Criteria) on Left Ventricular Diastolic Function and Structure in a General Korean Population. *Circ J* **2016**, *80*, 2489-2495, doi:10.1253/circj.CJ-16-0625.
25. Ammar, K.A.; Redfield, M.M.; Mahoney, D.W.; Johnson, M.; Jacobsen, S.J.; Rodeheffer, R.J. Central obesity: association with left ventricular dysfunction and

- mortality in the community. *Am Heart J* **2008**, *156*, 975-981, doi:10.1016/j.ahj.2008.06.018.
26. Park, J.; Kim, N.H.; Kim, S.H.; Kim, J.S.; Kim, Y.H.; Lim, H.E.; Kim, E.J.; Na, J.O.; Cho, G.Y.; Baik, I.; et al. Visceral adiposity and skeletal muscle mass are independently and synergistically associated with left ventricular structure and function: the Korean Genome and Epidemiology Study. *Int J Cardiol* **2014**, *176*, 951-955, doi:10.1016/j.ijcard.2014.08.108.
 27. Wang, R.T.; Liu, H.T.; Zhao, Y.L.; Li, N.; Liu, T.; Kong, X.; Yu, K.J. Bone mineral density is associated with left ventricular diastolic function in men with type 2 diabetes. *Diabetes Metab* **2016**, *42*, 256-262, doi:10.1016/j.diabet.2016.02.001.
 28. Masugata, H.; Senda, S.; Murao, K.; Inukai, M.; Hosomi, N.; Iwado, Y.; Noma, T.; Kohno, M.; Miyatake, N.; Himoto, T.; et al. Reduced Bone Mineral Density in Hypertensive Patients Is Associated with Left Ventricular Diastolic Dysfunction, Not Left Ventricular Hypertrophy. *Clinical and experimental hypertension* **2011**, *34*, 176-181, doi:10.3109/10641963.2011.577490.
 29. Ayalon, N.; Gopal, D.M.; Mooney, D.M.; Simonetti, J.S.; Grossman, J.R.; Dwivedi, A.; Donohue, C.; Perez, A.J.; Downing, J.; Gokce, N.; et al. Preclinical left ventricular diastolic dysfunction in metabolic syndrome. *Am J Cardiol* **2014**, *114*, 838-842, doi:10.1016/j.amjcard.2014.06.013.
 30. Masiha, S.; Sundström, J.; Lind, L. Inflammatory markers are associated with left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in a population-based sample of elderly men and women. *J Hum Hypertens* **2013**, *27*, 13-17, doi:10.1038/jhh.2011.113.
 31. Bayram, N.A.; Ersoy, R.; Aydin, C.; Gul, K.; Keles, T.; Topaloglu, O.; Durmaz, T.; Bozkurt, E.; Cakir, B. Assessment of left ventricular functions by tissue Doppler echocardiography in patients with Cushing's disease. *J Endocrinol Invest* **2009**, *32*, 248-252, doi:10.1007/BF03346461.
 32. Muiesan, M.L.; Lupia, M.; Salvetti, M.; Grigoletto, C.; Sonino, N.; Boscaro, M.; Rosei, E.A.; Mantero, F.; Fallo, F. Left ventricular structural and functional characteristics in Cushing's syndrome. *J Am Coll Cardiol* **2003**, *41*, 2275-2279, doi:10.1016/s0735-1097(03)00493-5.
 33. Kloch, M.; Stolarz-Skrzypek, K.; Olszanecka, A.; Wojciechowska, W.; Bednarski, A.; Stefaniak, J.; Czarnecka, D. Inflammatory markers and left ventricular diastolic

- dysfunction in a family-based population study. *Kardiol Pol* **2019**, *77*, 33-39, doi:10.5603/KP.a2018.0214.
34. Mocan, M.; Anton, F.; Suciuc, Ş.; Răhăian, R.; Blaga, S.N.; Fărcaş, A.D. Multimarker Assessment of Diastolic Dysfunction in Metabolic Syndrome Patients. *Metab Syndr Relat Disord* **2017**, *15*, 507-514, doi:10.1089/met.2017.0060.
 35. Ceyhan, C.; Unal, S.; Yenisey, C.; Tekten, T.; Ceyhan, F.B. The role of N terminal pro-brain natriuretic peptide in the evaluation of left ventricular diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic indexes in hypertensive patients. *Int J Cardiovasc Imaging* **2008**, *24*, 253-259, doi:10.1007/s10554-007-9256-2.
 36. Ahmadi, N.S.; Bennet, L.; Larsson, C.A.; Andersson, S.; Månsson, J.; Lindblad, U. Clinical characteristics of asymptomatic left ventricular diastolic dysfunction and its association with self-rated health and N-terminal B-type natriuretic peptide: a cross-sectional study. *ESC Heart Fail* **2016**, *3*, 205-211, doi:10.1002/ehf2.12090.
 37. Ravassa, S.; Kuznetsova, T.; Varo, N.; Thijs, L.; Delles, C.; Dominiczak, A.; Díez, J.; Staessen, J.A. Biomarkers of cardiomyocyte injury and stress identify left atrial and left ventricular remodelling and dysfunction: A population-based study. *Int J Cardiol* **2015**, *185*, 177-185, doi:10.1016/j.ijcard.2015.03.046.
 38. Lang, R.M.; Badano, L.P.; Mor-Avi, V.; Afilalo, J.; Armstrong, A.; Ernande, L.; Flachskampf, F.A.; Foster, E.; Goldstein, S.A.; Kuznetsova, T.; et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* **2015**, *16*, 233-270, doi:10.1093/ehjci/jev014.
 39. Devereux, R.B.; Alonso, D.R.; Lutas, E.M.; Gottlieb, G.J.; Campo, E.; Sachs, I.; Reichek, N. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* **1986**, *57*, 450-458, doi:10.1016/0002-9149(86)90771-x.
 40. How to diagnose diastolic heart failure. European Study Group on Diastolic Heart Failure. *Eur Heart J* **1998**, *19*, 990-1003, doi:10.1053/euhj.1998.1057.
 41. Matthews, D.R.; Hosker, J.P.; Rudenski, A.S.; Naylor, B.A.; Treacher, D.F.; Turner, R.C. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* **1985**, *28*, 412-419, doi:10.1007/BF00280883.

11. Oświadczenie autora rozprawy doktorskiej

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że moja praca pt. *Czynniki warunkujące dysfunkcję rozkurczową lewej komory w różnych grupach pacjentów* powstała pod nadzorem merytorycznym promotora pracy prof. dr hab. n. med. Karola Adama 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 ~~praca dyplomowa~~/ 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)

13.04.2022 Medcine 1. D. K. K.

(data i czytelny podpis autora pracy)

* Uwzględniając merytoryczny wkład promotora/kierownika pracy

** - niepotrzebne skreślić

12. Oświadczenia współautorów rozprawy doktorskiej

Paniczko M, Chlabicz M, Jamiołkowski J, Sowa P, Szpakowicz M, Łapińska M, Kondraciuk M, Ptaszyńska-Kopczyńska K, Raczkowski A, Szpakowicz A, Kamiński KA. Impact of Pulse Wave Velocity and Parameters Reflecting Android Type Fat Distribution on Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Patients with Chronic Coronary Syndromes. J Clin Med. 2020 Dec 3;9(12):3924. doi: 10.3390/jcm9123924.

Imię i nazwisko współautora	Charakter udziału	Procentowy wkład
doktorant – mgr. Marlena Dubatówka	Planowanie badania, selekcja pacjentów do badania, gromadzenie danych, współtworzenie bazy danych, analiza statystyczna, poszukiwanie i analiza piśmiennictwa, współtworzenie manuskryptu	50%
dr n. med. Małgorzata Chlabicz	Współtworzenie koncepcji pracy, współtworzenie manuskryptu, poszukiwanie i analiza piśmiennictwa oraz opieka merytoryczna	15%
dr n. med. Jacek Jamiołkowski	Współtworzenie bazy danych, analiza statystyczna	4%
dr n. o zdr. Paweł Sowa	Gromadzenie danych, walidacja danych	4%
mgr. Małgorzata Szpakowicz	Gromadzenie danych	2%
mgr. Magda Łapińska	Gromadzenie danych	2%
mgr. Marcin Kondraciuk	Wykonanie badań biochemicznych	2%

dr n. med. Katarzyna Ptaszyńska-Kopczyńska	Gromadzenie danych	2%
mgr. Andrzej Raczkowski	Współtworzenie bazy danych, pozyskiwanie funduszy	2%
dr hab. n. med. Anna Szpakowicz	Gromadzenie danych	2%
prof. dr hab. n. med. Karol Kamiński	Koncepcja manuskryptu, pozyskiwanie funduszy, analiza otrzymanych wyników, ocena manuskryptu, opieka merytoryczna	15%

Dubatówka M, Chlabicz M, Sowa P, Jamiołkowski J, Zieleniewska N, Sawicka-Śmiarowska E, Łapińska M, Kamiński KA. *Left ventricular diastolic dysfunction in a general population-based sample without previous cardiac disease: concomitant physical and laboratory variables. (Dysfunkcja rozkurczowa lewej komory w populacji ogólnej bez wcześniejszej choroby serca — współistniejące czynniki fizyczne i laboratoryjne.)* Folia Cardiologica **2022**, 0, doi:10.5603/FC.a2022.0022.

Imię i nazwisko współautora	Charakter udziału	Procentowy wkład
doktorant – mgr Marlena Dubatówka	Planowanie badania, selekcja pacjentów do badania, gromadzenie danych, współtworzenie bazy danych, analiza statystyczna, poszukiwanie i analiza piśmiennictwa, współtworzenie manuskryptu	60%
dr n. med. Małgorzata Chlabicz	Współtworzenie koncepcji pracy, współtworzenie manuskryptu, poszukiwanie i analiza piśmiennictwa oraz opieka merytoryczna	20%

dr n. o zdr. Paweł Sowa	Gromadzenie danych, walidacja danych	1%
dr n. med. Jacek Jamiołkowski	Współtworzenie bazy danych, analiza statystyczna	1%
lek. Natalia Zieleniewska	Gromadzenie danych	1%
lek. Emilia Sawicka-Śmiarowska	Gromadzenie danych	1%
mgr Magda Łapińska	Gromadzenie danych	1%
prof. dr hab. n. med. Karol Kamiński	Koncepcja manuskryptu, pozyskiwanie funduszy, analiza otrzymanych wyników, ocena manuskryptu, opieka merytoryczna	15%

Białystok, 11.04.2022r.

dr n. med. Małgorzata Chlabicz
Zakład Medycyny Populacyjnej
i Prewencji Chorób Cywilizacyjnych
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
ul. J. Kilińskiego 1
15-089 Białystok

Oświadczenie współautora

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji:

1. **Paniczko M**, Chlabicz M, Jamiołkowski J, Sowa P, Szpakowicz M, Łapińska M, Kondraciuk M, Ptaszyńska-Kopczyńska K, Raczkowski A, Szpakowicz A, Kamiński KA. Impact of Pulse Wave Velocity and Parameters Reflecting Android Type Fat Distribution on Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Patients with Chronic Coronary Syndromes. *J Clin Med*. 2020 Dec 3;9(12):3924. doi: 10.3390/jcm9123924.
2. **Dubatówka M**, Chlabicz M, Sowa P, Jamiołkowski J, Zieleniewska N, Sawicka-Śmiarowska E, Łapińska M, Kamiński KA. Left ventricular diastolic dysfunction in a general population-based sample without previous cardiac disease: concomitant physical and laboratory variables. (Dysfunkcja rozkurczowa lewej komory w populacji ogólnej bez wcześniejszej choroby serca — współistniejące czynniki fizyczne i laboratoryjne.) *Folia Cardiologica* **2022**, 0, doi:10.5603/FC.a2022.0022.

wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej *Czynniki warunkujące dysfunkcję rozkurczową lewej komory w różnych grupach pacjentów*

Ad.1

wynoszący 15% polegał na współtworzeniu koncepcji pracy, współtworzeniu manuskryptu, oraz opiece merytorycznej

Ad.2

wynoszący 20% polegał na współtworzeniu koncepcji pracy, współtworzeniu manuskryptu, poszukiwaniu i analizie piśmiennictwa oraz opiece merytorycznej

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez mgr Marlenę Dubatówką publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

M. Chlabicz

Białystok, 11.04.2022r.

dr n. med. Jacek Jamiołkowski
Zakład Medycyny Populacyjnej
i Prewencji Chorób Cywilizacyjnych
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
ul. J. Kilińskiego 1
15-089 Białystok

Oświadczenie współautora

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji:

1. **Paniczko M**, Chlabicz M, Jamiołkowski J, Sowa P, Szpakowicz M, Łapińska M, Kondraciuk M, Ptaszyńska-Kopczyńska K, Raczkowski A, Szpakowicz A, Kamiński KA. Impact of Pulse Wave Velocity and Parameters Reflecting Android Type Fat Distribution on Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Patients with Chronic Coronary Syndromes. J Clin Med. 2020 Dec 3;9(12):3924. doi: 10.3390/jcm9123924.
2. **Dubatówka M**, Chlabicz M, Sowa P, Jamiołkowski J, Zieleniewska N, Sawicka-Śmiarowska E, Łapińska M, Kamiński KA. Left ventricular diastolic dysfunction in a general population-based sample without previous cardiac disease: concomitant physical and laboratory variables. (Dysfunkcja rozkurczowa lewej komory w populacji ogólnej bez wcześniejszej choroby serca — współistniejące czynniki fizyczne i laboratoryjne.) Folia Cardiologica 2022, 0, doi:10.5603/FC.a2022.0022.

wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej *Czynniki warunkujące dysfunkcję rozkurczową lewej komory w różnych grupach pacjentów*

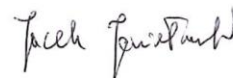
Ad.1

wynoszący 4% polegał na współtworzeniu bazy danych i analizie statystycznej

Ad.2

wynoszący 1% polegał na współtworzeniu bazy danych i analizie statystycznej

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez mgr Marlenę Dubatówka publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.



Białystok, 11.04.2022r.

dr n. o zdr. Paweł Sowa
Zakład Medycyny Populacyjnej
i Prewencji Chorób Cywilizacyjnych
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
ul. J. Kilińskiego 1
15-089 Białystok

Oświadczenie współautora

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji:

1. **Paniczko M**, Chlabicz M, Jamiołkowski J, Sowa P, Szpakowicz M, Łapińska M, Kondraciuk M, Ptaszyńska-Kopeczyńska K, Raczkowski A, Szpakowicz A, Kamiński KA. Impact of Pulse Wave Velocity and Parameters Reflecting Android Type Fat Distribution on Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Patients with Chronic Coronary Syndromes. *J Clin Med*. 2020 Dec 3;9(12):3924. doi: 10.3390/jcm9123924.
2. **Dubatówka M**, Chlabicz M, Sowa P, Jamiołkowski J, Zieleniewska N, Sawicka-Śmiarowska E, Łapińska M, Kamiński KA. Left ventricular diastolic dysfunction in a general population-based sample without previous cardiac disease: concomitant physical and laboratory variables. (Dysfunkcja rozkurczowa lewej komory w populacji ogólnej bez wcześniejszej choroby serca — współistniejące czynniki fizyczne i laboratoryjne.) *Folia Cardiologica* 2022, 0, doi:10.5603/FC.a2022.0022.

wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej *Czynniki warunkujące dysfunkcję rozkurczową lewej komory w różnych grupach pacjentów*

Ad. 1

wynoszący 4% polegał na gromadzeniu i walidacji danych

Ad. 2

wynoszący 1% polegał na gromadzeniu i walidacji danych.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez mgr Marlenę Dubatówka publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.



Białystok, 11.04.2022r.

mgr Małgorzata Szpakowicz
Zakład Medycyny Populacyjnej
i Prewencji Chorób Cywilizacyjnych
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
ul. J. Kilińskiego 1
15-089 Białystok

Oświadczenie współautora

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji:

Paniczko M, Chlabicz M, Jamiółkowski J, Sowa P, Szpakowicz M, Łapińska M, Kondraciuk M, Ptaszyńska-Kopczyńska K, Raczkowski A, Szpakowicz A, Kamiński KA. Impact of Pulse Wave Velocity and Parameters Reflecting Android Type Fat Distribution on Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Patients with Chronic Coronary Syndromes. J Clin Med. 2020 Dec 3;9(12):3924. doi: 10.3390/jcm9123924.

wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej *Czynniki warunkujące dysfunkcję rozkurczową lewej komory w różnych grupach pacjentów* wynoszący 2% polegał na gromadzeniu danych.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez mgr Marlenę Dubatówką publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Sebastian Kucyński

Białystok, 11.04.2022r.

mgr Magda Łapińska
Zakład Medycyny Populacyjnej
i Prewencji Chorób Cywilizacyjnych
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
ul. J. Kilińskiego 1
15-089 Białystok

Oświadczenie współautora

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji:

1. **Paniczko M.**, Chlabicz M, Jamiołkowski J, Sowa P, Szpakowicz M, Łapińska M, Kondraciuk M, Ptaszyńska-Kopczyńska K, Raczkowski A, Szpakowicz A, Kamiński KA. Impact of Pulse Wave Velocity and Parameters Reflecting Android Type Fat Distribution on Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Patients with Chronic Coronary Syndromes. *J Clin Med.* 2020 Dec 3;9(12):3924. doi: 10.3390/jcm9123924.
2. **Dubatówka M.**, Chlabicz M, Sowa P, Jamiołkowski J, Zieleniewska N, Sawicka-Śmiarowska E, Łapińska M, Kamiński KA. Left ventricular diastolic dysfunction in a general population-based sample without previous cardiac disease: concomitant physical and laboratory variables. (Dysfunkcja rozkurczowa lewej komory w populacji ogólnej bez wcześniejszej choroby serca — współistniejące czynniki fizyczne i laboratoryjne.) *Folia Cardiologica* **2022**, 0, doi:10.5603/FC.a2022.0022.

wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej *Czynniki warunkujące dysfunkcję rozkurczową lewej komory w różnych grupach pacjentów*

Ad.1

wynoszący 2% polegał na gromadzeniu danych

Ad.2

wynoszący 1% polegał na gromadzeniu danych

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez mgr Marlenę Dubatówką publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Białystok, 11.04.2022r.

mgr Marcin Kondraciuk
Zakład Medycyny Populacyjnej
i Prewencji Chorób Cywilizacyjnych
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
ul. J. Kilińskiego 1
15-089 Białystok

Oświadczenie współautora

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji:

Paniczko M, Chlabicz M, Jamiołkowski J, Sowa P, Szpakowicz M, Łapińska M, Kondraciuk M, Ptaszyńska-Kopeczyńska K, Raczkowski A, Szpakowicz A, Kamiński KA. Impact of Pulse Wave Velocity and Parameters Reflecting Android Type Fat Distribution on Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Patients with Chronic Coronary Syndromes. J Clin Med. 2020 Dec 3;9(12):3924. doi: 10.3390/jem9123924.

wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej *Czynniki warunkujące dysfunkcję rozkurczową lewej komory w różnych grupach pacjentów* wynoszący 2% polegał na wykonaniu badań biochemicznych.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez mgr Marlenę Dubatówką publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.



Białystok, 11.04.2022r.

dr n. med. Katarzyna Ptaszyńska-Kopczyńska
Klinika Kardiologii
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
ul. J. Kilińskiego 1
15-089 Białystok

Oświadczenie współautora

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji:

Paniczko M, Chlabicz M, Jamiolkowski J, Sowa P, Szpakowicz M, Łapińska M, Kondraciuk M, Ptaszyńska-Kopczyńska K, Raczkowski A, Szpakowicz A, Kamiński KA. Impact of Pulse Wave Velocity and Parameters Reflecting Android Type Fat Distribution on Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Patients with Chronic Coronary Syndromes. J Clin Med. 2020 Dec 3;9(12):3924. doi: 10.3390/jcm9123924.

wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej *Czynniki warunkujące dysfunkcję rozkurczową lewej komory w różnych grupach pacjentów* wynoszący 2% polegał na gromadzeniu danych.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez mgr Marlenę Dubatówką publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Katarzyna Ptaszyńska -
Kopczyńska

Białystok, 11.04.2022r.

mgr Andrzej Raczkowski
Zakład Medycyny Populacyjnej
i Prewencji Chorób Cywilizacyjnych
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
ul. J. Kilińskiego 1
15-089 Białystok

Oświadczenie współautora

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji:

Paniczko M, Chlabicz M, Jamiolkowski J, Sowa P, Szpakowicz M, Łapińska M, Kondraciuk M, Ptaszyńska-Kopczyńska K, Raczkowski A, Szpakowicz A, Kamiński KA. Impact of Pulse Wave Velocity and Parameters Reflecting Android Type Fat Distribution on Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Patients with Chronic Coronary Syndromes. J Clin Med. 2020 Dec 3;9(12):3924. doi: 10.3390/jcm9123924.

wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej *Czynniki warunkujące dysfunkcję rozkurczową lewej komory w różnych grupach pacjentów* wynoszący 2% polegał na współtworzeniu bazy danych, pozyskiwaniu funduszy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez mgr Marlenę Dubatówką publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Andrzej Raczkowski

Białystok, 11.04.2022r.

dr hab. n. med. Anna Szpakowicz
Klinika Kardiologii
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
ul. J. Kilińskiego 1
15-089 Białystok

Oświadczenie współautora

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji:

Paniczko M, Chlabicz M, Jamiołkowski J, Sowa P, Szpakowicz M, Łapińska M, Kondraciuk M, Ptaszyńska-Kopczyńska K, Raczkowski A, Szpakowicz A, Kamiński KA. Impact of Pulse Wave Velocity and Parameters Reflecting Android Type Fat Distribution on Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Patients with Chronic Coronary Syndromes. J Clin Med. 2020 Dec 3;9(12):3924. doi: 10.3390/jcm9123924.

wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej *Czynniki warunkujące dysfunkcję rozkurczową lewej komory w różnych grupach pacjentów* wynoszący 2% polegał na gromadzeniu danych.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez mgr Marlenę Dubatówką publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.



Białystok, 11.04.2022r.

lek. Natalia Zieleniewska
Zakład Medycyny Populacyjnej
i Prewencji Chorób Cywilizacyjnych
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
ul. J. Kilińskiego 1
15-089 Białystok

Oświadczenie współautora

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji:

Dubatówka M, Chlabicz M, Sowa P, Jamiołkowski J, Zieleniewska N, Sawicka-Śmiarowska E, Łapińska M, Kamiński KA. Left ventricular diastolic dysfunction in a general population-based sample without previous cardiac disease: concomitant physical and laboratory variables. (Dysfunkcja rozkurczowa lewej komory w populacji ogólnej bez wcześniejszej choroby serca — współistniejące czynniki fizyczne i laboratoryjne.) *Folia Cardiologica* **2022**, 0, doi:10.5603/FC.a2022.0022.

wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej *Czynniki warunkujące dysfunkcję rozkurczową lewej komory w różnych grupach pacjentów* wynoszący 1% polegał na gromadzeniu danych.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez mgr Marlenę Dubatówką publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Natalia Zieleniewska

Białystok, 11.04.2022r.

lek. Emilia Sawicka-Śmiarowska
Klinika Kardiologii
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
ul. J. Kilińskiego 1
15-089 Białystok

Oświadczenie współautora

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji:

Dubatówka M, Chlabicz M, Sowa P, Jamiołkowski J, Zieleniewska N, Sawicka-Śmiarowska E, Łapińska M, Kamiński KA. Left ventricular diastolic dysfunction in a general population-based sample without previous cardiac disease: concomitant physical and laboratory variables. (Dysfunkcja rozkurczowa lewej komory w populacji ogólnej bez wcześniejszej choroby serca — współistniejące czynniki fizyczne i laboratoryjne.) *Folia Cardiologica* 2022, 0, doi:10.5603/FC.a2022.0022.

wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej *Czynniki warunkujące dysfunkcję rozkurczową lewej komory w różnych grupach pacjentów* wynoszący 1% polegał na gromadzeniu danych.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez mgr Marlenę Dubatówka publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

E. Sawicka-Śmiarowska

Białystok, 11.04.2022r.

prof. dr hab. n. med. Karol Kamiński
Zakład Medycyny Populacyjnej
i Prewencji Chorób Cywilizacyjnych
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
ul. J. Kilińskiego 1
15-089 Białystok

Oświadczenie współautora

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji:

1. **Paniczko M**, Chlabicz M, Jamiołkowski J, Sowa P, Szpakowicz M, Łapińska M, Kondraciuk M, Ptasińska-Kopczyńska K, Raczkowski A, Szpakowicz A, Kamiński KA. Impact of Pulse Wave Velocity and Parameters Reflecting Android Type Fat Distribution on Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Patients with Chronic Coronary Syndromes. *J Clin Med*. 2020 Dec 3;9(12):3924. doi: 10.3390/jcm9123924.
2. **Dubatówka M**, Chlabicz M, Sowa P, Jamiołkowski J, Zieleniewska N, Sawicka-Śmiarowska E, Łapińska M, Kamiński KA. Left ventricular diastolic dysfunction in a general population-based sample without previous cardiac disease: concomitant physical and laboratory variables. (Dysfunkcja rozkurczowa lewej komory w populacji ogólnej bez wcześniejszej choroby serca — współistniejące czynniki fizyczne i laboratoryjne.) *Folia Cardiologica* 2022, 0, doi:10.5603/FC.a2022.0022.

wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej *Czynniki warunkujące dysfunkcję rozkurczową lewej komory w różnych grupach pacjentów* wynoszący 15% polegał na stworzeniu koncepcji obu prac, pozyskiwaniu funduszy, analizie otrzymanych wyników, ocenie manuskryptu i opiece merytorycznej.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez mgr Marlenę Dubatówka publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

KIEROWNIK
Zakładu Medycyny Populacyjnej
i Prewencji Chorób Cywilizacyjnych

prof. dr hab. Karol Kamiński

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

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. Elzbieta 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

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