

**A magyar, 2-es típusú cukorbetegség halálzásának és kardiovaszkuláris
szövödményeinek vizsgálata**

Doktori (Ph.D.) értekezés

Dr. Kiss Zoltán

A Doktori Iskola vezetője: Prof. Dr. Kovács L. Gábor

Programvezető: Prof. Dr. Wittmann István

Témavezetők:

Prof. Dr. Wittmann István



Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar

II. sz. Belgyógyászati Klinika és Nefrológiai, Diabetológiai Centrum

Pécs, 2021.

TARTALOMJEGYZÉK

| | |
|--|----|
| Rövidítések jegyzéke | 5 |
| 1. Összefoglalás | 7 |
| 2. Bevezetés | 9 |
| 3.1 A kardiovaszkuláris morbiditás T2DM-ben | 9 |
| 3.1.1 A diabétesz szerepe a makrovaszkuláris szövődmények kialakulásában | 10 |
| 3.1.2. A diabétesz szerepe a mikrovaszkuláris szövődmények kialakulásában | 11 |
| 3.1.3. A gyulladáshoz vezető folyamatok szerepe a diabétesz kardiovaszkuláris szövődményeiben | 13 |
| 3.1.4. Az oxidatív stressz szerepe a diabétesz kardiovaszkuláris szövődményeinek kialakulásában | 14 |
| 3.1.5. Aktivált fehérvérsejtek | 15 |
| 3.1.6. Trombózishajlam diabéteszben | 15 |
| 3.2. A T2DM és a kardiovaszkuláris morbiditás összefüggésének bizonyítása | 17 |
| 3.2.1. A cukorbeteg kardiovaszkuláris szövődményeit vizsgáló tanulmányok története | 18 |
| 3.2.2 T2DM-betegek miokardiális infarktus-, stroke- és mortalitási-kockázatának vizsgálata retrospektív, obszervációs kutatásokban | 21 |
| 4. Célkitűzések | 26 |
| 5.1. Módszerek és statisztikai elemzések | 27 |

| | | |
|--------|---|----|
| 5.1.1 | A vizsgálat módszertana | 27 |
| 5.1.2 | Statisztikai analízis | 32 |
| 6. | Eredmények | 34 |
| 6.1. | Első vizsgálat – A magyar T2DM-betegek száma és jellemzői | 34 |
| 6.2 | A T2DM többletkockázatának elemzése | 38 |
| 6.2.1 | Első vizsgálat: 2010-2013 között diagnosztizált T2DM betegek kockázata | 38 |
| 6.2.2. | Eredmények korcsoportok szerint | 44 |
| 6.2.3. | Nemek szerinti összehasonlítás | 46 |
| 6.3. | A 2001-2004 és 2010-2013 között diagnosztizált T2DM betegek kardiovaszkuláris- és mortalitási kockázatának változása - A második vizsgálat eredményei | 48 |
| 7. | Az értekezés eredményeinek összefoglalása, az új eredmények jelentősége | 53 |
| 7.1. | A tanulmány főbb eredményei | 53 |
| 7.2 | Megbeszélés | 54 |
| 7.2.1 | A magyar T2DM-betegek halálozásának és kardiovaszkuláris kockázatának összevetése a nemzetközi kutatások eredményeivel | 56 |
| 7.2.2. | A kardiovaszkuláris morbiditási- és mortalitás-kockázat korfüggősége | 64 |
| 7.2.3. | Nemi különbségek a kardiovaszkuláris morbiditási- és mortalitási kockázatban | 69 |
| 7.2.4. | A kardiovaszkuláris és a halálozási kockázat változása a cukorbetegség diagnózisa után | 76 |

| | | |
|-----|---|-----|
| 7.3 | Elemzésünk erősségei és gyengeségei | 78 |
| 8. | Az értekezés alapjául szolgáló közlemények és publikált absztraktok | 80 |
| 9. | Irodalomjegyzék | 81 |
| 10. | Köszönetnyilvánítás | 100 |

Rövidítések Jegyzéke

| | |
|---------------|---|
| AMI | Akut miokardiális infarktus |
| CI | Konfidencia Intervallum (Confidence Interval) |
| CV | Kardiovaszkuláris (Cardiovascular) |
| CVD | Kardiovaszkuláris megbetegedés (Cardiovascular disease) |
| HR | Esélyhányados (Hazard Ratio) |
| NEAK | Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő |
| T2DM | 2-es típusú diabétesz (Type 2 Diabetes) |
| T1DM | 1-es típusú diabétesz (Type 1 Diabetes) |
| OAD | Oral antidiabetics |
| MI | Miokardiális Infarktus |
| IDF | International Diabetes Federation |
| HDL | High density lipoprotein |
| LDL | Low sensity lipoprotein |
| NO | nitrogén-monoxid |
| DAN | diabeteses autonom neuropathia |
| IRAS | Insulin Resistance Atherosclerosis Study |
| TNF- α | tumor-nekrózis-faktort-alfa |
| ROS | reaktív oxigén-származék |
| PAI-1 | plazminogén-aktivátor-inhibitor-1 |

MRR mortality rate ratio

SMR standardized mortality ratio

1. Összefoglalás

A 2-es típusú diabétesz (T2DM) incidencia csökkenő trendje mellett a prevalenciája mégis jelentősen növekedett az elmúlt 2 évtizedben Magyarországon (1), mely nagy mértékű társadalmi és egészségügyi teher kialakulásához vezetett. Ezért a cukorbetegség hatásának felmérése a magyar T2DM-populáció halálozására és kardiovaszkuláris megbetegedések előfordulására szükségessé vált.

Első tanulmányunkban a NEAK (Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő) adatbázisa alapján felmértük a 2010 és 2013 között újonnan diagnosztizált T2DM-betegek (n=152.678 fő) többlet-mortalitását és a kardiovaszkuláris kockázatok közül a miokardiális infarktus és stroke kontroll csoporthoz (n=305.356 fő) viszonyított kockázat-többletét 58 hónapos utánkövetés során.

Második vizsgálatunkban megvizsgáltuk, hogy a T2DM okozta magasabb mortalitási és kardiovaszkuláris kockázat mértéke hogyan változott a 2001-2004 (n=274.109 fő) és 2010-2014 között diagnosztizált betegek (n=152.678 fő) csoportjában a diagnózist követő 4 év során.

Első tanulmányunkban azt találtuk, hogy a vizsgált cukorbeteg-populációban a miokardiális infarktus (81%), a stroke (40%) és a mortalitás (26%) kockázata szignifikánsan magasabb volt, mint a kontroll-csoportban. Ez a kockázat-többlet korfüggő volt, fiatalabb betegeknél nagyobb kockázat-növekedést találtunk, mint idősebb betegeknél. A szív-érrendszeri események és a halálozás kockázata mindkét nemnél a T2DM-csoportban volt magasabb, ugyanakkor a diabétesz hatása a stroke és a mortalitás kockázatára női cukorbetegyeknél magasabb volt, mint férfiaknál. A miokardiális infarktus esetében nem találtunk ilyen nemi különbséget.

Második vizsgálatunkban a T2DM diagnózisát közvetlen követő időszakban a halálozás kockázata azonos volt mind a 2010-2013-as, mind a 2001-2004-es vizsgált populáció esetén. Ugyanakkor az utánkövetés során az összes halálozás kockázata lassan csökkent a 2010-2014 közötti időszakban diagnosztizált betegcsoportban a 2001-2004-es populációhoz képest. A 2010-2013-as időszakban diagnosztizált betegek kezdeti stroke-kockázata azonos volt a 10 évvel korábbi, 2001-2004-es időszakban diabétessel diagnosztizált betegeknél észlelt stroke-kockázattal. Ugyanakkor az utánkövetés során ez a stroke-kockázat gyors csökkenést mutatott a 48. hónap végéig. A vártak megfelelően a miokardiális infarktus kockázata 2010-2013-as populációnál alacsonyabb volt, mint 2001-2004 között diagnosztizált cukorbetegekben. A miokardiális infarktus kockázati görbéjének meredeksége nem változott a vizsgálati időszakban.

Vizsgálataink eredményei több oldalról is megerősítették a korábbi nemzetközi kutatások eredményeit. A T2DM-csoportban észlelt többlet-kardiovaszkuláris és mortalitási kockázat mértéke megegyezett a 2010-es években megjelent, hasonló metodikát alkalmazó publikációk eredményeivel (UK, USA, Svédország). Ugyancsak hasonló arányban mértük a cukorbetegség okozta kockázat korfüggőségét és a nemek közti kockázat-különbséget is. Vagyis, eredményeink arra is felhívják a figyelmet, hogy a 2010-2013 között diagnosztizált magyar T2DM-populáció diabétesz menedzsmentjével hasonló mértékű eredményeket értek el a magyar diabetológusok, mint nyugati országban praktizáló kollégáik. Ugyanakkor a 2001-2004 és 2010-2013 között diagnosztizált T2DM-betegek kezdeti (diagnózist követő) stroke- és mortalitáskockázatában nem láttunk olyan jelentős mértékű változást 10 év alatt, mint a kezelés negyedik évében, mely eredmény a cukorbetegség korai diagnózisának szükségességére hívja fel a figyelmet.

2. Bevezetés

A 2-es típusú diabétesz (T2DM) a modern társadalmak egyik legjelentősebb népegészségügyi problémáját jelenti, előkelő helyet foglal el a civilizációs betegségek sorában (2). Az elmúlt évtizedekben a diabétesz prevalenciája világszerte tovább növekedett, egyes országokban megközelítette a 10%-ot. A 2017-es évben 60 millió európai felnőttél feltételeztek cukorbetegséget, az International Diabetes Federation (IDF) elemzése szerint a 2045-re több mint 600 millió diabéteszes beteg lesz a világon és körülbelül ugyanennyi pre-diabéteszes állapotban lévő jósolnak (3). Magyarországon a felnőttkorban előforduló cukorbetegség gyakoriságáról diabétesz regiszter hiányában nincs pontos felmérés, a világméretű trend és a környező országok prevalencia adataira alapozva korábban 6,0–7,0%-ra becsülték a diabétesz előfordulását (4). Egy reprezentatív szűrővizsgálat eredményei alapján a teljes 20–69 éves populációra vetítve 7,47%-os prevalenciát találtak (5). A NEAK adatbázis kutatása alapján a kezelésben részesülő cukorbetegek száma 2001 és 2016 között évi 422.707 főről 743.797-re nőtt, a nyers prevalencia 5,29%-ról 9,30%-ra nőtt a vizsgált 16 év alatt (1). A standardizált prevalencia mértéke 2001-ben 4949,9 per 100.000 fő (95%CI: 4935,0–4964,9/100.000) volt mely 2011-re 8135,3/100.000 főre emelkedett (95%CI:8116,7–8153,8/100.000) és a következő években mérsékelten csökkent (1). Ugyan ezen időszak alatt a T2DM incidencia 76,645 főről 29,122 főre csökkent 2001 és 2016 között (1).

3.1 A kardiovaszkuláris morbiditás T2DM-ben

A cukorbetegek számának emelkedése, együtt jár a cukorbetegség okozta morbiditás és mortalitás emelkedésével. A cukorbetegség szövődményei közül kiemelkednek a

kardiovaszkuláris betegségek, mint a miokardiális infarktus (MI) és az iszkémiás stroke, melyek világméretű egészségügyi problémát jelentenek, s hozzájárulnak többek között a kardiovaszkuláris morbiditás és a mortalitás növekedéséhez. Az Emerging Risk Factor Collaboration, 102 prospektív tanulmány meta-analízise alapján kimutatta, hogy a diabétesz a kardiovaszkuláris események esélyhányadosát kétszeresére emeli (6).

A cukorbetegség és a szív-érrendszeri betegség (CVD) közötti kapcsolat patofiziológiája összetett. A T2DM tartós fennállása a makrovaszkulatura és a mikrovaszkuláris keringés károsodásához vezet, mindemellett a diabétesz gyulladásszerű folyamatokon, az aktivált fehérvérsejt reakción, az oxidatív stresszen, és a hiper-koagulabilitáson keresztül vezet kardiovaszkuláris szövődményekhez.

3.1.1 A diabétesz szerepe a makrovaszkuláris szövődmények kialakulásában

A diabétesz jelentős szerepet játszik az ateroszklerózis kialakulásában. Az ateroszklerózis egyik legfőbb oka a diszlipidémia, mely diabéteszes betegek többségénél (akár 97%-uknál) megtalálható (7). Diabétesz esetén megnövekszik a vér triglicerid-szintje és csökken a HDL-koleszterin-szint, mindemellett az LDL-koleszterin megoszlásában is változás látható. Cukorbetegség esetén az LDL-koleszterin domináns formája a small dense LDL (8). A small dense LDL-partikulumok aterogénebb hatással rendelkeznek, mint a nagyobb LDL-partikulumok, mivel könnyebben áthatolnak az endothelen és erősebben kötődnek az artériák falához, hajlamosabbak az oxidációra (9). Az oxidált LDL pro-atherogén, mivel amint a részecskék oxidálódnak, az immunrendszer „idegennek” ismeri fel, így az oxidált LDL vonzza a fehérvérsejteket az ér falába, megnöveli a fehérvérsejtek lipidfelvételét és

serkenti habsejteké (foam cell) történő differenciálódását, valamint a fehérvérsejtek, endotélsejtek és simaizomsejtek proliferációját is stimulálja, mely folyamatok az ateroszklerotikus plakk kialakulásának lépései közé tartoznak (10). Diabéteszben az LDL-részecskék szintén glikálódnak, mely meghosszabbítja annak felezési idejét (11), így ez a folyamat ugyancsak az ateroszklerózis kialakulásához vezet. Ugyanakkor a HDL-partikulumok glikációja lerövidíti azok felezési idejét, így kevésbé tudják kifejteni anti-ateroszklerotikus védő funkciójukat (12).

Mindezek mellett, a diabéteszes betegek vérében a trigliceridszint is megemelkedik, ami hipertrigliceridémiahoz vezet (13). A hipertrigliceridémia növeli a small dense LDL-koleszterin szintjét és csökkenti a HDL-koleszterin transzportját a májba (14).

Diabétesz során a fent említett mechanizmusokon keresztül az ateroszklerózis folyamata felgyorsul és mindez a makrovaszkuláris szövődmények kialakulásához vezet.

3.1.2 A diabétesz szerepe a mikrovaszkuláris szövődmények kialakulásában

A cukorbetegség mikrovaszkuláris szövődményei közé tartozik a retinopátia, a nefropátia és a neuropátia, de ezen túlmenően e szövődmény a test egészét érinti, ideértve az agy, a szív és a perifériás érrendszert is (15).

A mikrocirkulációt központi és lokális mechanizmusok szabályozzák. A központi szabályozás a szimpatikus és paraszimpatikus idegeken keresztül történik, amelyek eljutnak az érrendszer simaizomzatához. A lokális szabályozást az endotélsejtek metabolizmusa által termelt anyagok végzik, melyek vazodilatátorokat, nitrogén-monoxidot (NO-t) is termelnek. A simaizomzatot e két, központi és lokális regulációs

mechanizmus együttesen szabályozza, kontrollálva a mikrovaszkuláris áramlást úgy, hogy az megfeleljen az érintett szövet anyagcsere-igényének (16).

A T2DM hozzájárul az autonóm idegrendszer, az endotélium és a helyi anyagcsere károsodásához, amelyek együttesen a mikrovaszkulatura megbetegedését eredményezik (16). A diabéteszes autonóm neuropathia (DAN), a diabétesz egy olyan szövődménye, amely a szöveti vérellátás autoregulációjának károsodásához vezet az érrendszer számos területén, beleértve a bőrt, az agyat és a szívet (17). DAN esetén fokozott a hirtelen szívhalál, a kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás kockázata, amely a fokozott szívizom-perfúzió iránti igényhez való adaptáció zavarával magyarázhatja a diabéteszes populáció magas halálozási arányát (18).

A DAN által okozott mikroangiopátiás szövődmények mellett T2DM betegek esetében kimutatták, hogy a hiperglikémia és inzulin-rezisztencia miatt csökkent az NO-termelés (melynek erős vazodilatátor hatása van), valamint megnövekedett az endotelin-1 szekréciója (ami vazokonstriktor hatású). A következményesen kialakult vazokonstriktiót metabolikus szindrómában és cukorbetegségben szenvedő betegeknél is megfigyelték (19). Az érrendszer vazokonstriktiója magas vérnyomáshoz és az ezzel járó szövődményekhez vezet (20).

A hosszantartó hiperglikémiával járó kapillárisfal-megvastagodás a diabéteszes mikrovaszkuláris szövődményének szerkezeti jellemzője, mely rontja az anyagcseretermékek és tápanyagok szállítását és az érfal barrier funkcióját (21).

Paradox módon a kapillárisfal megvastagodása növeli a mikrovaszkuláris permeabilitást, lehetővé téve olyan nagy molekulák bejutását a szöveti térbe, melyek ép endothelfunkció esetén nem jutnának ki a mikrovaszkulaturából. Így a vese albuminuriája a diabétesz mikrovaszkuláris szövődményének egyik fontos indikátora

(22), s a vizelet-mikroalbumin tesztje, mely a korai diabéteszes nefropátia kimutatására szolgál, egyben az egész mikrovaszkuláris keringés károsodását is tükrözi (23).

3.1.3 A gyulladós folyamatok szerepe a diabétesz kardiovaszkuláris szövődményeiben

Régóta ismert, hogy a cukorbetegség krónikus gyulladást okozhat (24), az utóbbi évtizedekben azt is bizonyították, hogy az immunrendszer aktiválódása megelőzheti az inzulin-rezisztencia kialakulását, és korai szerepet játszik diabéteszhez társuló kardiovaszkuláris kockázat emelkedésében (Insulin Resistance Atherosclerosis Study: IRAS) (25). A gyulladós folyamat és az inzulin jelátvitel útjai között kapcsolat van, mely a krónikus gyulladás és inzulin rezisztencia szoros összefüggését és a következtében kialakuló CVD-t magyarázzák (26). Amint azt az előző fejezetben leírtuk, a T2DM-ben csökkent a vazodilatátor hatású NO-termelés, ugyanakkor megemelkedik a vazokonstriktórt okozó endotelin-1 szekréciója, de ezzel párhuzamosan növekszik a pro-inflammatorikus citokinek felszabadulása is (27). A gyulladós citokinek több, párhuzamos mechanizmuson keresztül emelik a diabétesz kardiovaszkuláris szövődményének kockázatát, fokozzák az endothel és így a mikrovaszkulatura permeabilitását, a programozott sejthalált (apoptózis), az invazív fehérvérsejtek indukcióját és a reaktív oxigén-származékok (ROS) képződését (28,29). Cukorbetegségben a zsírszövetből felszabaduló citokinek szintje emelkedik, beleértve az TNF- α (tumor-nekrózis-faktort-alfa), az IL-1 β (interleukin), az IL-6 és a plazminogén-aktivátor-inhibítort (PAI-1) plazmaszintjének megnövekedését (30). Ezeknek a pro-inflammatorikus citokineknek a termelése a testzsír arányának

növekedésével párhuzamosan emelkedik; kivéve az adiponektint. Az adiponektinnek gyulladásgátló hatása van, és elhízott betegeknél a termelése a testsúlytöbblettel párhuzamosan csökken, súlyosbítva az elhízás szövődményeit (31).

3.1.4 Az oxidatív stressz szerepe a diabétesz kardiovaszkuláris szövődményeinek kialakulásában

A gyulladást elősegítő citokinek fokozzák a ROS-termelését, amelyek egészséges állapotban is a szervezet valamennyi sejtjében képződnek, és fiziológiás koncentrációban fontos szerepük van a jelátviteli útvonalak működőképességének fenntartásában (32). Ugyanakkor a ROS képződése és a sejtek antioxidáns védelme közötti egyensúly megbomlásakor oxidatív stressz lép fel, ami a biomolekulák oxidatív módosulását és károsodását okozhatja (33). A többszörösen telítetlen zsírsavak a ROS-kal kölcsönhatásba lépnek, ami a lipidek peroxidációjához vezet (34). A hosszú távú oxidatív stressz az anyagcsere patológiás megváltozását, a sejtmembránok sérülését és programozott sejthalált indít el (35). Számos tanulmány bizonyította a krónikus oxidatív stressz szerepét cukorbetegségben (36,37). A hidroxiperoxidok plazmaszintje, ami ROS termék, magasabb T2DM-ben, mint a nem diabéteszes egyéneknél, plazmaszintje fordított korrelációt mutat a metabolikus kontroll mennyiségi mutatóival (37). A mitokondriumok a ROS-képződés fő forrásai az „elektron-kifolyás” révén (38). Az inzulin-rezisztencia és a cukorbetegség szövődményei szorosan összefüggnek a mitokondriumok funkciójának zavarával (39,40), a krónikus oxidatív stressz jelenlétével (41). Brownlee és kollégái szerint, a hiperglikémia által indukált mitokondriális ROS-termelés négy fő úton fejti ki károsító hatását: a poliolút vonal aktiválásán; a glikoxidációs végtermékek révén; a protein-

kináz C és a hexózamin anyagcsereút aktiválásán keresztül (42). Tehát az oxidatív stressz kulcsfontosságú a cukorbetegség kardiovaszkuláris szövődményeinek patofiziológiájában.

3.1.5 Aktivált fehérvérsejtek

A fehérvérsejtek a gyulladás fő mediátorai, ezenkívül hozzájárulnak a cukorbetegséghez kapcsolódó oxidatív stressz kialakulásához is. A ROS nem csak a mitokondriumokban alakul ki, hanem az aktivált fehérvérsejtekben is (43,44). Cukorbeteg szívizom mikrocirkulációjában iszkémiás körülmények között a fehérvérsejtek felhalmozódnak és a ROS-képződés emelkedik, ami arra utal, hogy a fehérvérsejtekhez kötött ROS fokozottabban képződik szövetkárosodás során. A felhalmozódott fehérvérsejtek által kiváltott akut stressz további magyarázatot nyújthat az iszkémiás szívbetegséghez kapcsolódó fokozott oxidatív károsodás mechanizmusára T2DM-ben. Ezen pathomechanizmus ismerete segíti az AMI utáni cukorbeteg túlzott morbiditásának és halálozásának megértését, összehasonlítva a cukorbetegség nélküli betegekkel (43).

3.1.6 Trombózishajlam diabéteszben

A cukorbetegség a vér fehérvérsejtjeire kifejtett negatív hatása mellett a vér alvadási folyamataira is kóros hatással van. A vér koagulációs folyamatai kulcsfontosságú szerepet játszanak az iszkémiás kardiovaszkuláris események kialakulásában, az MI és a stroke események nagy részét az ateroszklerotikus plakk megrepedése, trombus kialakulása és ebből következően egy fő artéria elzáródása okozza. Az endotél jelentős szerepet játszik a vér koagulációs folyamataiban. A cukorbetegség hozzájárul

az endotél-diszfunkció kialakulásához. Az endotélium és a vér koagulációban résztvevő elemei komplex úton kapcsolódnak egymáshoz. Az endotélsejtek aktiválhatják a vérben található vérlemezkéket és más alvadási komponenseket, de ez az aktivációs útvonal fordítva is működik (45). A T2DM-betegeknél fokozott trombocita-aktivitást és a véralvadási faktorok emelkedett szintjét, valamint hiperkoagulációt találtak (46,47,48). Fokozott az in vivo trombocita-aktiváció: megnő a trombocita-volumen, nagyobb a keringő aggregátumok száma, magasabb a trombocita-specifikus béta-tromboglobulin plazmaszintje, erőteljesebb az adhézió, fokozott ütemű a trombociták arachidonsav-anyagcseréje, thromboxan produkciója és érzékenysége (49). Ezen túlmenően a T2DM-betegekben az alvadási faktorok magasabb szintje található, megnövekszik a fibrinogén, a VII., a VIII., a XI. és a XII. faktor, a kallikrein és a von Willebrandi faktor plazmaszintje. Ezzel szemben az koaguláció ellen ható mechanizmusok hatékonysága csökken cukorbetegségben (50).

3.2. A T2DM és a kardiovaszkuláris morbiditás összefüggésének bizonyítása

A diabétesz hosszútávú, a kardiovaszkuláris kockázatra emelkedésére kifejtett hatása jól ismert, történeti háttérét Kengne és munkatársai egy átfogó tanulmányban részletezik (51). Már a XIX. század közepén (1864) felvetette Seegen a diabétesz és az angina pectoris kapcsolatát (52), ugyanakkor a cukorbetegség hatékony terápia hiányában a betegség hosszútávú kardiovaszkuláris szövődményeinek kialakulása előtt elhunytak, így ez az összefüggés nem került a figyelem középpontjába. Az USA-ban található Joslin klinika 1970-es évek elején közölt vizsgálatában leírták, hogy a cukorbetegség halálozásának 20%-áért a szív-érrendszeri és vese megbetegedések felelősek (53). A modern antidiabetikumok (inzulin) felfedezésével a cukorbetegség élettartama jelentősen megnőtt, így mindinkább nyilvánvalóvá vált a diabétesz kardiovaszkuláris szövődményeinek szerepe a megnövekedett halálozásban. Klinikai és epidemiológiai vizsgálatok sora – köztük a Framingham study - bizonyította, hogy a diabétesz hatására a kardiovaszkuláris mortalitás és morbiditás két-háromszorosára emelkedik és a szív-érrendszeri megbetegedés a halálozás egyik vezető oka diabétesz fennállása esetén (54,55,56). Tekintettel arra, hogy a diabétesz prevalenciája a világon növekszik, a szövődményeként kialakuló kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás egyre növekvő társadalmi terhet jelent.

3.2.1. A cukorbetegség kardiovaszkuláris szövődményeit vizsgáló tanulmányok története

A diabétesz egyértelmű hatását a kardiovaszkuláris mortalitás és morbiditás emelkedésére elsőként a Framingham study eredményei alapján írták le (57). Garcia 1974-ben megjelent közleménye szerint a diabétesz előfordulása a Framingham-

populációban 16 éves utánkövetés alatt 34,7 per 1000 és 25,3 per 1000 fő volt férfiakban és nőkben, mely különbség szignifikánsnak bizonyult (érdekesség, hogy a szignifikancia szintjét 1974-ben csak $p < 0,05$ jelölték). A fenti utánkövetési időszak alatt a koszorúér megbetegedés előfordulását 1,84-szer magasabbnak mérték diabétesz jelenléte esetén, mint a nem diabéteszes populációban (korra korrigált megbetegedési arány). Az akut cerebrovaszkuláris események (stroke) esélye 2,38 volt diabétesz jelenlétében.

Érdekes módon, e szövődmények esetében a nemek közti különbséget nem találták szignifikánsnak (1,64 versus 2,25 és 2,35 versus 2,41 CHD és stroke esetében). A teljes mortalitás 2,92-szer magasabb volt diabétesz jelenléte esetén. A teljes cukorbeteg-populációban a nők kardiovaszkuláris halálózása kiemelkedően magasabbnak bizonyult, mint a férfiak esetében (halálózási arány [mortality ratio]: 4,57 és 2,02), ugyanakkor ez a többlet főként az inzulinnal kezelt populációból származott, míg az orális antidiabetikummal és diétával kezelt betegek esetében a nemek közti különbség jelentéktelen volt (sőt, orális antidiabetikumok esetén a nőknek alacsonyabb volt a halálózása, bár p értéket itt nem közöltek).

Említésre méltó, hogy hiperlipidémia, hipertónia és obezitás, mint a diabétesz esetén gyakran előforduló társbetegség nem teljesen magyarázza az észlelt megbetegedési és halálózási rizikó emelkedését a cukorbeteg populációban. Ez az eredmény történelmi jelentőségű volt, még akkor is, ha a diabétesz betegség definíciója (pl T2DM és T1DM) és a kardiovaszkuláris szövődmények csoportosítása nem volt egyértelmű és közvetlen összehasonlítható a jelen tanulmányokkal.

Kannel további részletesebb elemzéseket is közölt a Framingham populáció diabéteszes betegeinek kardiovaszkuláris szövődményeiről (58,59). Kengne és

munkatársai fent idézett összefoglalója szerint (51) Kannel megerősítette Garcia eredményeit és azt a tényt is nyilvánvalóvá tette, hogy a kardiovaszkuláris események kockázata nők esetében ugyan magasabb, mint férfiakban, az abszolút incidencia alacsonyabb, csupán az arányok terén mértek magasabb kockázatot.

A Framingham tanulmányt követően több nagy populáción végzett vizsgálat kérdőjeleket vetett fel a diabétesz kardiovaszkuláris rizikót emelő hatása terén. Az 1961-ben kezdett University Group Diabetes Program vizsgálat a diabétesz kezelésére rendelkezésre álló készítmények kardiovaszkuláris kockázatcsökkentésére kifejtett hatékonyságát elemezte (inzulinok és szulfanilureák), s a tolbutamid, egy első generációs szulfanilurea kardiovaszkuláris kockázatnövelő hatását is bizonyította (60). Ezen eredmény mellett a vizsgálat úttörő szerepet játszott a randomizált, kontrollált, párosított vizsgálatok módszertanának kialakításában is.

Az 1993-ban publikált DCCT (Diabetes Control and Complications Trial), kimutatta, hogy az intenzív glikémiás kontroll csökkenti a mikrovaszkuláris komplikációk (retinopátia, nefropátia és neuropátia) előfordulását és progresszióját T1DM-ben (61). Ugyanakkor nem volt bizonyos, hogy az intenzív glikémiás kontroll T2DM-ben is hasonló eredményre vezet-e?

Az 1970-es évek végén az Egyesült Királyságban Robert Turner és oxfordi egyetemen dolgozó kollégái a UKPDS vizsgálatot (United Kingdom Prospective Diabetes Study) azzal a céllal indították, hogy választ adjon e kérdésekre (62). A vizsgálat eredményei szerint az intenzív glükózcsökkentő kezeléssel 6 mmol/l alá csökkentett vércukorszint esetén a mikrovaszkuláris szövődmények esélye mintegy negyedével csökkent, de a konvencionális terápiához képest nem találtak szignifikáns változást a makrovaszkuláris szövődmények és a mortalitás kockázatában (63).

Az 1960-as évek végén publikált International Atherosclerosis Project, autopsziás vizsgálatként ugyan bizonyította azt, hogy diabéteszes betegek ateroszklerózisa súlyosabb, mégis, elég nagy variabilitást mértek a különböző nemzetiségű és etnikumú vizsgálati központok közt, ami a T2DM és CVD közti kapcsolat bizonytalanságát növelte ezen évtizedekben, illetve erősítette azt a hipotézist, hogy az ateroszklerózison felül a diabétesz más patomechanizmuson keresztül is hatással lehet a kardiovaszkuláris morbiditás növekedésére (64).

Ugyancsak a kérdőjelek számát növelte az 1975 és 1977 között, az Egészségügyi Világszervezet (WHO) által cukorbetegekben végzett multinacionális felmérés, mely tanulmány összesen 6.695 35 és 54 év közötti diabéteszes férfi és nő szövődményeiről gyűjtött adatokat Európában és az Egyesült Államokban. Az eredmények vitathatók voltak, ugyanis az 1980-as évek elejéig a cukorbetegség meghatározása és a diabétesz kezelésének irányelvei elég különbözőek voltak ezen országokban (65).

3.2.2 T2DM-betegek miokardiális infarktus-, stroke- és mortalitási-kockázatának vizsgálata retrospektív, obszervációs kutatásokban

A diabétesz mortalitás-fokozó hatására számos irodalmi adat áll rendelkezésre (57,66). A fellelhető irodalmak metodikailag két megközelítést alkalmaztak a magasabb mortalitás kimutatására. Egyes kutatások az adott ország regisztereiben fellelhető diabéteszes betegek populációján belül mért adott évi teljes halálozási kockázatot hasonlították a teljes populáció nem diabéteszes csoportjának mortalitási rátájához. Ezt a két számot összehasonlítva egy mortalitási arányt, az úgynevezett „*mortality rate ratio*” (MRR) kapjuk, természetesen az eredményeket korra és

nemre korrigálva prezentálják. Ennek a megközelítésnek előnye, hogy az adott év teljes diabéteszes populációjának mortalitása értékelhető a nem diabéteszes populáció tükrében. Ez a diabéteszes mortalitást nem pontosan becsülte, hisz a kontrollként használt nem diabéteszes populáció nem feltétlen azonos egyéb kockázati faktorokat illetően.

A másik megközelítés szerint a regiszterekbe újonnan bekerült diabéteszes betegeket a diagnózis pillanatában korra, nemre és lakhelyre azonos két-ötszörös, nem diabéteszes kontroll-populációval párosítják és az így képzett diabéteszes és kontroll populációt adott ideig együtt követik, s a mortalitás (vagy más figyelt eseményektől) mentes túléléseket hasonlítják össze és esélyhányadossal (HR) fejezik ki a különbséget. Ezzel a megközelítéssel a diabétesz okozta mortalitási többlet nagyon pontosan meghatározható egy adott időszak alatt, viszont nem fejezi ki a diabéteszben szenvedők teljes csoportjának mortalitási többletét, hisz csak az új betegekre fókuszál, a korábban diagnosztizált betegek csoportjára nem. Pontos képet a két megközelítés együttese adhat.

Lind és mtsai. a kanadai Ontario tartomány és az angol The Health Improvement Network (THIN) teljes, 20 évesnél idősebb populációján belül hasonlították össze a diabéteszes és nem diabéteszes populációk mortalitási rátáit 1996 és 2009 között (66). Az Ontario tartomány korra korrigált MRR értéke 1,90-ről (95% CI: 1,86-1,94) 1,51-re (95% CI: 1,48-1,54) csökkent a vizsgált 14 év alatt, míg az angol THIN adatbázisban az MMR értéke 2,14-ről (1,97-2,32) 1,65 között (1,57-1,72) változott ugyan ezen időszak alatt. A korra és nemre korrigált MRR érték a kanadai vizsgált populációban 44%-kal, míg az angol adatbázisban 43%-kal csökkent. A diabéteszes többlet-mortalitást mindkét esetben magasabbnak találták fiatalabb korcsoportban, mint idősebbek esetén; 2009-ben a kanadai 20-44 éves korcsoportban a többlet 4,89

(4,35-4,45), míg 75 év felett csak 1,11 (1,10-1,13) volt. Ugyanebben a korcsoportokban az arány 5,18 és 1,19 volt az angol kutatásban.

Hasonló metodikával vizsgálta Norhammar a svéd populációt 2006 és 2013 között, ám a mortalitási többlet mellett a stroke, miokardiális infarktus, pitvar-fibrilláció és szívelégtelenség többletkockázatát is elemezte (67). A mortalitási kockázat 1,29 (1,26-1,32) és 1,27 (1,25-1,30) között változott a 8 év alatt, ami 1,3%-os csökkenésnek felel meg ($p=0,018$). A miokardiális infarktus többlet kockázata cukorbetegekben 74% és 68% között változott 3,6%-os csökkenést ($p=0,037$), míg az iszkémiás stroke rizikója 1,54 és 1,45 RR érték között változott 6,4%-os csökkenést mutatva a vizsgálati időszak alatt ($p=0,038$). A pitvar-fibrilláció 14%-17%-os emelkedést mutatott, míg a szívelégtelenség 71 és 75% között ingadozott, egyik esetben sem szignifikáns változás mellett.

Harding és mtsai egy az ausztrál National Diabetes Service Scheme adatbázisában 2000 és 2011 között végzett kutatása szerint az ösztörtalitati kockázat a diabéteszes populáción belül 26,29% és 20,27%-kal csökkent a 11 év alatt a 40-60 és a 60-85 éves korcsoportokban (68). A diabétesssel összefüggésbe hozható mortalitás 58,51 és 36,21%-kal csökkent ugyan ezen betegcsoportokban, míg a kardiovaszkuláris mortalitás esetén 51,28 és 45,13% mérséklődést találtak. Minden változás szignifikáns volt. Ugyan Harding a többletmortalitást és többletkockázatot nem vizsgálta, mégis értékes adatokat közöl a diabéteszes populáción belüli mortalitás változásáról.

E témakör bevezetőjében bemutatott, a diabétesz mortalitásra kifejtett hatásának bizonyítására kidolgozott metodikák közül a másodikra, a diabétesz diagnózisa

pillanatában képzett kontroll csoporthoz viszonyított mortalitás és kardiovaszkuláris rizikók mérésére is több kutatás található az irodalomban.

Tancredi és mtsai. a svéd nemzeti diabétesz regiszterben 1999 január 1-től 2011 december 31-ig felvett 2-es típusú cukorbetegeket követték a diagnózistól (69). Minden T2DM-beteghez öt kor-, nem- és lakhelyazonos kontrollt rendeltek, majd átlagosan 4,6-4,8 évig követték a két csoportot. Összességében 435.369 T2DM betegből 77.177 (17,7%) halt meg ezen időszak alatt, szemben a 306.097 regisztrált halálesettel a 2.117.483 fős kontroll csoportban (14,5%). A T2DM-betegeknél 15%-kal magasabb kockázatuk volt az összes halálozás tekintetében (korra korrigált HR:1,15; 95% CI 1,14-1,16). A kardiovaszkuláris halálozás HR értéke 1,14 volt (95% CI: 1,13-1,15).

Mind az összes halálozás, mind a kardiovaszkuláris mortalitás összefüggést mutatott a korrallal. A 2005 előtt, 55 éves kor alatt diagnosztizált T2DM-betegek esetében a mortalitási rizikó 2,81-nek bizonyult (95% CI: 2,46–3,21), míg a legidősebb, 75 éves, vagy azt meghaladó korú betegek esetében a HR 1,20 (95% CI: 1,17–1,22) volt. Amennyiben a születési helyet, edukációt és a komorbiditást is figyelembe vették a Cox-regresszióknál, az értékek némileg alacsonyabbak voltak, a legidősebb populációban minimálisan haladta meg a szignifikáns értéket a kontroll csoporthoz viszonyított mortalitási kockázat. A 2005 után diagnosztizált betegeknél a halálozás kockázata a legfiatalabb csoportnál mérsékeltebb volt 2,35 (95% CI:2,18–2,52), mint 2005 előtt, de az idősebb korcsoportban nem volt számottevő különbség. A kor és a mortalitás között az elemzés során összefüggést találtak (p -interaction<0,001), ugyanakkor a nemekkel nem állt összefüggésben a mortalitási többlet (p -interaction=0,21).

Némileg ötvözte a két, bevezetőben ismertetett metodikai megközelítést Rawshani, aki ugyancsak a széles körben ismert svéd diabétesz regiszterre (Swedish National Diabetes Register) alapozta elemzését (70). Az 1998 és 2012 között regisztrált betegekhez kor, nem és lakhely szerint illesztettek kontroll csoportot (ötszörös kontroll). Ebben az esetben nem a diagnózistól követték a T2DM-betegek kockázatát, hanem két évente meghatározták a T2DM- és kontroll csoportnak a kiindulási időszak (1998-1999) kor- és nemi megoszlására standardizált mortalitási kockázatot, majd azokat hasonlították össze egymással 1998 és 2014 között.

Az 1998 és 2014 között a T2DM csoportban a 10.000 betegévre számolt mortalitás ráta 69,6%-kal (95% CI:-95,5 - -43,2) csökkent, a relatív mortalitási kockázat csökkenése 21% volt (HR 0,79 95% CI:0,78-0,80). Azonos időszak alatt a kontroll csoport mortalitási rátája 134,7%-kal lett alacsonyabb (95% CI:-145,2- -124,1), és a relatív mortalitási kockázat csökkenése magasabbnak, 31%-osnak bizonyult (HR 0,69 95% CI: 0,68-0,70). A mortalitási kockázat csökkenése 13%-kal volt magasabb a kontroll csoportban, mint a T2DM-betegekben a 16 év vizsgálati időszak alatt (HR 0,87 95% CI: 0,85-0,89; $p < 0,01$).

4. Célkitűzések

Első vizsgálatunk célja a 2010. január 1 és 2013. december 31-e között újonnan diagnosztizált T2DM-betegek mortalitási, stroke és miokardiális infarktus többlet kockázatának felmérése volt kor-, nem- és lakhelyazonos kontroll, nem diabéteszes populációhoz viszonyítva. Továbbá a többletkockázat kor és nem szerint képzett alcsoportokon belüli változását is elemeztük, illetve megvizsgáltuk, hogy a kockázat ezekkel a faktorokkal összefüggésben van-e. Az eredményeket a nemzetközi irodalomban elérhető hasonló metodikájú vizsgálatok eredményeivel összevetettük és az azonosságokat és különbségeket értékeltük.

Második vizsgálatunk célja az volt, hogy a 2010 és 2013 között diagnosztizált T2DM-betegek mortalitási és kardiovaszkuláris kockázatának változását tanulmányozzuk a 10 évvel korábban, 2001 és 2004 között diagnosztizált T2DM-betegpopulációhoz képest.

5.1. Módszerek és statisztikai elemzések

5.1.1 A vizsgálat módszertana

Hazánkban az egészségügyi ellátásban részesülők központi beteg-nyilvántartását a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő (NEAK) adatbázisa vezeti. A NEAK a hazai fekvő- és járóbeteg-szakellátás, ill. a gyógyszerforgalommal (receptkiváltással) kapcsolatos jelentéseket havonta összegezi és tárolja minden egyes társadalombiztosítással rendelkező egyénről. Ebből adódóan a biztosítottak társadalombiztosítási azonosító jelükhöz (TAJ) és dátumhoz kötötten rendelkeznek olyan adatokkal, melyek lehetővé teszik egyes betegségek, azok miatt bekövetkezett járó és fekvőellátásban történt beavatkozások és a társadalombiztosítási támogatással rendelkező terápiák követését. Ugyan a NEAK elsődleges célja, hogy finanszírozási célból adatokat gyűjtsön, de az adatbázis a BNO-kódokkal jelölt betegségek diagnózisának dátumát is tartalmazza, rögzíti az OENO-kódokkal jelölt kezeléseket és diagnosztikus beavatkozásokat, és az összes terápias eljárást ATC-kódokkal, valamint a kórházi tartózkodás tényét és hosszát és így az adatbázis kutathatóvá válik. Mindemellett a biztosítottak haláláról is pontos adatokkal rendelkezik. A NEAK a magyar lakosság közel 100%-át lefedi (9.957.731 fő - Központi Statisztikai Hivatal adatai, 2012), kivéve néhány privát praxisban végzett ellátást, amelyek analízisünkön kívül esnek. A NEAK a kutatási eredményeket aggregált, anonim módon biztosította.

A NEAK adatbázis 2000. január 1 és 2014. október 31-e közötti időszaka állt rendelkezésünkre vizsgálatunk elvégzésére. Retrospektív-kohorsz vizsgálatunkba azok a T2DM betegek kerültek bevonásra, akik első alkalommal részesültek antidiabetikus terápiában. Azokat az antidiabetikus kezelésben (ATC A10) részesülő

betegeket tekintettük T2DM-betegeknek, akik nem feleltek meg a T1DM-betegsége meghatározott kritériumoknak.

Miután a klinikai gyakorlatból tudjuk, hogy az alapvető diabetes-típus jelölése (T1DM: E10, T2DM: E11) gyakran nem következetes a betegdokumentációban, egy hierarchikus rendszert dolgoztunk ki a T1DM azonosítására. Ezt követően T2DM-betegeknek tekintettük azokat, akik nem feleltek meg az T1DM-betegség kritériumának.

1. T1DM-nek tekintettük azt a beteget, akinek volt E10 BNO kódja (T1DM), és $E10/(E10+E11)$ kód arány az adott betegnél 50%-nál nagyobb volt, emellett volt inzulinkiváltása, és 180 napon túl nem volt orális antidiabetikum (OAD) kiváltása.
2. T1DM-nek tekintettük azt a beteget is, akinek volt E10 BNO kódja (T1DM), és $E10/(E10+E11)$ kód arány az adott betegnél 50%-nál nagyobb volt, emellett volt inzulinkiváltása, és 180 napon túl legfeljebb 3 OAD-kiváltása és legalább 6 inzulin-kiváltása volt.
3. Továbbá T1DM-nek tekintettük azt a beteget is, akinek nem volt E10 BNO kódja (T1DM) és/vagy E11 BNO kódja, de volt inzulinkiváltása, és 180 napon túl legfeljebb 3 OAD-kiváltása és legalább 6 inzulin-kiváltása volt, illetve 2000-ben még nem volt gyógyszeres terápián és a legelső kiváltáskor legfeljebb 35 éves volt.
4. T1DM-nek tekintettük azt a beteget is, akinek volt E10 BNO kódja (T1DM), és $E10/(E10+E11)$ kód arány az adott betegnél 50%-nál nagyobb volt, emellett a legelső gyógyszerkiváltása inzulin kezelés volt, melyet követően 180 napon túl lehetett tetszőleges mennyiségű OAD-kiváltása úgy, hogy azok mindegyikének 7 napos környezetében volt inzulinkiváltás is.

5. Továbbá T1DM-nek tekintettük azt a beteget is, akinek volt E10 BNO kódja (T1DM), és $E10/(E10+E11)$ kód arány az adott betegnél 50%-nál nagyobb volt, emellett a legelső kiváltás inzulin volt, amelyet 180 napon belül kizárólag inzulinkiváltás követett, de 180 napon túl lehetett tetszőleges mennyiségű OAD-kiváltás úgy, hogy 7 napos környezetében egyszer sem volt inzulinkiváltás, valamint az utolsó OAD kiváltás után volt még legalább 1 inzulinkiváltás.
6. T1DM-nek tekintettük azt a beteget is, akinek volt E10 BNO kódja (T1DM), és $E10/(E10+E11)$ kód arány az adott betegnél 50%-nál nagyobb volt, emellett a legelső kiváltás inzulin volt, amelyet 180 napon belül kizárólag inzulinkiváltás követett, de 180 napon túl lehetett tetszőleges mennyiségű OAD-kiváltás úgy, hogy némelyik 7 napos környezetében volt, mások környezetében pedig nem volt inzulinkiváltás, de az utolsó 6 napos környezetében, vagy azt követően volt még legalább 1 inzulinkiváltás.
7. Azok a betegek, akik a fenti szabályok bármelyike szerint a T1DM csoportba sorolódtak, de a diagnózis idején már betöltötték a 40. életévüket, a T2DM csoportba kerülnek át, tekintettel arra, hogy 40 év felett a T1DM megjelenése ritkább.

Első vizsgálatunk célja a cukorbetegség kardiovaszkuláris megbetegedésekre és az összhalálásra kifejtett hatásának vizsgálata volt, ezért a cukorbetegség diagnózisának időpontját meghatározva, kizárólag a vizsgált időintervallumban újonnan diagnosztizált populációt vontuk be kutatásunkba.

A cukorbetegség kialakulásának időpontját vagy a diabétesz BNO-kódjának (E10-E14) első előfordulása vagy az első antidiabetikus kezelés időpontja jelentette, attól függően, hogy melyiket rögzítették előbb. A NEAK adatbázisban nyilvántartott E10-14 BNO és az antidiabetikus kezelés A10 ATC kódjának rögzítése biztosította azt, hogy a hazai diabétesz ellátásban érintett T2DM-betegek mindegyike bevonásra kerülhessen a tanulmányunka.

Első vizsgálatunk – T2DM-betegek többlet kardiovaszkuláris rizikójának mérésére felállított módszertan

A 2010. január 1. és 2013. december 31. között diagnosztizált T2DM-betegek (n=152.678) képezték a kiindulási populációt. Tehát a vizsgálatba csak azok a T2DM-betegek kerülhettek be, akiknél 2001. január 1 és 2009. december 31-e között nem, de 2010. január 1. és 2013. december 31-e között megfeleltek a beválogatási kritériumoknak. A kontrollcsoportot (n=305.356) véletlenszerűen választottuk ki a NEAK-adatbázisban nyilvántartott magyar populációból úgy, hogy minden cukorbeteghez két, a diagnózis időpontjában kor-, nem- és lakhely-azonos, nem cukorbetegget rendeltünk 1:2 arányt biztosítva. E kontrollcsoport esetében alapvető kritérium volt, hogy a vizsgálati időszakot megelőzően vagy alatt az antidiabetikus kezelés ATC kódját, vagy diabétesszel összefüggő BNO-kódot ne rögzítsenek a NEAK adatbázisában.

A rendelkezésre álló NEAK adatforrás információkat tartalmazott az összhalálózásról, a cukorbetegség járó- vagy fekvőbeteg ellátásban diagnosztizált kardiovaszkuláris szövődményeiről, mint pl. akut miokardiális infarktus (BNO I21-24) iszkémiás és/vagy hemorrágiás stroke (BNO I61-63, G4630, G4640, G4580, G4590). A nemzetközi betegségosztályozás (BNO) tizedik módosítását használtuk az akut miokardiális infarktus és a stroke diagnózisának meghatározására. Az elhalálozás dátumát is a NEAK adatbázisa biztosította, azonban ez az adatbázis nem tartalmazza a halál pontos okát, ezért elemzésünk során csak az összes halálózást vizsgáltuk.

A miokardiális infarktus, stroke és összhalálozás előfordulását összesen 58 hónapon keresztül követtük a 2010. január 1-jétől 2014. október 31-e közötti időszakban, mind az újonnan diagnosztizált T2DM betegek mind a kontroll csoport esetében. Majd a két kar túlélési eredményeit összehasonlítottuk.

Második vizsgálat – T2DM-betegek kardiovaszkuláris rizikójának változásának mérésére felállított módszertan

Két csoportot képeztünk, a 2010. január 1 és 2013. december 31-e között újonnan diagnosztizált T2DM-betegek csoportját (n=152.678) a 2001. január 1 és 2004. december 31. között ugyancsak újonnan diagnosztizált betegek csoportjához (n=274.109) képest vizsgáltuk. A két T2DM populációban előforduló kardiovaszkuláris események és halálozás előfordulását a diagnózist követő 48 hónapban vizsgáltuk.

Mindkét vizsgálati fázisban a diagnóziskor rögzített életkor alapján 10 éves kohorszokat képeztünk (>70, 61-70, 51-60, 41-50, 31-40 és <31). A betegek vizsgált eseményeit nemek szerint is értékeltük.

A tanulmányt a Pécsi Tudományegyetem Orvostudományi Központjának Regionális Kutatási-Etikai Bizottsága hagyta jóvá (tanulmányi engedély száma: 6962/2017). A vizsgálati protokollt a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő is felülvizsgálta és engedélyezte (NEAK azonosítószám: S04/161/2016).

5.1.2 Statisztikai analízis

Első vizsgálatunkban a kontroll csoportot nemre, korra és az állandó lakhely irányítószáma alapján párosítottuk a diabéteszsel újonnan diagnosztizáltak csoportjához. A túlélési elemzést Cox-regresszióval végeztük, korcsoportra és nemre korrigálva. A halálozás kockázata magasabb volt a diabétesz diagnózisa utáni négy hónapban, valamint a stroke és a miokardiális infarktus kockázata az első hónapban, ezért dummy-változó használatával szétválasztottuk a kezdeti hatást a hosszú távú hatástól. A szimultán konfidencia-intervallumokat kontraszt-mátrix segítségével számoltuk. Az átlagos életkort és az utánkövetési időt Welch-féle kétmintás t-próbával hasonlítottuk össze. Az infarktus, illetve stroke gyakoriságát khi-négyzet próbával hasonlítottuk össze. Az elemzést az R-statisztikai program 3.4.2 (2017-09-28) verziójával végeztük, a survival-, survminer- és a multcomp csomagok felhasználásával.

Második vizsgálatunkban Cox-regressziós modellt használtunk a halál, az MI és a stroke kockázati arányának meghatározására a 2001-2004 és a 2010-2013 közötti időszakban diagnosztizált betegeknél. A modellt a nem és a korcsoport kiindulási különbségeihez igazítottuk (0-18, 19-30, 31-40, 41-50, 51-60, 61-70, 71 év). Mivel az arányos kockázati feltételezés nem volt kielégítő a modellben, időfüggő kovarianciát alkalmaztunk: a modellben a 2010–2013-as csoport cukorbetegség kezdetének

lineáris függvénye szerepelt. Ebben az esetben a Cox-modell becslése szerint a kockázatarány az idő folyamatos függvénye.

Ennek a statisztikai megközelítésnek a fő előnye, hogy így képesek vagyunk becsülni a kockázati különbségeket a beteg élete bármely pontján a diagnózistól kezdve, összehasonlítva a 2010-2013 és 2001-2004 közötti időszakokat. Ezért lehetséges a diagnózis idejére vonatkozó kockázatot is értékelni. Továbbá, ha összehasonlítjuk a diabétesz későbbi fázisának ugyanazt az időpontját, megbecsülhetjük a cukorbetegség ellátásának hatását egy évtized alatt.

Bár az MI időfüggése nem volt szignifikáns, a modellbe belevettük, hogy megmutassuk az enyhe megfigyelt változásokat.

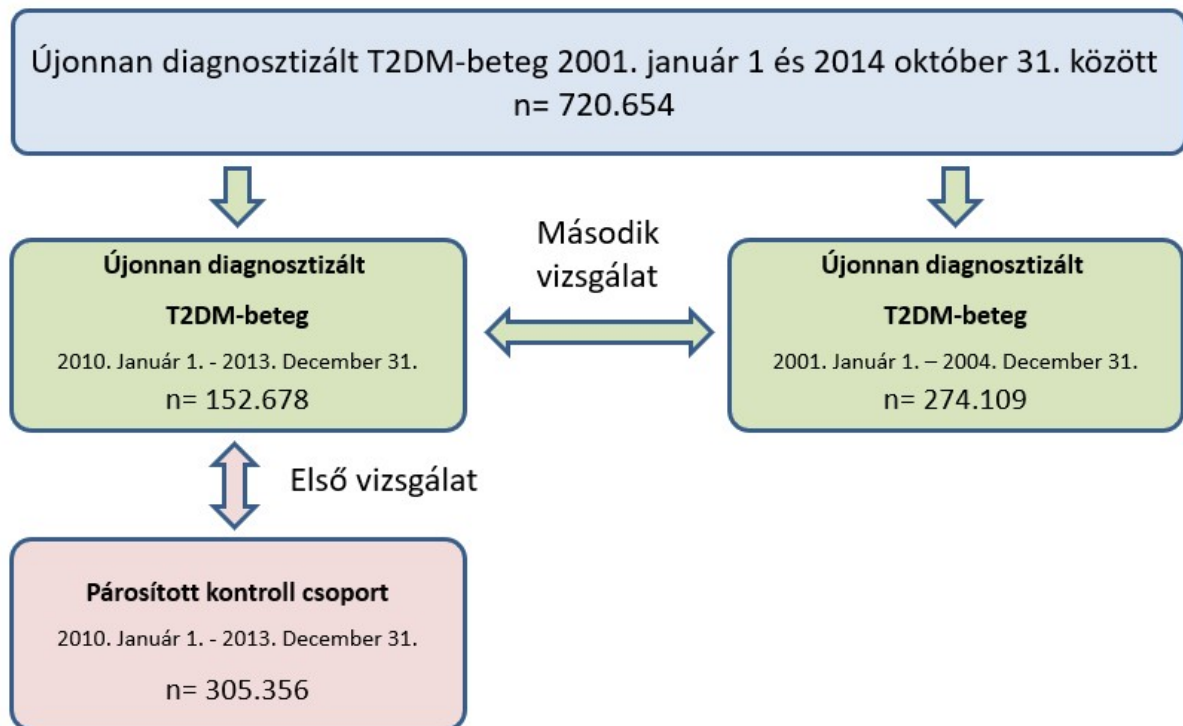
Az adatok elemzésére 2014. október 31-ig bezárólag volt lehetőségünk. Ezért a betegeket a diagnózistól az eseményig vagy a halálig követtük, vagy a 48 hónapos követési időszak végéig, vagy a vizsgálat végéig (2014. október 31-ig).

Az első hónapban a kockázat sokkal magasabb volt, valószínűleg azért, mert sok esetben a cukorbetegséget csak az esemény bekövetkezésekor diagnosztizálták. A lehetséges torzítás kiküszöbölése érdekében a diagnózist követő első hónap után kezdtük el a nyomon követést.

Az elemzést R-szoftverrel, 3.4.2 verzióval (2017-09-28) - R Core Team (2017) végeztük (R Statisztikai Számítástechnikai Alapítvány, Bécs, Ausztria).

6. Eredmények

6.1. Első vizsgálat – A magyar T2DM-betegek száma és jellemzői



1. ábra A kutatás szerkezete

A metodikában részletezett bevonási és kizárási kritériumok alapján összesen 720.654 olyan T2DM beteget azonosítottunk a NEAK adatbázisban, akik diagnózisa 2001. január 1. és 2014. október 31. közé esett, s nem szerepelt a NEAK adatbázisban 2000. január 1. és december 31. között, azaz újonnan diagnosztizált T2DM betegnek tekinthetjük (1. ábra). Az így képzett alappopulációból a vizsgálat módszertani fejezetében leírtak szerint az első vizsgálatunk alapjául vettük azt a 152,678 főt, akiknél 2010. január 1. és 2013. december 31. között diagnosztizáltak cukorbetegséget. Ehhez a csoporthoz rendelt kontroll populáció elemszáma

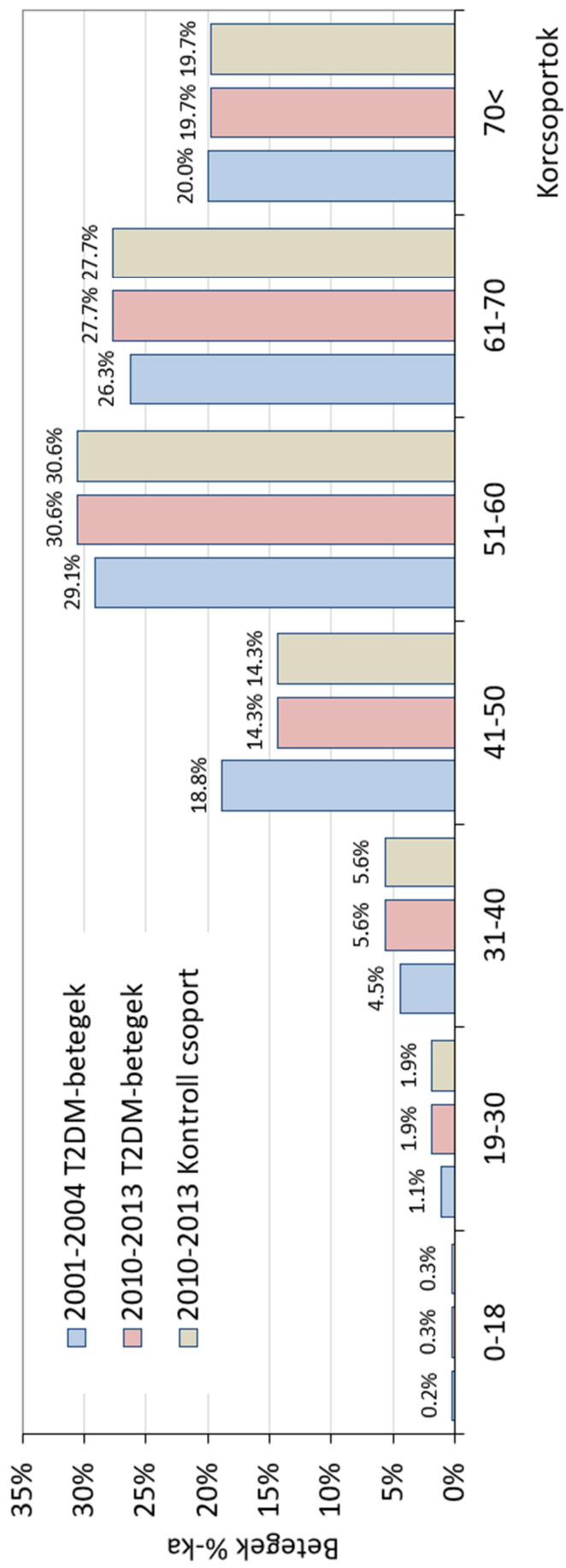
| Korcsoport | 2001-2004 T2DM-betegek | | | 2010-2013 T2DM-betegek | | | 2010-2013 Kontroll csoport | | | | | |
|---------------|------------------------|----------------|----------------|------------------------|----------------|---------------|----------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | Összes | Férfi | Nő | Nők %-os arány | Összes | Férfi | Nő | Nők %-os arány | Összes | Férfi | Nő | Nők %-os arány |
| 0-18 | 583 | 175 | 408 | 69,98% | 394 | 78 | 316 | 80,20% | 788 | 156 | 632 | 80,20% |
| 19-30 | 3.088 | 1.379 | 1.709 | 55,34% | 2.852 | 702 | 2.150 | 75,39% | 5.704 | 1.404 | 4.300 | 75,39% |
| 31-40 | 12.215 | 6.881 | 5.334 | 43,67% | 8.621 | 4.707 | 3.914 | 45,40% | 17.242 | 9.414 | 7.828 | 45,40% |
| 41-50 | 51.583 | 28.767 | 22.816 | 44,23% | 21.827 | 13.345 | 8.482 | 38,86% | 43.654 | 26.690 | 16.964 | 38,86% |
| 51-60 | 79.821 | 39.204 | 40.617 | 50,89% | 46.659 | 24.422 | 22.237 | 47,66% | 93.318 | 48.844 | 44.474 | 47,66% |
| 61-70 | 72.044 | 31.555 | 40.489 | 56,20% | 42.243 | 19.738 | 22.505 | 53,28% | 84.486 | 39.476 | 45.010 | 53,28% |
| 70< | 54.775 | 20.433 | 34.342 | 63,00% | 30.082 | 10.448 | 19.634 | 65,27% | 60.164 | 20.896 | 39.268 | 65,27% |
| Összes | 274.109 | 128.394 | 145.715 | 53,16% | 152.678 | 73.440 | 79.238 | 51,90% | 305.356 | 146.880 | 158.476 | 51,90% |

1. táblázat A kutatás két részébe bevont betegek megoszlása korcsoport és nemek szerint (nem közölt táblázat)

kétszeres, 305.356 fő volt. Mindkét esetben a nők aránya 51,9% lett (**1. táblázat**), legmagasabb 30 év alatt és 70 év felett volt.

A kutatás második fázisában a kiindulási csoport megegyezik az első fázis T2DM-betegeinek csoportjával (2010. január 31.- 2013. december 31. n=152.678). Ehhez a csoporthoz hasonlítottuk azokat a T2DM-betegeket, akiket 2001. január 1. és 2004. december 31. között diagnosztizáltak. Ennek a csoportnak az elemszáma 274.109 volt, melynek 53,16%-a volt nő. A nők legmagasabb aránya a 0-18 és a 70< korcsoportban található (69,9% és 62,7%).

A **2. ábra** szerint a vizsgálati populációk több mint felét az 51-60 és a 61-70-es korcsoportok adták, (29,12% és 26,28% valamint 30,56% és 27,67%). Ugyanakkor a 2001-2004-es T2DM populáció 41-50 éves alcsoportja jelentősen magasabb, mint a 2010-2013-as populáció esetében (18,82% és 14,30%).



2. ábra A kutatásba bevont betegek korcsoport szerinti megoszlásának összehasonlítása (nem közölt ábra)

6.2 A T2DM többletkockázatának elemzése

6.2.1 Első vizsgálat: 2010-2013 között diagnosztizált T2DM betegek kockázata

(71)

A 2010. január 1. és 2013. december 31. között diagnosztizált T2DM-betegekhez korban, nemben és lakhely címe szerint azonos, két kontrollt illesztettünk, majd a túlélésüket vizsgáltuk 58 hónapon keresztül. Az összehasonlító vizsgálatunk két populációjának jellemzőit a **2. táblázatban** mutatjuk be részletesen.

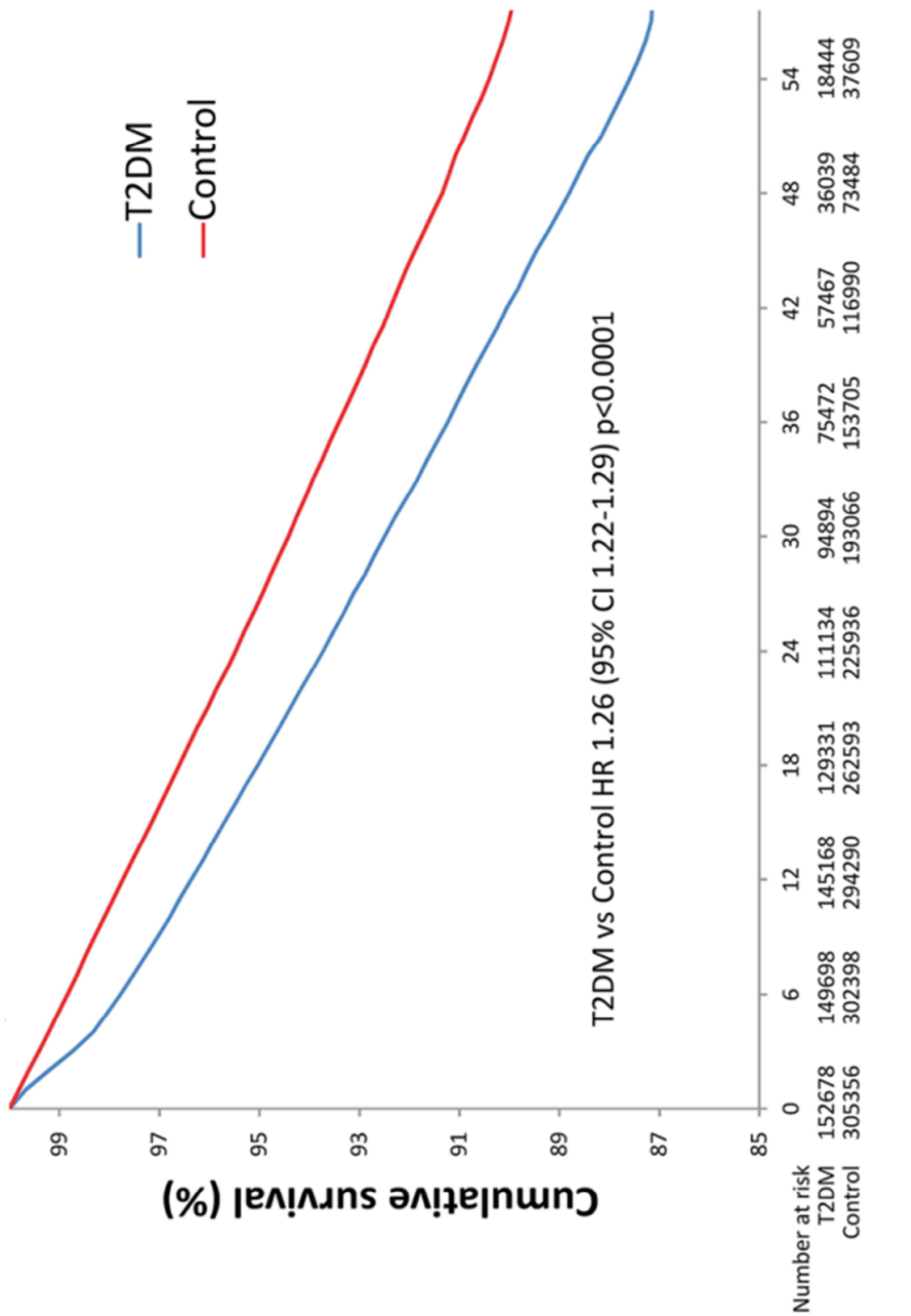
| | T2DM | Control | p value |
|---------------------------------|-------------------|-------------------|----------------|
| Population (n) | 152,678 | 305,356 | |
| Age (years) | 59.43 (59.4–59.5) | 59.43 (59.3–59.4) | 1 |
| Female-no. (%) | 79,238 (51.9) | 158,476 (51.9) | 1 |
| Age (years—95% CI) | 60.89 (60.8–61.0) | 60.89 (60.8–61.0) | 1 |
| Male—no. (%) | 73,440 (48.1) | 146,880 (48.1) | 1 |
| Age (years—95% CI) | 57.9 (57.8–57.9) | 57.9 (57.8–57.9) | 1 |
| Year of diagnosis (range) | 2010–2013 | 2010–2013 | |
| Mean follow-up (year—95% CI) | 2.3 (2.3–2.3) | 2.4 (2.4–2.4) | <0.0001 |

2. táblázat A 2010 és 2013 között diagnosztizált T2DM-betegek és a kontroll csoport jellemzői

A 152.678 T2DM-beteg átlag életkora 59,43 (SD 59,4) év volt, mely a kontroll csoportban (n=305.356) is azonosnak bizonyult (p=1,00). A bevont betegek és a kontroll csoport 51,9%-a volt nő, akiknek átlagos életkora a diagnózis idején magasabb, 60,89 (60,8) év volt, mint a férfiaké (57,9 év; 57,8).

A betegek mortalitás-, stroke- és miokardiális infarktus-mentes túlélését átlagosan 2,3 évig követtük a T2DM-csoportban és 2,4 évig a kontroll esetében.

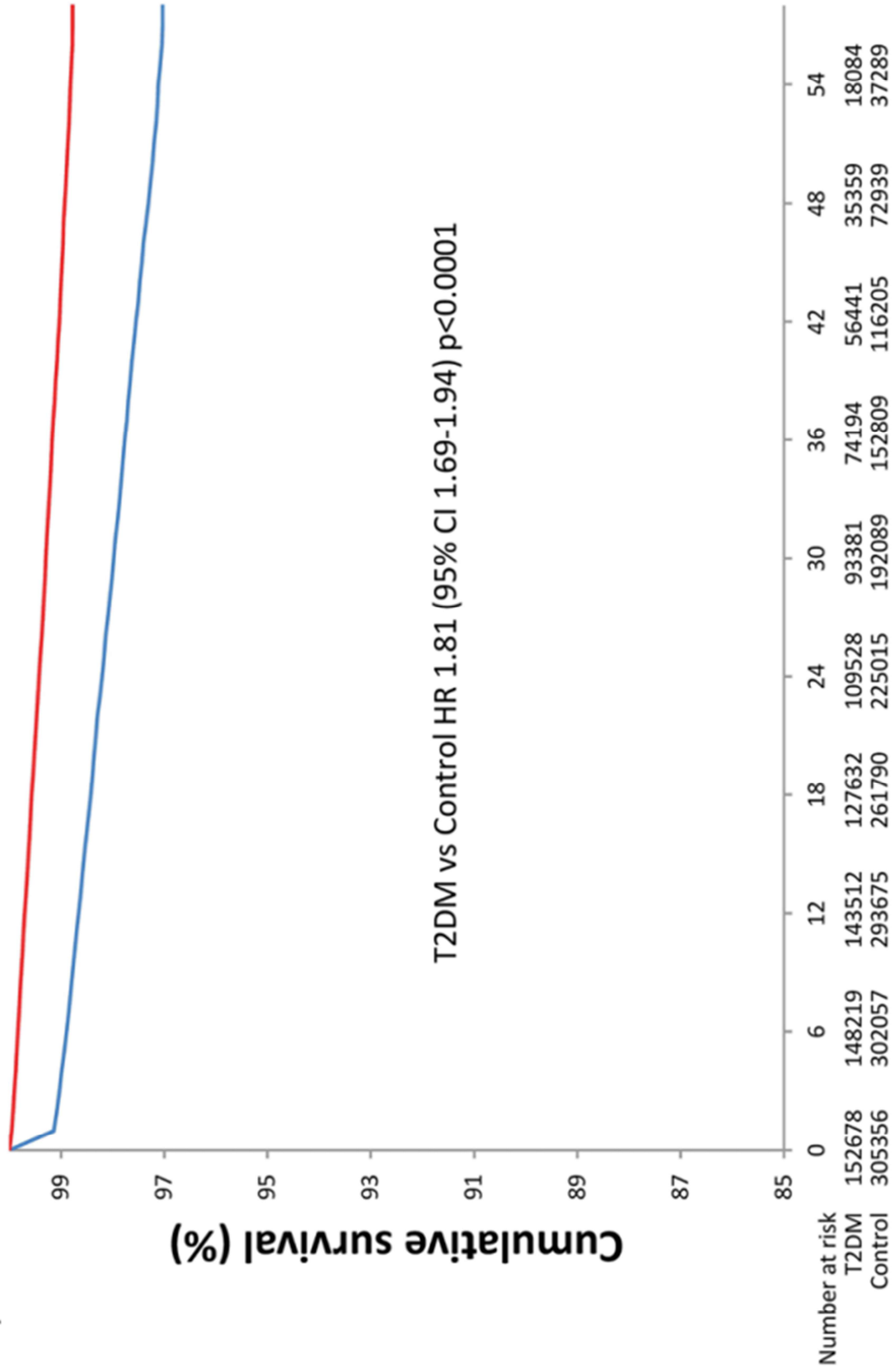
A T2DM-csoport túlélésében egy kezdeti esés tapasztalható (**3. ábra**). A 12 hónapos eseménymentes túlélés 96,36% volt. Ezzel szemben a kontroll csoport túlélése ugyan ezen időszakban 97,74% volt. A két görbe közti abszolút különbség a 12. hónapban 1,37%, a relatív rizikócsökkenés pedig -37,74% volt ($p < 0.0001$) az első utánkövetési év végén. A mortalitás relatív kockázatcsökkenése a második, harmadik és negyedik év végén egyre kisebb, -27,89%, -24,78% és -22,66% volt (p mindhárom esetben $< 0,001$). A negyedik év végére abszolút értékben 2,54%-kal több T2DM-beteg halt meg, mint nem diabéteszes kontroll személy. A teljes utánkövetés időszakában számolt esélyhányados (HR) értéke 1,26 (95% CI:1,22-1,29; $p < 0,0001$) volt.



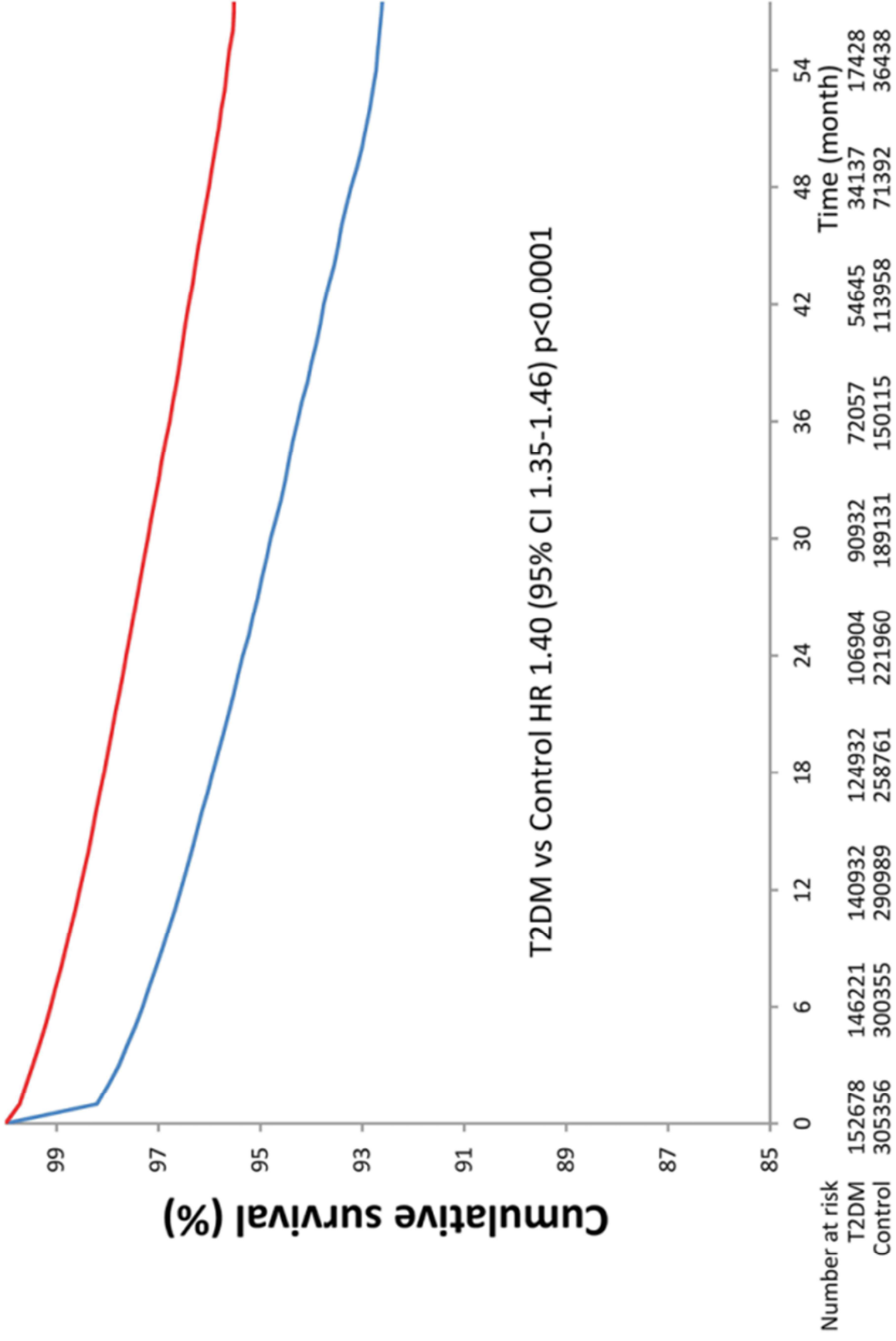
3. ábra A 2010 és 2013 között diagnosztizált T2DM-betegek és a kontrollok mortalitás-mentes túlélése

A **4. ábrán** azt látjuk, hogy a diabéteszes csoport miokardiális infarktus-mentes túlélése az első hónapban már 99,14%-ra esik, míg kontroll csoport esetén a bevont személyek 99,96%-a AMI nélkül élt túl, azaz a T2DM-betegek 0,86%-ánál az miokardiális infarktus időpontja egybeesik a T2DM diagnózisának időpontjával. Az első év végén 1,07%-kal több T2DM-beteg szenvedett miokardiális infarktusban, mint a kontrol csoport tagjai, a relatív kockázatcsökkenés -79,61% volt ($p < 0,001$), ami a negyedik év végére 61,06%-ra csökkent. A teljes időszak esélyhányadosa (HR) 1,81 (95% CI:1,69-1,94; $p < 0,0001$) volt.

A stroke kockázata a dianózt követő első hónapban az AMI-hoz hasonlóan megemelkedik a diabéteszes karon, a betegek 1,79%-ánál fordul elő stroke, míg a kontroll csoportban csak 0,28%-ban (**5. ábra**). Az első évben a relatív kockázat -57,65%, a következő évek végén -49,20%, -43,70% és végül a negyedik évben -41,11% (p minden esetben $< 0,001$). A teljes időszak esélyhányadosa 1,40 (95% CI: 1,35-1,46; $p < 0,0001$) volt.



4. ábra A 2010 és 2013 között diagnosztizált T2DM-beteggel és a kontrollok miokardiális infarktus-mentes túlélése



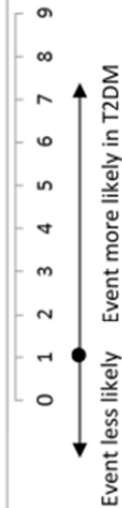
5. ábra A 2010 és 2013 között diagnosztizált T2DM-betegek és a kontrollok stroke-mentes túlélése

6.2.2. Eredmények korcsoportok szerint

A mortalitás- és a kardiovaszkuláris kockázat korfüggő változását a **6. ábra** részletezi. A mortalitás esélyhányadosa 70 év felett 1,29 volt (95% CI: 1,14-1,26; $p < 0,0001$), míg 61-70 és 51-60 év között 1,20 és 1,22-nek bizonyult (p mindkét esetben $< 0,0001$). A HR a negyvenes és harmincas korcsoportokban 1,48 és 1,98-ra emelkedett (p értéke $< 0,0001$ és $= 0,0002$). Az interakciós analízis a mortalitás kockázatának korfüggését tekintve szignifikáns lett ($p = 0,01$)

T2DM-betegeknél a miokardiális infarktus- és a stroke kockázata is emelkedett a csökkenő korrallal: 31-40 évesek esetén az MI HR-értéke 3,50 (CI 95%: 1,70-7,23; $p = 0,0002$), míg a stroke 4,64 volt (CI 95%: 2,55-8,45; $p < 0,0001$). Ugyanezen kockázatok a 70 év feletti korcsoportban 1,78-nak (CI 95%: 1,59-2,00; $p < 0,0001$) és 1,31-nek (95% CI: 1,24-1,39; $p < 0,0001$) bizonyultak. A p -interakciós tesztek az életkor jelentős összefüggését mutatták a miokardiális infarktusra és stroke-ra tekintettel (p -interaction = 0,003 és $< 0,0001$)

| T2DM vs Control | Number of population | | Number of events | | Hazard ratio (95% CI) | p value |
|------------------------------|----------------------|-------------|------------------|------------|-----------------------|----------|
| | T2DM | Control | T2DM | Control | | |
| Mortality | | | | | | |
| 71 and over | 30 082 | vs. 60 164 | 6 753 | vs. 9 875 | 1.29(1.24-1.34) | p<0.0001 |
| 61-70 | 42 243 | vs. 84 486 | 3 571 | vs. 5 716 | 1.20(1.14-1.26) | p<0.0001 |
| 51-60 | 46 659 | vs. 93 318 | 2 379 | vs. 3 699 | 1.22(1.14-1.30) | p<0.0001 |
| 41-50 | 21 827 | vs. 43 654 | 621 | vs. 783 | 1.48(1.30-1.69) | p<0.0001 |
| 31-40 | 8 621 | vs. 17 242 | 85 | vs. 70 | 1.98(1.34-2.92) | p=0.0002 |
| 19-30 | 2 852 | vs. 5 704 | 6 | vs. 10 | 1.20(0.44-3.30) | p=0.725 |
| Total | 152 678 | vs. 305 356 | 13 417 | vs. 20 154 | 1.26(1.22-1.29) | p<0.0001 |
| Interaction | | | | | | p=0.01 |
| Myocardial Infarction | | | | | | |
| 71 and over | 30 082 | vs. 60 164 | 1 041 | vs. 872 | 1.78(1.59-2.00) | p<0.0001 |
| 61-70 | 42 243 | vs. 84 486 | 948 | vs. 763 | 1.57(1.39-1.79) | p<0.0001 |
| 51-60 | 46 659 | vs. 93 318 | 922 | vs. 628 | 1.85(1.62-2.11) | p<0.0001 |
| 41-50 | 21 827 | vs. 43 654 | 360 | vs. 162 | 2.76(2.16-3.52) | p<0.0001 |
| 31-40 | 8 621 | vs. 17 242 | 55 | vs. 16 | 3.50(1.70-7.23) | p=0.0002 |
| 19-30 | 2 852 | vs. 5 704 | 4 | vs. 1 | 8.02(0.90-71.71) | p=0.0627 |
| Total | 152 678 | vs. 305 356 | 3 330 | vs. 2 442 | 1.81(1.69-1.94) | p<0.0001 |
| Interaction | | | | | | p=0.003 |
| Stroke | | | | | | |
| 71 and over | 30 082 | vs. 60 164 | 3 326 | vs. 4 220 | 1.31(1.24-1.39) | p<0.0001 |
| 61-70 | 42 243 | vs. 84 486 | 2 707 | vs. 3 114 | 1.30(1.21-1.39) | p<0.0001 |
| 51-60 | 46 659 | vs. 93 318 | 1 958 | vs. 1 799 | 1.62(1.49-1.76) | p<0.0001 |
| 41-50 | 21 827 | vs. 43 654 | 440 | vs. 319 | 2.12(1.77-2.55) | p<0.0001 |
| 31-40 | 8 621 | vs. 17 242 | 68 | vs. 21 | 4.64(2.55-8.45) | p<0.0001 |
| 19-30 | 2 852 | vs. 5 704 | 3 | vs. 2 | 3.00(0.50-7.96) | p=0.229 |
| Total | 152 678 | vs. 305 356 | 8 502 | vs. 9 475 | 1.40(1.35-1.46) | p<0.0001 |
| Interaction | | | | | | p<0.0001 |



6. ábra A 2010 és 2013 között diagnosztizált T2DM-betegek és a kontrollok mortalitási-, miokardiális infarktus- és stroke-mentes túlélése korcsoportos bontásban (*A 95% CI értéket nem ábrázoltuk)

6.2.3. Nemek szerinti összehasonlítás

A cukorbeteg 52%-a férfi, 48% nő volt. A cukorbeteg férfiak és nők esetében magasabb arányú mortalitást és kardiovaszkuláris megbetegedést találtunk, mint a nem diabéteszes kontroll csoportban (mortalitás aránya: 9,2% és 8,5%, a miokardiális infarktusé 2,8% és 1,6% és a stroke-é 5,7% és 5,5%). A T2DM-populáció kontroll csoporthoz viszonyított mortalitási (1,17 és 1,37) és kardiovaszkuláris kockázata mindkét nem esetében szignifikánsan magasabb volt (**7. ábra**). Az interakciós analízis a női nem esetében a T2DM magasabb hatását mutatta a halálozási és stroke kockázatra, mint férfiakban, míg e nemi különbség a miokardiális infarktusban nem volt kimutatható.

| Male vs Female | Number of population | | Number of events | | Hazard ratio (95% CI) | Interaction p value |
|------------------------------|----------------------|-------------|------------------|------------|-----------------------|---------------------|
| | T2DM | Control | T2DM | Control | | |
| Mortality | | | | | | |
| Male | 73 440 | vs. 146 880 | 6 725 | vs. 10 905 | 1.17(1.12-1.21) | |
| Female | 79 238 | vs. 158 476 | 6 692 | vs. 9 249 | 1.37(1.31-1.42) | p<0.000 |
| Myocardial infarction | | | | | | |
| Male | 73 440 | vs. 146 880 | 2 042 | vs. 1 473 | 1.83(1.68 -2.00) | |
| Female | 79 238 | vs. 158 476 | 1 288 | vs. 969 | 1.77(1.59-1.98) | p=0.64 |
| Stroke | | | | | | |
| Male | 73 440 | vs. 146 880 | 4 171 | vs. 4 688 | 1.33(1.26-1.41) | |
| Female | 79 238 | vs. 158 476 | 4 331 | vs. 4 787 | 1.47(1.40-1.55) | p=0.01 |



7. ábra A 2010 és 2013 között diagnosztizált T2DM-betegek és a kontrollok mortalitás-, miokardiális infarktus- és stroke-mentes túlélése nemek szerinti bontásban

6.3. A 2001-2004 és 2010-2013 között diagnosztizált T2DM betegek kardiovaszkuláris- és mortalitási kockázatának változása

A második vizsgálat eredményei (72)

A két időszakban, 2001-2004 és 2010-2013 között diagnosztizált betegek jellemzőit a **3. táblázatban** mutatjuk be. A két periódusban résztvevő betegek minden paraméterben különböztek, kivéve a korábbi szívinfarktus előfordulását.

| | Type 2 diabetes 2001–2004 | Type 2 diabetes 2010–2013 | <i>p</i> -value |
|------------------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------|
| Population (<i>n</i>) | 274.109 | 152.678 | <i>p</i> < 0.0001 |
| Age (years) | 59.33 (±12.43) | 59.43 (±2.92) | <i>p</i> = 0.0088 |
| Female - no. (%) | 145.715 (53.2) | 79.238 (51.9) | <i>p</i> < 0.0001 |
| Age (years) | 60.74 (±12.61) | 60.89 (±13.70) | <i>p</i> = 0.0127 |
| Male - no. (%) | 128.394 (46.8) | 73.440 (48.1) | <i>p</i> < 0.0001 |
| Age (years) | 57.72 (±12.01) | 57.9 (±11.82) | <i>p</i> = 0.0094 |
| Prior Myocardial Infarction (%) | 1.427 (0.5) | 814 (0.5) | <i>p</i> = 0.9608 |
| Prior Stroke (%) | 2.989 (1.1) | 2.599 (1.7) | <i>p</i> < 0.0001 |

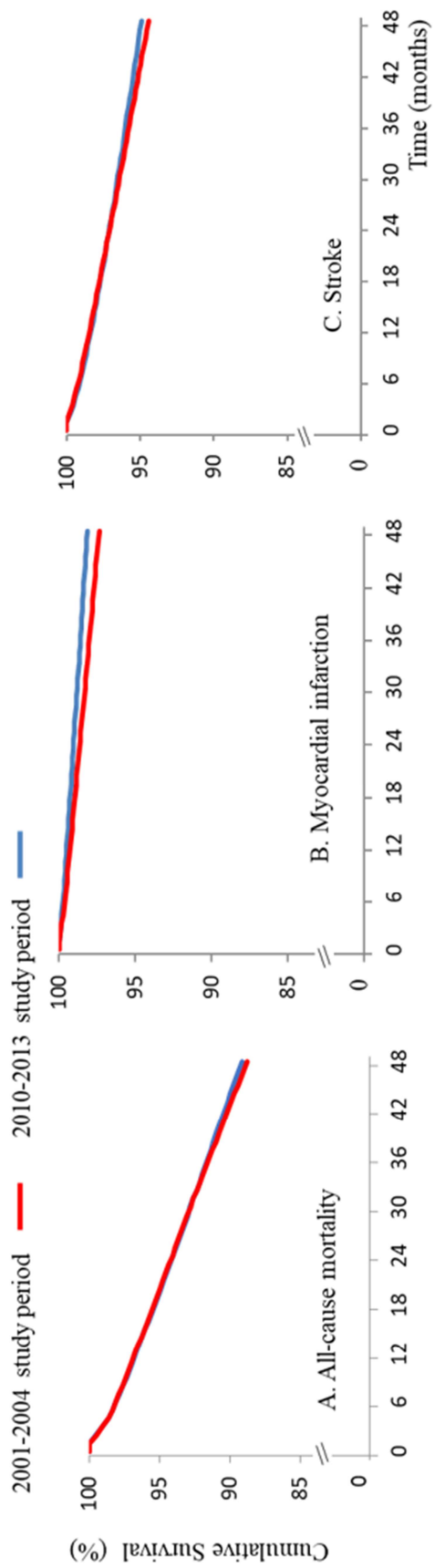
3. táblázat A 2001-2004 és 2010-2013 között diagnosztizált T2DM-populáció jellemzői

2001-2004 közötti időszakban 274.109 olyan T2DM-beteget diagnosztizáltak Magyarországon, akiknél antidiabetikus terápiát indítottak az ezt követő időszakban (**3. táblázat**). A betegek átlagos életkora 59,33 (95% CI:59,3-59,4) év, 53,2 %-uk nő volt. 2010-2013-as periódus alatt 152.238 T2DM-beteget diagnosztizáltak, kiknek átlagos életkora 59,43 év volt (95% CI:59,4-59,5). Az első periódus alatt az új betegek 0,5%-ánál a diagnózist megelőző időszakban miokardiális infarktust, 1,1%-ánál

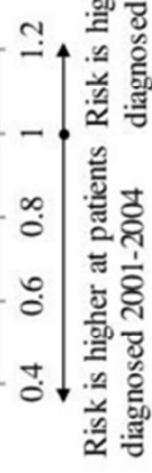
stroke-ot találtak, míg a második periódusban ezek a társbetegségek 0,5%-ban és 1,7%-ban fordultak elő a diagnózist megelőzően.

A 2001-2004 között diagnosztizált T2DM-betegek körében az utánkövetési időszak alatt 31.884 halálozást (11,63%) rögzítettünk, míg a 2010-től 2013-ig terjedő időszakban bevont 152.668 betegnél 13.007 (8,52%) halálozás történt. A 48 hónapban a 2001-2004-es populáció 88,73%-a, a 2010-2013-es kar 89,11%-a volt életben (**8. ábra**). A 2010-2013 között diagnosztizált betegeknek 4 évvel a diagnózis után 13%-kal nagyobb esélye volt a túlélésre (HR 0,87 95%CI 0,82-0,93; <0,0001). A 2001-2004 vizsgálati időszakban összesen 9.220 miokardiális infarktus és 18.496 stroke esemény került rögzítésre, míg a 2010-2013 periódusban 2.368 AMI és 8.357 stroke eset. A későbbi periódus T2DM-betegeinek 1,85%-ánál, míg a korábbi, 2001-2004 között diagnosztizált populáció 2,61%-ánál diagnosztizáltak miokardiális infarktust a 48 hónap során. Stroke-ot a betegek 5,08% (2001-2004) és 5,55%-ánál (2010-2013) diagnosztizáltak a vizsgálat két ágában, a 4 év alatt.

A negyedik év végén a miokardiális infarktus esélyhányadosa 0,73 (95% CI: 0,63-0,83; p<0,0001) volt, míg a stroke HR-értéke a 48. hónapban 0,72 volt (95%CI:0,65-0,79; p<0,0001).



| | Number of events | | Hazard ratio (95% CI) | p value |
|---------------------------|------------------|-------------------|-----------------------|----------|
| | 2010-2013 | 2001-2004 | | |
| Mortality (%) | 13,007 (8.5) | vs. 31,884 (11.6) | 0.87 (0.82-0.93) | p<0.0001 |
| Myocardial infarction (%) | 3,268 (2.1) | vs. 9,290 (3.4) | 0.73 (0.63-0.84) | p<0.0001 |
| Stroke (%) | 8,357 (5.5) | vs. 18,496 (6.7) | 0.72 (0.65-0.79) | p<0.0001 |

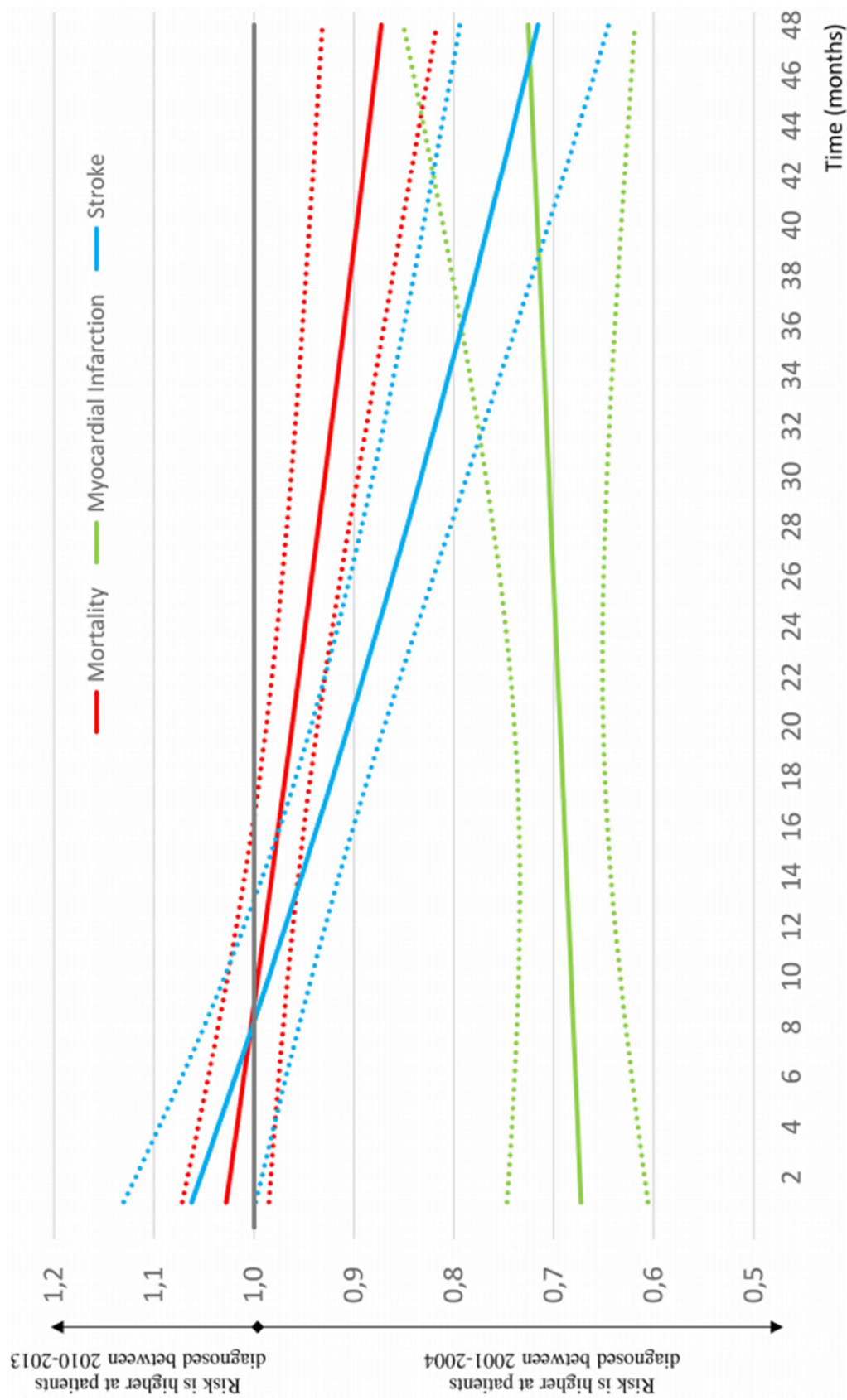


8. ábra A 2001-2004 és 2010-2013 között diagnosztizált T2DM-betegek mortalitási kockázatának változása a diagnózis és 48. hónap között

Elemzésünk során az első hónap eseményeit, vagyis a diagnózis pillanatában rögzített halálozást, miokardiális infarktus és stroke eseményeket kizártuk Cox-regressziós elemzésünkből, kizárva ezzel a diabétesz késői diagnózisának hatását.

A vizsgálat kezdetén és végén mért kockázati arányok nem pontosan írják le a változás jellegét. Ezért a teljes 48 hónapos nyomonkövetési időszakban a HR-értékekre vonatkozó adatokat folyamatos változókként, havonta is bemutatjuk (**9. ábra**). Nem találtunk töréseket a görbékben, a halálozás és a stroke HR-értékek tekintetében a vizsgálat ideje alatt folyamatos csökkenést, míg a miokardiális infarktus esetében szignifikánsan nem változó görbét találtunk. A diabétesz kezdetét követő második hónapban nem volt különbség a halálozás rizikójában (HR 1,03 95%CI 0,99-1,07; $p=0,208$). A 8. hónapban átlépte a HR az 1-es értéket, keresztezve a stroke HR görbét is. A második évtől a két periódus halálozási HR értéke szignifikáns lett, a 48 hónapos utánkövetés után a HR-érték 0,87 volt (95%CI 0,82-0,93; $p<0,001$).

A miokardiális infarktus kockázata a diagnózist követő második hónapban 37%-kal volt alacsonyabb a második periódusban, mint az elsőben (2010-2013 és 2001-2004) (HR:0,67 95%CI 0,61-0,74; $p<0,001$), nem volt szignifikánsan időfüggő a vizsgálati időszakban. Stroke esetén a kockázat a második hónapban magasabb volt a 2010–2013-as időszakban diagnosztizált T2DM-betegeknél (HR:1,06 95%CI 1,00-1,12; $p=0,035$), ugyanakkor a vizsgálat 4 éves időszakában ez a különbség folyamatosan csökkent, majd 48 hónap elteltével 32%-kal alacsonyabb volt (HR:0,72 95%CI 0,65-0,79; $p<0,001$). Az abszolút esélyhányados-csökkenés 48 hónapos vizsgálati időszakban 0,16 volt a halálozás és 0,35 a stroke esetében, mindkét változás szignifikáns volt. Miokardiális infarktus esetében viszont az abszolút esélyhányados-növekedés 0,05 volt, e változás nem volt szignifikáns ($p=0,6418$).



9. ábra A 2001-2004 és 2010-2013 között diagnosztizált T2DM-betegek mortalitási-, miokardiális infarktus- és stroke kockázatának havi változása a 48 hónap alatt

7. Az értekezés eredményeinek összefoglalása, az új eredmények jelentősége

7.1. A tanulmány főbb eredményei

Tanulmány főbb megállapításai az alábbiak:

1. A vizsgált cukorbeteg populációban a miokardiális infarktus, a stroke és a mortalitás kockázata szignifikánsan magasabb volt, mint a korra-, nemre korrigált, nem cukorbeteg kontroll csoportban.

2. Ez a kockázat-többlet korfüggő volt, fiatalabb betegeknél nagyobb esélyhányados növekedést találtunk, mint idősebb betegeknél.

3. A diabétesz hatása a stroke és az összes halálozás kockázatára női cukorbetegeknél magasabb volt, mint férfiaknál. A miokardiális infarktus esetében nem találtunk ilyen nemi különbséget.

4. A diabétesz diagnózisát közvetlen követő időszakban a halálozás kockázata azonos volt mind a 2010-2013-as, mind a 2001-2004-es vizsgált populáció esetén. . Ugyanakkor az utánkövetés során az összes halálozás kockázata lassan csökkent a 2010-2014 közötti időszakban diagnosztizált betegcsoportban a 2001-2004-es populációhoz képest.

6. Az utánkövetés során a stroke-kockázat gyors csökkenést mutatott, a 48. hónap végéig, a 2010-2013-as csoport javára.

7. A vártak megfelelően a miokardiális infarktus kockázata 2010-2013-as populációnál alacsonyabb volt, mint 2001-2004 között diagnosztizált cukorbetegekből. A miokardiális infarktus kockázati görbéjének meredeksége nem változott a vizsgálati időszakban.

7.2 Megbeszélés

7.2.1 A magyar T2DM-betegek halálózásának és kardiovaszkuláris kockázatának összevetése a nemzetközi kutatások eredményeivel

Norhammar svéd regiszterből nyert adatai, kutatásunkkal megegyező időszakban (2006-2013), 1,71 és 1,68 között változó kockázat-emelkedést mutattak miokardiális infarktus esetén, s 1,47 és 1,45 közötti kockázati arányt mért stroke eseményeknél, míg a többlet mortalitás 1,29 és 1,27 között változott (67).

Ugyancsak a svéd National Diabetes Register adatbázis elemzésével Tancredi 1,82 (95% CI 1,79-1,85) HR-értéket talált 1998 és 2012 között regisztrált T2DM-betegeknél a kontroll, nem diabéteszes csoporthoz képest (69).

Gregg és munkatársai 2010-ben szintén hasonló kockázat-emelkedést találtak a koszorúér-események esetében, az RR 1,8-nak bizonyult a T2DM-populáció és nem-cukorbeteg összehasonlításakor az amerikai diabéteszes populációban, ugyanakkor a stroke esetében 50%-os kockázat-növekedést mértek (73).

Egy másik, 2019-ben megjelent publikációban, egy holland munkacsoport a T2DM-populáció kardiovaszkuláris kockázat-változását elemezte 2008 és 2016 között (74).

A mintegy 53.602 T2DM-beteget a nem diabéteszes populációhoz hasonlítva a mortalitás 86%-os emelkedését, a miokardiális infarktus 69%-os, a stroke 57%-os többlet-kockázatát találták, mindemellett azt is tapasztalták, hogy ezek a rizikók időben, a vizsgált időszak alatt nem változtak lényeges mértékben, nem mutattak határozott trendet, azaz a T2DM-populáció többlet-kockázata 2008 és 2016 között nem változott lényegesen.

A diabéteszes betegek külön, csak az összes halálozás tekintetében a nem cukorbeteg populációhoz viszonyított kockázat-emelkedését további nemzetközi

tanulmányok is vizsgálták az elmúlt évtizedekben. Lind és mtsai. a kanadai Ontario tartomány és az angol The Health Improvement Network (THIN) teljes, 20 évesnél idősebb populációján belül hasonlították össze a T2DM és nem-T2DM populációk MRR értékeit 1996 és 2009 között (66).

Az Ontario tartomány korra korigált MMR értéke 1,90-ről 1,51-re csökkent a vizsgált 14 év alatt, míg az angol THIN adatbázisban a ráták aránya 2,14-ről 1,65 között változott ugyan ezen időszak alatt.

Pildava és munkatársai 2000 és 2012 között a lett diabéteszes betegek mortalitás többletét elemezte (75). A kor-standardizált mortalitási arány 1,71-ről 1,23-ra csökkent a vizsgált időszakban. Férfiaknál 1,60-ről 1,22-re, míg nőknél eleve magasabb értékről, 1,78-ről 1,29-re csökkent a többlet-mortalitás.

Zhegbi és munkatársai a Clinical Practice Research Datalink (CPRD) angol adatbázis alapján 2004 és 2014 között diagnosztizált T2DM betegeknél 3,9 éves átlagos utánkövetés során férfiaknál 1,24 HR- (1,17-1,32), nőknél pedig 1,28 HR-értéket találtak (1,20-1,37) (76).

Magliano és munkatársai az ausztrál Baker intézetben rendszeres időközönként felméri a T2DM-populáció többlet-mortalitási kockázatát. Azt találták, hogy 1997 és 2010 között a standardizált mortalitási arány (SMR) férfiaknál 1,40-ről 1,21-re, női diabéteszes betegeknél 1,56-ről 1,22-re csökkent (77).

A vizsgálatunk időszakát is felölelő, 2001 és 2016 között diagnosztizált magyar T2DM-betegeket vizsgáló tanulmányban Jermendy és munkatársai évről évre összehasonlították a diabéteszes populáció és a nem-T2DM kohorszok mortalitási rátáit férfi és női nemnél külön-külön (78). A friss közleményben a női cukorbetegek többlet mortalitási-aránya (MRR) 1,39-ről 1,30-ra csökkent 2001 és 2006 között, majd

2016-ra ismét 1,43-ra emelkedett, míg férfiaknál alacsonyabb szintről 1,13-ról 1,10-re mérséklődött az első időszakban, majd 2016-ra 1,28-as szintre emelkedett. A növekedés 2011 és 2016 között mindkét nemnél szignifikáns volt.

Az idézett irodalmi adatokkal összevetve eredményeinket, azt láthatjuk, hogy a magyar T2DM-betegek többlet-mortalitása megegyezik a nemzetközi eredményekkel. A 2010-2013 között diagnosztizált T2DM-betegeknél 26%-kal magasabb mortalitási kockázatot mértünk. A felsorolt, és a témakört nagyrészt felölelő idézetek a T2DM többlet-mortalitásának változását is leírták időben, ezért kiemelve azokat a más országokban mért eredményeket, amik időben átfedik a mi vizsgálatunk időszakát, azt látjuk, hogy Norhammar által a svédeknek mért többlet mortalitás 2010-2013-as időszakban 27-29%-kal volt magasabb (67), Pildhava a szerb T2DM-populáción 2012-ben 23%-kal több halálozást talált (75), míg Zhegbi a CDPR angol adatbázisban 1,24-1,28 HR-értéket mért (76), Magliano és Harding munkacsoportja az ausztrál cukorbeteg körében 2010-ben 1,21-1,22-es SMR-értéket mért a két nemnél (77). Ezek az értékek nagymértékben egybeesnek a közel azonos időszakban, 2010-2013 között újonnan diagnosztizált magyar T2DM-betegek többlet-halálozásának mértékével, vagyis kijelenthetjük, hogy a 2010-es évek elején a magyar cukorbeteg-ellátás eredményessége azonos volt a nemzetközi, főként nyugati országok T2DM-menedzsment sikerével.

Ugyanakkor a 26%-os többlet-mortalitás felhívja arra a figyelmet, hogy a T2DM-betegek kezelése során a diabétesz többlet-morbiditásra és mortalitásra kifejtett hatását szem előtt kell tartani és törekedni kell annak mérséklésére.

A diabétesz okozta többlet-mortalitás mérésére két megközelítés is lehetséges, ahogy azt a módszertani fejezetben felvetettük. Egyrészt, a diabétesz diagnózisa

időpontjában a diabéteszes betegek kor-, nem- és lakhelyazonos és esetleg ebben az időpontban fennálló társbetegség-azonos kontroll csoportot hoznak létre a nem diabéteszes populációból, melyet követően a két csoportot éveken keresztül követik és az ezen időszak alatt mért mortalitási és morbiditási eredmények arányát vizsgálják, kifejezve a két megrajzolt Kaplan-Meier görbe HR-értékét, azaz az átlagos kockázat-különbséget. Ebben az esetben tehát az újonnan felismert cukorbetegek többlet-mortalitását vizsgáljuk a diabétesz progressziójának függvényében. Ezzel a módszerrel mérte meg Rawshani a svéd T2DM-populáció többlet-halálozását különböző időpontban diagnosztizált T2DM-betegen utánkövetésével kontroll csoporttal szemben (70). A 2010-2011-ben felismert T2DM-betegen esetében 332,8 per 235,2 korstandardizált mortalitási arányt, azaz 1,41 többlet-mortalitást találtak 647.708 és 332.6770 év utánkövetés során (T2DM-populáció és kontroll). Ugyanakkor a 2006-2007 során diagnosztizált betegeknél 346,4 per 264,9 volt a két korstandardizált többlet-mortalitás, mely 1,30 arányt jelent a T2DM többlet-halálozására 355.100 és 1.799.843 év utánkövetés után. Ez a két eltérő eredmény felhívja a figyelmet arra, hogy az így mért diabétesz okozta többlet-mortalitás mértéke függ a rendelkezésre álló utánkövetési időtől, ezért az ilyen módszerrel közölt adatoknál ezt a paramétert is figyelembe kell venni.

A másik módszer, amikor lehetőség van egy adott ország, vagy kisebb terület összes T2DM-betegpopuláció adatait vizsgálni az adott ország, terület teljes, nem-T2DM populációjának tükrében. Ekkor a két populáció adott naptári év korcsoportra- és nemre korrigált halálozási (és ha rendelkezésre áll morbiditási) arányát vizsgáljuk. Ezt kifejezhetik SMR-, vagy MRR-értékkel. Ez a két érték lényegileg azonos módon fejezi ki a többlet-halálozást. Ezen esetben tehát egy adott évben az egész, tehát prevalens T2DM-populáció többlet-halálozását, morbiditását fejezzük ki. Ilyen például

Norhammar svéd analízise is mely 2006 és 2013 között regisztrált prevalens T2DM-populáció többlet-mortalitását hasonlítja a nem-T2DM populáció halálozásához, mely 1,29 és 1,27 között változott (67). Látható, hogy Norhammar és Rawshani ugyanazon időszakban a svéd diabéteszes populációt vizsgálva némileg (de nem jelentős mértékben) eltérő halálozási többletet talált, mivel az első módszerrel az új T2DM betegek utánkövetésével, a második módszerrel ugyan azon időszak teljes T2DM populációjának a teljes svéd nem-T2DM populációhoz viszonyított többlet-halálozását fejezték ki. Mindkettő megközelítés releváns, csupán az egyik az incidens, a másik a prevalens populációra vonatkozik és mindkettő értékes információt ad a kezelőorvosnak, és a szakma vezetőinek.

Abban szerencsés helyzetben vagyunk, hogy az általunk vizsgált 2010-2013 között diagnosztizált T2DM-betegcsoport (tehát incidens) kontroll populációhoz viszonyított többlet-mortalitását össze tudjuk vetni ugyan ezen időszak prevalens T2DM-csoport teljes magyar nem-T2DM populáció többlet-mortalitásával. Tanulmányunk során a 2010-2013 év között diagnosztizált 152.678 T2DM beteg 2,3 év utánkövetés során mért többlet-halálozás 1,26 (HR értékben kifejezve), férfiaknál 1,17, nőknél 1,37 volt. Jermendy és mtsai frissen publikált tanulmánya alapján a teljes prevalens T2DM-populáció többlet-halálozása nőknél 1,32 és 1,36, férfiaknál 1,16 és 1,20 között változott (növekedett) ugyanezen évek során. Ebből a két adatból az látható, hogy a diabétesz okozta többlet-mortalitás közel azonos mértékű az újonnan diagnosztizált betegek első 2-3 évében, mint a teljes felismert (prevalens) diabétesz populációnál mért többlet halálozás ezen naptári évek időszakában. Ez felveti azt a kérdést, hogy milyen a diabétesz hatása a halálozásra az idő függvényében, állandó, vagy idővel változó mértékű.

E témakörben közölt publikációk eredményei részben ellentmondásosak, de többségében megerősítik azt, hogy a kérdésre a válasz a diagnózistól eltelt idő mellett nagy mértékben függ a diabétesz kezelésének intenzitásától, azaz a kezeléssel elért HbA_{1c} tartománytól.

Az utóbbi években készült tanulmányok nagy része a közép- és hosszútávú cukorbeteg-mortalitást a T2DM kezelésének intenzitásával összefüggőnek találták, az intenzívebb kezeléssel elért 6,5% alatti és a 7% feletti célértékek esetén a mortalitás növekedését mérték hosszútávon és főleg az idősebb betegek esetében a célérték individuális megválasztását javasolták (79,80,81). Egy frissen publikált (Ghouse 2019) tanulmány is megerősíti ezt a javaslatot (82), mely szerint idős T2DM-betegek esetében az első évben a legalacsonyabb mortalitást a normoglikémiás tartomány (6,5-7%) elérése esetén, de a későbbi években univerzális HbA_{1c}-célérték jelentősége csökken, az intenzív kezeléssel elért alacsonyabb HbA_{1c}-értékek magasabb mortalitáshoz vezetnek, nagyrészt a hipoglikémia veszélye és következménye miatt.

Egy 2019-ben megjelent tanulmányban Laiteerapong a T2DM-mortalitás változását vizsgálta újonnan diagnosztizált, középkorú (átlag 56,8 év), legalább 10 évet túlélt diabéteszes betegek (Kaiser Permanente Northern California – KPNC diabétesz regiszter) körében (83), és azt találta, hogy a diabétesz-mortalitás nagymértékben a diagnózist követő egy évben intenzív kezeléssel elért HbA_{1c}-értékétől függ, vagyis a diagnózist követő egy évben elért normoglikémiás eredmény nagyobb részben csökkenti a mortalitást mint az egy év után normalizálódó vércukorszint.

Látható, hogy a T2DM-mortalitás az idő függvényében a terápia intenzitásától nagymértékben függ, azonban sajnos nem találtunk releváns irodalmi adatot az incidens és prevalens populációk rizikótöbbletének összevetésére, és a

hasonlóságok, esetleges különbségek értékelésére. Vagyis ez a témakör egy következő kutatás tárgya lehet.

Fontos azt is megjegyeznünk, hogy nem csak a tanulmányunkban mért többlet-mortalitás aránya, hanem a T2DM és nem-T2DM-populációk alap-mortalitási aránya is azonos volumenű volt a nemzetközi eredményekkel. Tanulmányunkban 2010 és 2013 között a 100.000 betegévre kalkulált halálozás 37,89 fő volt, ami összevethető Tancredi által a svéd cukorbetegek körében mért eredménnyel, ahol ez az érték 38,64-nak bizonyult (69). Hasonló volt a mortalitás előfordulási gyakorisága a nem diabéteszes kontrollcsoportban is, 30,30 fő/10.000 betegév vs. 28,45 fő/10.000 betegév (magyar és svéd populációban). Vagyis, nemcsak azt tapasztaltuk, hogy a T2DM-betegek többlet-mortalitása, hanem az összehasonlított T2DM és nem-T2DM-populációk alap-mortalitási értékei is közel azonosak a magyar és svéd populációban. Ez a két dimenzióra is kiterjedő azonosság jobban összevethetővé teszi a két ország T2DM-populációit, és így a kutatások eredményei könnyebben interpretálhatóvá válnak.

A diabéteszes többlet-halálozás hátterében számos kórok áll. A T2DM-halálozás legnagyobb részéért a kardiovaszkuláris morbiditás megnövekedése a felelős (84,85,86,87). Ezen belül a miokardiális infarktus az egyik leggyakoribb kardiovaszkuláris halálozási ok (88). Sharma és mtsai. a TECOS vizsgálat utólagos elemzése alapján a vizsgálat 3 éve során észlelt 1.084 halálozás 49%-ban talált kardiovaszkuláris, 31%-ban nem-kardiovaszkuláris (köztük malignus tumor eredetű) és 20%-ban ismeretlen eredetű halálozást (89). A kardiovaszkuláris eredetű

halálozáson belül 21% AMI vagy stroke, 27% hirtelen szívhalál, 12%-ban szívelégtelenség szerepelt.

Sattar és munkatársai 2019-ben a svéd T2DM-regiszter alapján felsorolják a T2DM-halálozás okait, a kontroll populáció tükrében (90). A kardiovaszkuláris ok részaránya a kor emelkedésével párhuzamosan egyre nagyobb, 90 év felett több mint 50%-os tényezővé válik a diabéteszes eredetű halálozás tekintetében. A tumor az 50–70-es korcsoport halálozásában játszik jelentős szerepet, az 50-60 év közötti tartományban nagyobb jelentőségű, mint a kardiovaszkuláris morbiditás. Összességében a kardiovaszkuláris ok, a T2DM halálozásában nagyobb szerepet játszik, mint a nem cukorbeteg populáció esetén.

Tanulmányunkban az okspecifikus halálozást nem, de a kardiovaszkuláris morbiditáson belül a miokardiális infarktus és stroke szerepét vizsgáltuk, ami, a fentiek alapján, a diabéteszes mortalitás fő oka. A diszkusszió elején felsorolt nemzetközi eredményekhez (67,69,73,74) hasonló mértékben (Norhammar 2006-2013: 71-68%; Tancredi 1992-2010: 82%; Gregg 2010: 80%; Heintjes 2008-2016: 69%), 81%-os kockázatot találtunk a miokardiális infarktus kialakulására T2DM jelenléte esetében a kontroll csoporthoz viszonyítva. Azaz, a magyar cukorbetegesek esélye miokardiális infarktus kialakulására azonos mértékű volt 2010-2013 között, mint a hasonló időszakban vizsgált amerikai, svéd és holland T2DM-betegek esetében.

Hasonló párhuzamosságot találtunk a tanulmányunkban mért stroke-kockázat és a nemzetközi irodalomban publikált agyi vaszkuláris kockázat között. Norhammar 47-45%-kal magasabb kockázatot mért a svéd cukorbeteg-populáción (67), Gregg 50%-kal több kockázatot talált az amerikai T2DM-populációban (73), Heintjes pedig 57%-os többletet talált stroke kialakulására a holland vizsgálat során (74). Vizsgálatunkban mintegy 40%-os kockázat-emelkedést mértünk a stroke kialakulására 2010-2013

között diagnosztizált T2DM-betegek esetében a kontroll csoporthoz viszonyítva. Ez némileg alacsonyabb, mint a nemzetközi kutatásokban mért értékek, de arányaiban hasonlóan viszonyul az AMI-hoz, mint ezekben a tanulmányokban e két kardiovaszkuláris morbiditás rizikója egymáshoz. Tehát kutatásunk eredményei nem csak a mortalitás-kockázat emelkedésében (és az összevetett populációk alapmortalitási rátáiban), hanem a mortalitás fő okaként szereplő akut miokardiális infarktus és stroke többlet-kockázatában is azonos volumenű volt. Ezek a párhuzamosságok kiemelik azt a fontos tény is, hogy a NEAK adatbázisban fellelhető robusztus méretű T2DM-populáción végzett kutatási eredmények validitása megfelelő, módszertanunk a T2DM-populáció meghatározására megfelelő.

A cukorbetegség esetében az emelkedett kardiovaszkuláris kockázat jelentős mértékben befolyásolja a mortalitást (91). A vizsgálatunkban is megerősített magasabb kardiovaszkuláris kockázat rámutat a hatékony kezelés szükségességére. Számos közelmúltban végzett, nagy, prospektív vizsgálat a kardiovaszkuláris morbiditási és halálozási kockázat jelentős csökkenéséről számolt be a másodvonalban alkalmazott új kezelési stratégiák alkalmazásával, mint például az EMPA-REG OUTCOME (92) és a CANVAS (93) tanulmány, de a DPP4-gátló kezelések kardiovaszkuláris biztonságosságát is igazolták hasonló méretű vizsgálatok (94,95). Ugyancsak a kockázatok pozitív változását publikálták egy koreai vizsgálatban, ahol a 2006–2013-as időszakban a cukorbetegéknél jelentősen csökkent a kardiovaszkuláris szövődmények kockázata (96).

A tanulmányok egy része további kardiovaszkuláris kockázatcsökkenést vár az intenzívebb antidiabetikus kezeléstől, (97), míg mások a túlzott célértékre való törekvéssel kapcsolatban óvatosságot javasolnak (98) a mellékhatásként jelentkező

hipoglikémia kardiovaszkuláris kockázatot növelő hatása miatt (99). Ugyanakkor, az intenzív stratégia előnye a cukorbetegség cerebrovaszkuláris esemény-kockázatának csökkentésében feltételezhető (97).

7.2.2. A kardiovaszkuláris morbiditási- és mortalitás-kockázat korfüggősége

A cukorbetegség magasabb kardiovaszkuláris kockázatát részletesen elemeztük az előző fejezetben (100,101,102). Ez a többlet-kockázat a nemzetközi vizsgálatok alapján korfüggőnek bizonyult (103,104). Tanulmányunk alapján a fiatalabb korban kialakult cukorbetegség hatása a kardiovaszkuláris eseményekre és a halálra nagyobb, mint az idősebb korban diagnosztizált T2DM esetében. 31-40 éves korcsoportban a mortalitás kockázata 98%-kal nagyobb T2DM esetében, mint anélkül, míg ugyanez a kockázatkülönbség 70 év feletti korcsoportban csak 29%. A korrall fordítottan arányos mortalitási kockázat-emelkedés statisztikailag szignifikáns volt (p -interaction=0,01).

Ugyanezt a fordított arányosságot látjuk miokardiális infarktus és stroke esetében is. A 31-40 éves korban felfedezett T2DM esetében 2,5 és 3,64-szer több az esély infarktus és stroke kialakulására, diabétesz megléte esetén, a diagnózist követő 2,3-2,4 év alatt, mint diabétesz nélkül élő populációban, mely kockázatemelkedés kifejezetten nagynak ítélnélhető. Ugyanakkor, 70 év felett ez a többlet már csak 78% és 31%. Mindkét kardiovaszkuláris eseménynél szignifikánsnak találtuk a korrall fordítottan arányos kockázat emelkedést (p -interaction=0,003 és p -interaction<0,001).

Sattar és munkatársai (köztük Rawshani) a már többször idézett svéd T2DM-regisztert felhasználva, az 1998-2012 között diagnosztizált T2DM-betegek korfüggő mortalitási és kardiovaszkuláris kockázatát elemezték, a kontroll csoport tükrében (90). A 40 év alatti cukorbeteg populációban a mortalitás kockázata közel kétszer akkora volt, mint a nem T2DM csoportban, míg 70 év felett nem volt különbség a kontroll-csoporthoz képest, vagy kifejezetten alacsonyabb kockázatot mértek a cukorbetegéknél (a 80 év feletti HR 0,74, a 90 feletti 0,68 lett). Magliano egy ausztrál T2DM-populációban

ugyancsak korfüggő, a korral fordítottan arányos többlet-mortalitást mért a 2010-2014-es időszakban, 3,57 és 0,99 valamint 4,59 és 1,03 között változott az SMR a 10-19 és 90 feletti korcsoportok között férfi és női populációban (68). Ugyanilyen korfüggő, a korral fordítottan arányos többlet-kockázatot mérték a kardiovaszkuláris események, konkrétan a miokardiális infarktus és stroke előfordulásánál is. Az infarktus kockázata 40 év alatt 235%-kal, a stroke-é pedig 263%-kal volt nagyobb (közel azonos mértékű emelkedés, mint a mi vizsgálatunkban), ugyanakkor a 70 év feletti életkor esetén csak 21-29%-kal nagyobb AMI- és 11-43%-kal magasabb stroke-kockázatot találtak.

A kardiovaszkuláris kockázat kórfüggő hatását cukorbetegség esetében már két évtizeddel korábban leírták (105), Még a sztatin-éra előtt, 1996-1998 időszakban az USA-ban készült vizsgálat szerint a 45 év alattiakban bármilyen makrovaszkuláris szövődmény kialakulásának kockázata 8-szor, a miokardiális infarktus előfordulása 14-szer (!) magasabb volt T2DM-csoportban, mint a kontroll-populációban, míg idősebb korcsoportokban (45 év felett) ugyanezen események kockázata csak 3,8 és 3,7 volt (105). Tancredi Sattarhoz hasonlóan a svéd T2DM-regiszter adatbázisában az 55 év alatti T2DM-betegek mortalitását 181%-kal magasabbnak, míg 75 év felett csak 25%-kal emelkedettebbnek találta (69).

A T2DM és a szív-érrendszeri betegségek kialakulása szorosan összefügg az öregedési folyamattal. Az elhízás gyakorisága a korral emelkedik, a testzsír-arány növekedése, különös tekintettel az öregedéssel gyakran együtt járó abdominális jellegű elhízás, hozzájárulhat az inzulin-rezisztencia kialakulásához (106,107,108). A T2DM kialakulásában ismert szerepet játszik a inzulin-érzékenység csökkenése idősebb korban, de a béta-sejt funkcionális tömegének megváltozása vagy elégtelen kompenzációja is gyakoribb a kor növekedésével (109). Az öregedés korrelál a béta-sejtek proliferációs képességének csökkenésével is (110), és az is ismert, hogy a

mitokondrium-funkciók korfüggő csökkenése hozzájárul az inzulin-rezisztencia kialakulásához időskorban (111). Más anyagcsere-betegségek is szorosan összefüggenek az öregedéssel, mint például a koszorúér-betegség, rosszindulatú daganatok, kognitív rendellenességek és D-vitaminhiány (112). Tehát a korrall emelkedik az obezitás, T2DM, kardiovaszkuláris betegségek előfordulása, a mortalitás kockázata, ugyanakkor cukorbetegség jelenléte esetén ezen kockázatok a nem T2DM-populációhoz képest korrall fordítottan arányos összefüggést mutat, azaz, minél fiatalabb korban alakul ki a diabétesz, annál nagyobb a kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás rizikója. Mivel magyarázható ez az ellentétes összefüggés?

Tancredi és munkatársai tanulmányában a szerzők részletesen elemezték a fiatalabb T2DM-populáció magasabb mortalitási kockázatát, s azt a magasabb dohányzási aránnyal (T2DM: 38% és kontroll: 24%) és az elhízás szignifikánsan magasabb előfordulási gyakoriságával magyarázták (56% és 14%) (69). Sattar is kiemelte a fiatalabb korcsoportok magasabb BMI értékét a T2DM diagnózisakor (90), emellett a rosszabb lipidprofil, köztük a magasabb triglicerid-szint, de az alacsonyabb szocioökonómiai státusz jelentőségét is hangsúlyozta a magasabb kardiovaszkuláris kockázat hátterében. Mindemellett Sattar szerint a fiatalabb cukorbetegéknél észlelt magasabb HbA_{1c}-érték is szerepet játszik a magasabb kockázat kialakulásában. Tehát, az elhízás és a kapcsolódó kockázati tényezők szorosabban kísérik a cukorbetegség kialakulását fiatalabb korban, ami viszont a CV-kockázatok nagyobb relatív növekedéséhez vezetnek. A fiatalabb betegek többet dohányoznak, és alacsonyabb társadalmi-gazdasági státuszuk van, mindkettő erős, független CV kockázati tényező.

Egy korábbi, a NEAK adatbázisán végzett tanulmányunkban a sztatin-adherencia tekintetében is korfüggő különbséget találtunk, azaz a fiatalabb korcsoportokban

szignifikánsan alacsonyabb, 7,9% és 11,8% közötti perzisztenciát találtunk a 12. hónapban, míg ez az eredmény 15,9% és 23,5% között alakult az idősebb korcsoportokban (113). Vizsgálatunkban a fiatalabb kohorszok alacsonyabb sztatin-használata, a kezelés alacsonyabb adherenciája további kiemelt faktor lehet a magasabb eséllyel előforduló kardiovaszkuláris események hátterében, hisz a sztatin-használat és a túlélés közötti összefüggés jól ismert, főleg a fiatalabb populáció esetén (114).

Az alacsonyabb terápia-együttműködés a cukorbetegség kezelésénél is ahhoz vezethet, hogy a fiatalabb T2DM-betegek glükóz-kontrollja rosszabb. Egy angol tanulmányban a 40 év alatti cukorbeteg HbA_{1c}-szintje átlagosan magasabb volt, mint a 40 év feletti populációban (HbA_{1c} 8,9% és 8,3% $p < 0,001$ az első 10 év során, de 9,2% és 8,5% a 11-20 éves utánkövetés során is) (115). A fiatalabb cukorbetegéknél mért többlet-mortalitást magyarázhatja továbbá a nefropátia és a végstádiumú vesebetegség kialakulásának magasabb esélye is (116,117).

Ezek az eredmények arra hívják fel a figyelmet, hogy a fiatalabb populációban a cukorbetegség szűrésére nagyobb hangsúlyt kell fektetni, a diagnosztizált cukorbetegéknél pedig nagyobb erőfeszítést kell tenni a kardiovaszkuláris kockázat felmérésére és mérséklésére, intenzívebb diabétesz-managementtel és megfelelő kardioprotektív kezelésekkel. Jelenleg, az irányelvek ezt a problémát még nem kezelik megfelelően, az ESC (European Society of Cardiology) nem foglalkozik kiemelten a fiatalabb diabéteszes betegek magasabb kardiovaszkuláris kockázatának megfelelő kezelésével (118).

Mindezek mellett Sattar felvetette dolgozatában azt is, hogy a 80 év feletti korcsoportban a T2DM hatása a mortalitásra nem jelentős, várható élettartam-

veszteséget nem lehet kimutatni (sőt, cukorbetegség esetében a mortalitás kockázata alacsonyabb 80 év felett, mint a nem-T2DM csoportban). Ez az eredmény az intenzívebb T2DM kezelés szükségességét megkérdőjelezi ebben a korcsoportban.

7.2.3. Nemi különbségek a kardiovaszkuláris morbiditási- és mortalitási kockázatban

A halálozás és a kardiovaszkuláris morbiditás nemi különbségeinek értékelése során a T2DM-populáción belül a férfiaknál 41%-kal magasabb halálozási kockázatot találunk, mint nők esetében. Ugyanakkor a T2DM betegek mindkét nem esetében nagyobb kockázattal rendelkeznek, mint a párosított kontroll populáció, ám ez a relatív kockázat-növekedés nőknél szignifikánsan magasabb stroke és a mortalitás esetében, mint férfiaknál.

Ez a látszólag ellentmondásos eredmény azt mutatja, hogy a nők esetében a diabétesz nagyobb mértékben növeli a halálozás és kardiovaszkuláris események esélyét, mint férfiaknál.

Vizsgálatunkhoz hasonló eredményeket talált Tancredi, a férfi T2DM-betegek esetében a mortalitás kockázata (HR) 2,72 (95%CI 2,50–2,96) és 1,17 (95%CI 1,15 - 1,20) között változott a fiatal és idősebb betegek körében (korral csökkent), míg nők esetében ezt a kockázatot 4,70 (95%CI 4,00-5,54) és 1,32 (95%CI 1,28-1,35) között mérték, mindig nagyobb értékkel az adott korcsoportban, mint amit a férfiaknál (69).

Magliano az ausztrál diabéteszes populációban ugyancsak korfüggő, de a nőknél magasabb mortalitás többletet talált 2004 és 2010 között (68).

Wang egy 2019-ben publikált meta-analízisében 49 prospektív, 2018 áprilisáig publikált tanulmányokat elemzett, melyekben a diabétesz hatását vizsgálta többek közt a teljes és a kardiovaszkuláris eredetű halálozásra. A 49 vizsgálat meta-analízise alapján azt találta, hogy a férfi diabéteszes populációban a rizikóemelkedés a nem cukorbeteghez képest 74% volt, míg nőkben 93% (RR férfi=1,74 95%CI 1,66-1,82, RR nő=1,93 95%CI 1,80-2,06), vagyis 13%-kal magasabb diabétesz okozta relatív

kockázatemelkedést mért az össz-halálozásban nők esetében, mint férfiakban (RRR 1,13, 95%CI 1,07–1,19; $P < 0,001$) (119). Mindemellett 58%-kal magasabb kockázatot talált koronária megbetegedés okozta halálozás (RRR 1,58, 95%CI 1,32-1,90; $p < 0,001$) és 8%-kal magasabbat stroke okozta halálozás kialakulására (RRR 1,08, 95%CI 1,01-1,15; $p < 0,001$) a női cukorbeteg népességben.

Tönnies a német cukorbeteg nők többlet mortalitási kockázatát minden korcsoportban magasabbnak mérte 65 és 90 év között, a HR 65-69-es korcsoportban 4,2 és 2,8, azaz 50% volt nő és férfi viszonylatban (120).

Saját vizsgálatunkban a női és férfi többlet kockázat arány (ratio of HRs) 17,09% (azaz 1,37 HR és 1,17 HR, a nő és férfi viszonylatban). (Tanulmányunkban nem vizsgáltuk a CVD és a stroke okozta halálozást). Vagyis kutatásunk nem csak az egyes többletrizikók, s nem csak a korcsoport területén, hanem a nemek közti rizikótöbblet és annak arányaiban is a nemzetközi vizsgálatok eredményeivel azonos következtetésre jutott.

Fontos eredménye Wang analízisének, hogy a női többlet kockázat jelenlétét tumoros megbetegedés okozta halálozás esetén nem látta (RRRs=1,02 95%CI 0,99-1,06; $p=0,60$) (119). Ilyen női nemre jellemző többlet rizikó jelenlétét csak a kardiovaszkuláris eredetű morbiditás okozta mortalitás esetén talált. Vagyis, a női többlet mortalitási rizikó háttérében főleg kardiovaszkuláris megbetegedéshez vezető rizikótényezők játszhatnak szerepet.

Jermendy 2020-as publikációjában a magyar T2DM betegek mortalitás többletének vizsgálatakor ugyancsak azt találta, hogy a női diabéteszes betegek a nem cukorbeteghez képest magasabb kockázat-növekedéssel rendelkeznek a halálozás tekintetében, mint a férfiak. Ez az arány 2001-ben 1,39 és 1,13 (MRR) volt, míg 2016-

ban már 1,43 és 1,28, azaz 2001-ben 23,01% és 2016-ban 16,26%-kal magasabb volt a diabétesz mortalitást növelő hatása a teljes női T2DM populációra, mint a férfira (78). Ez az arány a saját kutatásunkban mért 17,09%-kal összevethető, kiemelve azt a fontos különbséget, hogy a mi vizsgálatunk az újonnan diagnosztizált T2DM-betegek többlet kockázatát mérte 2,3 év utánkövetés során, míg Jermendy publikációjában egy naptári évben diagnosztizált összes, tehát prevalens populáción vizsgálta ezt a különbséget. Mégis, a két metodikájú kutatás ugyanakkora volumenű, konzekvens női kockázatnövekedés-többletet talált.

Tovább növeli a magyar adatok konzekvens hasonlóságát a nemzetközi eredményekhez, hogy Jermendy tanulmányában a női mortalitási -kockázat-többlet minden vizsgált korcsoportban megmarad, mindemellett korrall összefügg, fiatalabb korban diagnosztizált T2DM esetében nagyobb ez az arány. Azaz, megállapíthatjuk, hogy Tönnieshez hasonlóan, a magyar női mortalitástöbblet a korrall fordítottan arányosan változik.

A női nem esetén mért magasabb kardiovaszkuláris és mortalitási kockázatnövekedés háttérében fennálló okok összetettek, mind genetikai, mind biológiai komponens jelentős szerepet játszik. A különbség teljes háttere máig nem tisztázott, bár számos diabéteszben jelentőséggel rendelkező tényezőt vizsgáltak az elmúlt évtizedek során.

A női ösztrogén hormon jól ismert kardioprotektív szerepe menopauza után csökken, ami szerepet játszhat a többletkockázat kialakulásában (121). Ugyanakkor a tesztoszteron is jelentős faktor lehet a kardiovaszkuláris kockázat kialakulásban diabétesz esetében (122).

A férfiakban mért magasabb tesztoszteron szint kisebb CV kockázathoz vezetett, kevesebb koronária- és stroke eseményt mértek (123). Ennek oka abban állhat, hogy a tesztoszteron anabolikus hatása izomnövekedéshez és izomerő fokozódáshoz vezet, mely összefügg a kardiovaszkuláris morbiditással és mortalitással (124).

Celis-Morales a UK Biobank adatbázisában található mintegy félmillió, 40-69 évesekből állók csoportján végzett analízise szerint az izomerő változása (5 kg-mal alacsonyabb felkar-izomerő) a mortalitás 20%-os, kardiovaszkuláris mortalitás 19%-os emelkedésével jár. Női populáció izomereje alapvetően alacsonyabb, mint a férfiak átlagos izomereje, mely részben magyarázhatja a nemi különbség megjelenését.

Különböző prediabetészes állapotok jellemzőek inkább a férfiakra és mások inkább a nőkre. Míg a férfiakra gyakrabban jellemző az IFG (impaired fasting glucose), addig nők esetében az IGT (impaired glucose tolerance) előfordulása gyakoribb (125,126,127). Míg az IFG-re inkább a megnövekedett hepatikus glükóz kiáramlás és a károsodott korai inzulin-szekréciónak jellemző, addig az IGT inkább a perifériás inzulinrezisztencia következménye (128). Az IGT nagyobb kockázatot jelent a cukorbetegség progressziójára és a halálozás kockázatát is nagyobb mértékben növeli, magyarázva a nők esetén mért magasabb rizikónövekedést diabétesz kialakulásakor (129). Ez a tény kiemeli az IGT-szűrés fontosságát különösen a nők esetében. Mindezek mellett a túlsúlyos nőket gyakrabban érintő gesztációs diabétesz (GDM) is jelentős szerepet játszhat a magasabb CV-rizikó kialakulásában (130), és GDM esetén 70%-kal gyakrabban alakul ki T2DM, mint IGT előfordulásakor (131).

Jól ismert tény, hogy az obezitás a kardiovaszkuláris kockázat emelkedésével jár (132,133,134), különösen igaz ez T2DM-betegeknél. Jelentős mértékben járulhat hozzá a női többlet CV rizikó hétértékéhez az, hogy a diabétesz diagnózisakor nőknél

gyakrabban fordul elő magasabb BMI érték, mint férfiaknál (135,136,137,138). Egy 1,2 milliós populáción végzett meta-analízis alapján (139) a BMI minden egyes egységével (1 kg/m²) 4-5%-kal emelkedik a koronária-megbetegedés esélye (HR=1,04, 95%CI: 1,03–1,05) nőknél és HR=1,05, 95% CI: 1,04-1,07 férfiaknál – tehát ebben az összefüggésben nincs nemi különbség). Vagyis a diabétesz felfedezésekor a nőknél észlelt magasabb BMI-átlag is hozzájárulhat a diabétesz esetén fennálló magasabb kardiovaszkuláris események előfordulásához.

Mindezek mellett, mind a lipidprofilban, mind a HbA_{1c} szintjében található nemi eltérés a T2DM-populációkban. A diabéteszes nőknél Franzini mind a HbA_{1c} érték, mind az LDL-C, HDL-C és éhgyomri vércukor esetében magasabb átlagos értéket talált nőknél, mint férfiaknál (136). Ráadásul az említett paramétereknél a célértékelés-aránya is rosszabb volt a női T2DM-betegeknél, a nők 66,2%-a volt a HbA_{1c}-célérték felett, szemben a férfiak 59,8%-os értékével (p<0,01),.

A nőknél mért rosszabb metabolikus paramétereket és a nők célérték feletti nagyobb arányát erősítik más vizsgálatok is (140,141). Vagyis a diabéteszes nők magasabb kockázat-emelkedését részben a rosszabb metabolikus paraméterek és alacsonyabb célérték elérések is magyarázhatják.

A cukorbeteg nők kardiovaszkuláris kockázat-többletének elemzésekor azt a tényt is figyelembe kell venni, hogy a nők T2DM-jének felfedezési időpontjában az átlagéletkor magasabb (142).

Saját tanulmányukban is magasabb, 60,89 átlag életkort mértünk a 2010-2013 között diagnosztizált diabéteszes nők esetében, ami közel 3 évvel magasabb, mint amit férfiaknál láttunk (57,9 év). Azaz, a magyar T2DM-populáció esetében is fennállhat az a jelenség, hogy nők esetében a diabétesz diagnózisának megállapítása később, a

betegség progressziójának előrehaladottabb szakaszában történik, ami részben magyarázhatja a nők kockázat-többletét. (Ugyanakkor fontos kiemelni azt is, hogy ennek a hipotézisnek ellentmond az a jelenség, hogy ezt csakis a CV-rizikó során látjuk, míg például mindez a cukorbetegség tumorra kifejtett hatásánál nem áll fenn.)

Az is a nők hátrányát, azaz kockázat-többletét erősítő tényező lehet, hogy a diabétesz szövődményei kivédését szolgáló megelőző terápiák alkalmazásának gyakorisága nőknél ritkább (például aszpirin) (143), sőt az alkalmazott kezelésekkel kapcsolatos adherenciájuk is rosszabb (144).

A MESA vizsgálat során a női diabéteszes betegek 10%-kal alacsonyabb arányban használtak aszpirint, míg a DIANA vizsgálatban a T2DM-nők 60,5%-a kapott ACE inhibitor, míg a férfiak 69,1%-a, 41,4%-uk lipidcsökkentő-kezelést (férfiak 44,4%-a) és 25,5%-uk aszpirint (férfiak 34,1%-a) (143). Ezek a különbségek fennmaradtak akkor is, amikor a betegeknél koronária betegséget észleltek az anamnézisben.

Ugyancsak a DIANA vizsgálatból ismert, hogy a T2DM-en szenvedő nők átlagban alacsonyabb arányban használtak legalább egy antidiabetikus kezelést (férfi: 77,7% és nő: 69,6%, $p = 0,01$), illetve nagyobb eséllyel kaptak a férfiak kombinációs kezelést iszkémiás szívbetegség esetén, mint a nők. A vizsgálat konklúziója szerint a férfi T2DM-betegek megfelelőbb diabétesz-kezelésben részesültek, mint a nők.

Bugiardini szerint a nők később realizálják az iszkémiás szívbetegség tüneteiket, mint a férfiak, ezáltal a tünetek megjelenése és a hospitalizáció között eltelt idő nőknél hosszabb (medián: 270 perc 95%CI 130-776 és 240 perc 95%CI 120-600, nő és férfi), mely megnöveli a 30 napon belüli mortalitást (145). Ez további tényező lehet a női diabéteszes betegek többlet-kockázatának kialakulásában.

Tovább árnyalja a képet a nemi különbségek magyarázatában az a tény, hogy a nem diagnosztizált cukorbetegség aránya férfiakban nagyobb, mint nőkben (146). Előfordulhat az is, hogy emiatt férfiakban a T2DM szövődményes esetei valójában alul becsültek, s a nemi különbségek csupán abból adódhatnak, hogy a férfi diabéteszes betegek egy jelentős részét nem diagnosztizálják, így a többlet mortalitás tekintetében az események egy jelentős részét nem mérjük.

Összességében megállapíthatjuk, hogy tanulmányunkban a cukorbeteg nőknél mért mortalitási és kardiovaszkuláris kockázat-többlet volumene megegyezik a nemzetközi és más hazai eredményekkel, háttérben pedig többek között a női és férfi nem között fennálló biológiai és genetikai adottságok állnak.

7.2.4. A kardiovaszkuláris és a halálozási kockázat változása a cukorbetegség diagnózisa után

Korábbi tanulmányokban nem állnak rendelkezésre értékelhető adatok a kardiovaszkuláris és halálozási kockázat változásáról a diabétesz diagnózisát követő években. Új módszertant használó elemzésünk nem a 2001-2013-as diabétesz populáció teljes kockázat változását vizsgálta, hanem két 4 éves időszakban (2001-2004 és 2010-2013) diagnosztizált betegek, diabétesz diagnózisát követő 48 hónapban, hónapról hónapra összehasonlította a T2DM többlet-kockázatot a nem cukorbeteg populációhoz viszonyítva. Ezzel a módszertannal lehetőség nyílik arra, hogy a cukorbetegség kezelésének egyes szakaszait, a diagnózis időszakát, és a hosszabb távú 4 éves kezelés eredményességét értékeljük 10 éves távlatban. Azaz, meg tudjuk mondani azt, hogy egy T2DM-beteg mortalitásának rizikója hogyan változott a diagnózist követő hónapokban és egy 4 éves kezelés eredményeként milyen mértékben változott a T2DM-betegek helyzete egy évtized alatt többek közt a terápiás irányelvek fejlődése, modernebb kezelési lehetőségek, irányelvek megjelenése következtében.

Adataink azt mutatják, hogy a diagnózis időpontjában mért mortalitási kockázat (tehát a többlet-mortalitás mértéke) nem javult 2001-2004 és 2010-2013 között diagnosztizált T2DM-betegek körében. Azaz, egy T2DM-betegnek ugyanakkora esélye volt a halálzásra a diagnóziskor 2001-ben, mint például 2010-ben. Ugyanakkor a diagnózist követő negyedik év végén, azaz a 48. hónapban a mortalitás 10%-kal volt jobb a második vizsgálati időszakban (2010-2013) diagnosztizált T2DM-betegek körében. Tehát, a 4 éves kezelés eredményessége javult egy évtized alatt. Ha részletesebben elemezzük az egyes halálokként is szereplő kardiovaszkuláris eseményeket, azt látjuk, hogy a miokardiális infarktus esélye a diagnózis időszakában

20%-kal volt kisebb a második, későbbi vizsgálati időszakban, mint a 2001-2004-es években. Sőt, 4 éves cukorbetegség-kezelés következtében már 37%-kal kisebb eséllyel kaptak a 2010 után diagnosztizált betegek infarktust, mint a 2001-2004 között vizsgált T2DM populáció tagjai.

Ugyanakkor stroke esetében más eredményeket találtunk, diagnóziskor mért stroke többlet rizikó 10%-kal magasabb volt 2010 után, mint a 2004 előtt diagnosztizált betegeknél, azaz érdekes módon a betegek nagyobb eséllyel kaptak stroke-ot a későbbi időszak elején. Azonban a két időszakot összevetve ez a hátrány a 2010-2013-as időszakban a diagnózist követő első év végére eltűnik és a 4 év végére már 30%-kal kisebb az esély egy stroke kialakulására. Ez a kezdeti stroke kockázatromlás járulhat hozzá ahhoz, hogy a kezdeti, diagnózist övező időszak mortalitási kockázata nem javult 10 év alatt, ugyanakkor a negyedik év végére mind a stroke, mind a miokardiális infarktus esélye javult, így a mortalitásban is megjelent egy 10%-os javulás egy évtized alatt.

Fontos megjegyeznünk, hogy a korábbi tanulmányok a kardiovaszkuláris és a mortalitási kockázat egészének javulását dokumentálták az évtizedek során, de annak finomabb elemzését nem tették lehetővé a diabéteszes betegéletút során. Mégis irányadóak ezen irodalmi eredmények a kockázat fejlődése tekintetében. Diskusszióink első részében bemutattuk, hogy a stroke és az AMI, valamint a mortalitás kockázat jelentősen csökkent az elmúlt évtizedekben (67,69,73,77). Összességében mi is egy jelentős, a két négy éves időszak egészét tekintve 13%-os mortalitási, 27% és 28%-os miokardiális infarktus és stroke kockázat-csökkenést tapasztaltunk T2DM-betegeknél egy évtized alatt. Ez a csökkenés viszont a diabéteszes betegút tekintetében nem egyenletesen jött létre, a diagnózis időpontjában nem tapasztaltunk mortalitási kockázat-csökkenést a stroke emelkedett

kockázata miatt, az AMI jelentős kockázatcsökkenése mellett sem, ugyanakkor a 4 éves utánkövetés során már jelentős a mortalitási kockázatjavulás, melyhez mind az AMI, mind a stroke jelentős kockázatcsökkenése hozzájárul.

A kezdeti javulás elmaradása háttérében az a jelenség is felmerül, hogy a 2001-2014-es időszakban az újonnan diagnosztizált, tehát incidens T2DM-betegek száma jelentősen csökkent (147). Ez a csökkenés főként a közép-korosztályokban 40-60 év között jelentős 2006 után. Ugyan a nemzetközi eredmények alapján a T2DM incidenciája lassuló növekedést, vagy egyenesen csökkenést mutat az utóbbi években, mégis, a középkorosztály hazai incidenciája változása abból is adódhat, hogy a szűrések számának negatív változásával az aktív korosztály diabéteszének diagnózisa kitolódik, későbbi, a betegség progressziója során súlyosabb fázisban történik.

7.3 Elemzésünk erősségei és gyengeségei

Erősségek

Az, hogy az adott időszak összes incidens 2-es típusú cukorbetegét bevontuk a vizsgálatunkba, az események nagy száma és a hosszú utánkövetési idő elegendő statisztikai erőt biztosított elemzésünkhöz és Magyarországon eddig egyedülálló lehetőséget nyújtott ezen időszak diabéteszes betegeinek kardiovaszkuláris és halálzási kockázatának felmérésére.

Gyengeségek

Vizsgálatunkba csak olyan betegeket vontunk be, akiknél antidiabetikus kezelést rögzítettek a NEAK adatbázisában, így tanulmányunk nem tartalmazhatta azon betegek eredményeit, akiknél csupán életmód-változtatást javasolt a kezelőorvos. További limitációt jelentett az, hogy nem tudtunk adatokat gyűjteni a HbA_{1c}, a koleszterin és egyéb releváns laborvizsgálatok eredményeiről, továbbá nem rendelkezünk egyértelmű adatokkal a halálzási okairól, nem tudtunk részletesebb kockázati elemzést végezni, és nem volt lehetőségünk az elhízás hatásának értékelésére. Ezenkívül tanulmányunkban a kockázati értékeket nem korigálhattuk az összes ismert kardiovaszkuláris kockázati tényezőre.

8. Az értekezés alapjául szolgáló közlemények és publikált absztraktok

Dissimilar impact of type 2 diabetes on cardiovascular outcomes according to age categories: a nationwide population study from Hungary

Zoltán Kiss, György Rokszin, Zsolt Abonyi-Tóth, György Jermendy, Péter Kempler, Dániel Aradi, István Wittmann

Cardiovasc Diabetol. 2018;17(1):107. Published 2018 Jul 27. doi:10.1186/s12933-018-0751-7 (Impact factor: 5.948)

Different Changes of Risks for Stroke and Myocardial Infarction in Patients With Type 2 Diabetes in Hungary Between the Two Periods of 2001–2004 and 2010–2013

Zoltan Kiss, György Rokszin, Zsolt Abonyi-Tóth, György Jermendy, Péter Kempler, István Wittmann

Front Endocrinol (Lausanne). 2019;10:170. Published 2019 Mar 21. doi:10.3389/fendo.2019.00170 (Impact factor: 3.644)

9. Irodalomjegyzék

1. Jermendy G, Kiss Z, Rokszin Gy, Abonyi-Tóth Z, Wittmann I, Kempler P. Decreasing incidence of Pharmacologically treated Type 2 diabetes in Hungary from 2001 to 2016: A nationwide cohort study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019 Sep;155:107788.
2. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4·4 million participants. *The Lancet.* 2016;387(10027):1513–1530.
3. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas - 8th Edition. <http://diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html> (June 14 2019)
4. Egészségügyi szakmai irányelv - A diabetes mellitus kórismézéséről, a cukorbetegség antihyperglykaemiás kezeléséről és gondozásáról felnőttkorban. http://www.diabet.hu/upload/diabetes/magazine/dh.2017.1.pdf?web_xml:id=2017
5. Jermendy G, Nádás J, Szigethy E, Széles G, Nagy A, Hídvégi T, et al.: Prevalence rate of diabetes mellitus and impaired fasting glycemia in Hungary – cross-sectional study on nationally representative sample of people aged 20-69 years. *Croat Med J* 2010; 51: 151- 156. doi:10.3325/cmj.2010.51.151
6. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Ingelsson E, Lawlor DA, Selvin E, Stampfer M, Stehouwer CD, Lewington S, Pennells L, Thompson A, Sattar N, White IR, Ray KK, Danesh J. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;375:2215-2222.

7. Fagot-Campagna A, Rolka DB, Beckles GL, Gregg EW, Narayan KM: Prevalence of lipid abnormalities, awareness, and treatment in US adults with diabetes [Abstract]. *Diabetes* 49 (Suppl. 1): A78, 2000
8. Schofield JD, Liu Y, Rao-Balakrishna P, Malik RA, Soran H. *Diabetes Ther.* 2016 Jun;7(2):203-19. *Diabetes Dyslipidemia.*
9. Rosenson RS: Clinical role of LDL and HDL subclasses and apolipoprotein measurement. *ACC Curr J Rev* May, 2004, p. 33–37
10. Ahotupa M. Oxidized lipoprotein lipids and atherosclerosis. *Free Radic Res.* 2017 Apr;51(4):439-447.
11. Napoli C, Triggiani M, Palumbo G, Condorelli M, Chiariello M, Ambrosio G: Glycosylation enhances oxygen radical-induced modifications and decreases acetylhydrolase activity of human low density lipoprotein. *Basic Res Cardiol* 92:96–105, 1997
12. Bucala R, Makita Z, Koschinski T, Cerami A: Lipid advanced glycosylated pathway for lipid oxidation in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 91 : 9441–9445, 1993
13. Packard C, Olsson AG. Management of hypercholesterolaemia in the patient with diabetes. *Int J Clin Pract Suppl.* 2002 Jul;(130):27-32.
14. Duell PB, Oram JF, Bierman EL: Nonenzymatic glycosylation of HDL and impaired HDL-receptor-mediated cholesterol efflux. *Diabetes* 40 : 377–384, 1991
15. Oktay AA, Akturk HK, Esenboğa K, Javed F, Polin NM, Jahangir E. Pathophysiology and Prevention of Heart Disease in Diabetes Mellitus. *Curr Probl Cardiol.* 2018 Mar;43(3):68-110
16. Lewis DH: The effect of trauma on the regulation of the microcirculation [Abstract]. *Pathophysiol* 5 (Suppl. 1): 191, 1998

17. Smith SE, Smith SA, Brown PM: Cardiac autonomic dysfunction in patients with diabetic retinopathy. *Diabetologia* 21:525 –528, 1981
18. Taskiran M, Fritz-Hansen T, Rasmussen V, Larsson HBW, Hilsted J: Decreased myocardial perfusion reserve in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes* 51:3306 –3310, 2002
19. Koh KK, Han SH, Quon MJ: Inflammatory markers and the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol* 46:1978 –1985, 2005
20. Brownlee M: Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 414:813 –820, 2001
21. Hayden MR, Sowers JR, Tyagi SC: The central role of vascular extracellular matrix and basement membrane remodeling in metabolic syndrome and type 2 diabetes: the matrix preloaded. *Cardiovasc Diabetol* 4 : 9–29,2005
22. Martens RJH, Houben AJHM, Kooman JP, Berendschot TTJM, Dagnelie PC, van der Kallen CJH, Kroon AA, Leunissen KML, van der Sande FM, Schaper NC, Schouten JSAG, Schram MT, Sep SJS, Sörensen BM, Henry RMA, Stehouwer CDA. Microvascular endothelial dysfunction is associated with albuminuria: the Maastricht Study. *J Hypertens*. 2018 May;36(5):1178-1187.
23. Weir M: Microalbuminuria and cardiovascular disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2:581 –590, 2007
24. Pickup JC, Mattock MB, Chusney GD, Burt D: NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. *Diabetologia* 40:1286 –1292, 1997
25. Festa A, D'Agostino Jr R, Howard G, Mykkänen L, Tracy RP, Haffner SM: Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 102:42 –47, 2000

26. Kim J, Koh KK, Quon MJ: The union of vascular and metabolic actions of insulin in sickness and in health. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 46 : 1978–1985, 2005
27. Woods M, Mitchell JA, Wood EG, Barker S, Walcot NR, Rees GM, Warner TD: Endothelin-1 is induced by cytokines in human vascular smooth muscle cells: evidence for intracellular endothelin-converting enzyme. *Mol Pharmacol* 55 : 902–909, 1999
28. Chung KF, Barnes PJ: Cytokines in asthma. *Thorax* 54 : 825–857, 1999
29. Makk-Merczel K, Szarka A. [The role of carbonyl stress in the development of diabetic complications. *Orv Hetil.* 2019 Oct;160(40):1567-1573.
30. Trayhurn P, Wood IS: Signalling role of adipose tissue: adipokines and inflammation in obesity. *Biochem Soc Trans* 33:1078 –1081, 2005
31. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, Shimomura I, Nakamura T, Miyaoka K, Kuriyama H, Nishida M, Yamashita S, Okubo K, Matsubara K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsuzawa Y: Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Comm* 257:79 –83, 1999
32. Nemoto S, Takeda K, Yu ZX, et al. Role for mitochondrial oxidants as regulators of cellular metabolism. *Mol Cell Biol.* 2000; 20: 7311–7318.
33. Sies, H. Biochemistry of oxidative stress. *Angew Chem Int.* 1986; 25: 1058–1071.
34. Esterbauer H, Schaur RJ, Zollner H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free Radic Biol Med.* 1991; 11: 81–128.
35. Dalleau S, Baradat M, Guéraud F, et al. Cell death and diseases related to oxidative stress: 4-hydroxynonenal (HNE) in the balance. *Cell Death Differ.* 2013; 20: 1615–1630.

36. Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Garcia R, Shulman GI: Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 350:664 –671, 2004
37. Nourooz-Zadeh J, Rahimi A, Tajaddini-Sarmadi J, Tritschler H, Rosen P, Halliwell B, Betteridge DJ: Relationships between plasma measures of oxidative stress and metabolic control in NIDDM. *Diabetologia*40 : 647–653,1997
38. Sohal RS, Sohal BH: Hydrogen peroxide release by mitochondria increases during aging. *Mech Aging Dev* 57:187 –202, 1991
39. Wiley CD, Velarde MC, Lecot P, Liu S, Sarnoski EA, Freund A, Shirakawa K, Lim HW, Davis SS, Ramanathan A, Gerencser AA, Verdin E, Campisi J. Mitochondrial Dysfunction Induces Senescence with a Distinct Secretory Phenotype. *Cell Metab.* 2016 Feb 9;23(2):303-14.
40. Gerencser AA. Bioenergetic Analysis of Single Pancreatic β -Cells Indicates an Impaired Metabolic Signature in Type 2 Diabetic Subjects. *Endocrinology.* 2015 Oct;156(10):3496-503.
41. Nishikawa T, Araki E: Impact of mitochondrial ROS production in the pathogenesis of diabetes mellitus and its complications. *Antiox Redox Sig*9 : 343–353,2007
42. Brownlee M: The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes* 54:1615 –1625, 2005
43. Hokama J, Ritter LS, Davis-Gorman G, Cimetta AD, Copeland JG, McDonagh PF: Diabetes enhances leukocyte accumulation in the coronary microcirculation early in reperfusion following ischemia [Abstract]. *J Diabetes Comp*14 : 96–107,2000
44. Freedman SF, Hatchell DL: Enhanced superoxide radical production by stimulated polymorphonuclear leukocytes in a cat model of diabetes [Abstract]. *Exp Eye Res* 55:767 –773, 1992

45. Weyrich AS, Prescott SM, Zimmerman GA: Platelets, endothelial cells, inflammatory chemokines, and restenosis: signaling in the vascular play book. *Circulation* 106:1433–1435, 2002
46. Pretorius E, Oberholzer HM, van der Spuy WJ, Swanepoel AC, Soma P. Qualitative scanning electron microscopy analysis of fibrin networks and platelet abnormalities in diabetes. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2011;22(6):463–7.
47. Lipinski B, Pretorius E. Novel pathway of iron-induced blood coagulation: implications for diabetes mellitus and its complications. *Pol Arch Med Wewn*. 2012;122(3):115–22
48. Pretorius E, Bester J, Vermeulen N, Alummootil S, Soma P, Buys AV, Kell DB. Poorly controlled type 2 diabetes is accompanied by significant morphological and ultrastructural changes in both erythrocytes and in thrombin-generated fibrin: implications for diagnostics. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:30.
49. Ceriello, A: Coagulation activation in diabetes mellitus. The role of hyperglycaemia and therapeutic prospects. *Diabetologia* 36: 1119-1125, 1993.
50. Carr ME: Diabetes: a hypercoagulable state. *J Diabetes Comp* 15 : 44–54, 2001
51. Kengne AP, Turnbull F, MacMahon S. The Framingham Study, diabetes mellitus and cardiovascular disease: turning back the clock. *Prog Cardiovasc Dis*. 2010 Jul-Aug;53(1):45-51.
52. Hegglin P: Über Kreislaufprobleme bei gestörtem Zuckerstoffwechsel, insbesondere im Coma diabeticum. *Basic Res Cardiol* 1940;3:1-53.
53. Marks H, Krall L: Onset, course, prognosis and mortality in diabetes mellitus. In: Marble A, White P, Bradley R, Krall L, editors. *Joslin's diabetes mellitus*. 11th ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1971. p. 209-254.

54. Entmacher PS, Root HF, Marks HH: Longevity of diabetic patients in recent years. *Diabetes* 1964;13:373-377
55. Krolewski AS, Czyzyk A, Janeczko D, et al: Mortality from cardiovascular diseases among diabetics. *Diabetologia* 1977;13:345-350.
56. Garcia MJ, McNamara PM, Gordon T, et al: Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. Sixteen year follow-up study. *Diabetes* 1974;23:105-111.
57. Garcia MJ, McNamara PM, Gordon T, Kannel WB. Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. Sixteen year follow-up study. *Diabetes*. 1974 Feb;23(2):105-11.
58. Kannel WB, McGee DL: Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA* 1979;241:2035-2038.
59. Kannel WB, McNamara PM, Feinleib M, et al: The unrecognized myocardial infarction. Fourteen-year follow-up experience in the Framingham study. *Geriatrics* 1970;25:75-87.
60. University Group Diabetes Program. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes: II. Mortality results. *Diabetes* 1970;19(Suppl 2):785–830.
61. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329:977–986.
62. P King, I Peacock, R Donnelly. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol*. 1999 Nov; 48(5): 643–648.

63. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998 Sep 12;352(9131):837-53.
64. Robertson WB, Strong JP: Atherosclerosis in persons with hypertension and diabetes mellitus. *Lab Invest* 1968;18:538-551.
65. Prevalence of small vessel and large vessel disease in diabetic patients from 14 centres. The World Health Organisation Multinational Study of Vascular Disease in Diabetics. Diabetes Drafting Group. *Diabetologia*. 1985;28 Suppl:615-640.
66. M. Lind, L. A. Garcia-Rodriguez, G. L. Booth, L. Cea-Soriano, B. R. Shah, G. Ekeröth, L. L. Lipscombe. Mortality trends in patients with and without diabetes in Ontario, Canada and the UK from 1996 to 2009: a population-based study. *Diabetologia* (2013) 56:2601–2608
67. A Norhammar, J Bodegård, T Nyström, M Thuresson, J W. Eriksson, D Nathanson. Incidence, prevalence and mortality of type 2 diabetes requiring glucose-lowering treatment, and associated risks of cardiovascular complications: a nationwide study in Sweden, 2006–2013. *Diabetologia* (2016) 59:1692–1701.
68. JL. Harding, JE. Shaw, A Peeters, S Davidson, DJ. Magliano. Age-Specific Trends From 2000–2011 in All-Cause and Cause-Specific Mortality in Type 1 and Type 2 Diabetes: A Cohort Study of More Than One Million People. *Diabetes Care* 2016;39:1018–1026
69. Tancredi M, Rosengren A, Svensson AM, et al. Excess mortality among persons with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:1720-1732.
70. Rawshani A, Rawshani A, Gudbjörnsdóttir S. Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(3):300-301.

71. Kiss Z, Rokszin G, Abonyi-Tóth Z, et al. Dissimilar impact of type 2 diabetes on cardiovascular outcomes according to age categories: a nationwide population study from Hungary. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):107. Published 2018 Jul 27
72. Kiss Z, Rokszin G, Abonyi-Tóth Z, Jermendy G, Kempler P, Wittmann I. Different Changes of Risks for Stroke and Myocardial Infarction in Patients With Type 2 Diabetes in Hungary Between the Two Periods of 2001-2004 and 2010-2013. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:170. Published 2019 Mar 21.
73. Gregg EW, Li Y, Wang J, et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990–2010. *N Engl J Med*. 2014;370(16):1514–23.
74. Heintjes EM, Houben E, Beekman-Hendriks WL, Lighaam E, Cremers SM, Penning-van Beest FJA, Stehouwer CDA, Herings RMC. Trends in mortality, cardiovascular complications, and risk factors in type 2 diabetes. *Neth J Med*. 2019 Dec;77(9):317-329.
75. Pildava S, Strēle L, Briģis G. The mortality of patients with diabetes mellitus in Latvia 2000–2012. *Medicina (Kaunas)*. 2014;50(2):130-6.
76. Zghebi SS, Steinke DS, Carr MJ, Rutter MK, Emsley RA, Ashcroft DR. Examining Trends in Type 2 Diabetes Incidence, Prevalence and Mortality in the UK Between 2004 and 2014. *Diabetes Obes Metab*. 2017 Nov;19(11):1537-1545.
77. Harding JL, Shaw JE, Peeters A, Guiver T, Davidson S, Magliano DJ. Mortality trends among people with type 1 and type 2 diabetes in Australia: 1997-2010. *Diabetes Care* 2014;37:2579-2586. *Diabetes Care*. 2015;38(4):733-734.
78. Jermendy G, Kiss Z, Rokszin G, Fábı́an I, Wittmann I, Kempler P. Changes in mortality rates and ratios in people with pharmacologically treated type 2 diabetes mellitus between 2001 and 2016 in Hungary [published online ahead of print, 2020 Apr 6]. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;163:108134.

79. Gorst C, Kwok CS, Aslam S, et al. Long-term Glycemic variability and risk of adverse outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2015;38(12):2354-2369
80. Forbes A, Murrells T, Mulnier H, Sinclair AJ. Mean HbA1c, HbA1c variability, and mortality in people with diabetes aged 70 years and older: a retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018; 6(6):476-486.
81. Davis TM, Chubb SA, Bruce DG, Davis WA. Metabolic memory and all-cause death in community-based patients with type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(6):598-606.
82. Ghouse J, Isaksen JL, Skov MW, et al. Effect of diabetes duration on the relationship between glycaemic control and risk of death in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(2):231-242.
83. Laiteerapong N, Ham SA, Gao Y, et al. The Legacy Effect in Type 2 Diabetes: Impact of Early Glycemic Control on Future Complications (The Diabetes & Aging Study). *Diabetes Care*. 2019;42(3):416-426.
84. World Health Organization. Global report on diabetes, 2016. Available from http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257_eng.pdf?ua=1. Accessed 31 May 2020
85. Beckman JA, Paneni F, Cosentino F, Creager MA. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part II. *Eur Heart J*. 2013;34:2444-2452.
86. World Health Organization. [Accessed December 17, 2015] Cardiovascular diseases (CVDs) Fact sheet No 317. Internet. 2015 Jan. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>

87. Gulliford MC, Charlton J. Is relative mortality of type 2 diabetes mellitus decreasing? *Am J Epidemiol.* 2009;169:455-461.
88. Rao Kondapally Seshasai S, Kaptoge S, Thompson A, et al.; Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 2011;364:829–841
89. Sharma A, Green JB, Dunning A, et al. Causes of Death in a Contemporary Cohort of Patients With Type 2 Diabetes and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Insights From the TECOS Trial. *Diabetes Care.* 2017;40(12):1763-1770.
90. Sattar N, Rawshani A, Franzen S, Rawshani A, Svensson AM, Rosengren A, McGuire DK, Eliasson B, Gudbjornsdottir S. Age at diagnosis of type 2 diabetes mellitus and associations with cardiovascular and mortality risks. *Circulation* 2019;139:2228-2237.
91. Mehta S, Ghosh S, Sander S, Kuti E, Mountford WK. Differences in all-cause health care utilization and costs in a type 2 diabetes mellitus population with and without a history of cardiovascular disease. *J Manag Care Spec Pharm.* 2018;24(3):280–90.
92. Muskiet MH, van Raalte DH, van Bommel EJ, Smits MM, Tonneijck L. Understanding EMPA-REG OUTCOME. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015 Dec;3(12):928-9.
93. Mahaffey KW, Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, Fulcher G, Erond N, Shaw W. Canagliflozin for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Events: Results From the CANVAS Program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). *Circulation.* 2018 Jan 23;137(4):323-334.

94. Wang MT, Lin SC, Tang PL, Hung WT, Cheng CC, Yang JS, Chang HT at all. The impact of DPP-4 inhibitors on long-term survival among diabetic patients after first acute myocardial infarction. *Cardiovasc Diabetol*. 2017 Jul 11;16(1):89.
95. Evans M1, Kozlovski P, Paldánus PM, Foley JE, Bhosekar V, Serban C, Avogaro A. Factors that may Account for Cardiovascular Risk Reduction with a Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor, Vildagliptin, in Young Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Ther*. 2018 Feb;9(1):27-36.
96. Jung CH, Chung JO, Han K, Ko SH, Ko KS, Park JY. Improved trends in cardiovascular complications among subjects with type 2 diabetes in Korea: a nationwide study (2006-2013). *Cardiovasc Diabetol*. 2017 Jan 6;16(1):1.
97. Bohn B, Schöfl C3, Zimmer V, Hummel M, Heise N, Siegel E, Karges W at all. Achievement of treatment goals for secondary prevention of myocardial infarction or stroke in 29,325 patients with type 2 diabetes: a German/Austrian DPV-multicenter analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2016 May 3;15:72.
98. Ueki K, Sasako T, Okazaki Y, Kato M, Okahata S, Katsuyama H at all. Effect of an intensified multifactorial intervention on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes (J-DOIT3): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017 Dec;5(12):951-964. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30327-3. Epub 2017 Oct 24.
99. Müller N, Khunti K, Kuss O, Lindblad U, Nolan JJ at all. Is there evidence of potential overtreatment of glycaemia in elderly people with type 2 diabetes? Data from the GUIDANCE study. *Acta Diabetol*. 2017 Feb;54(2):209-214.
100. Beckman JA, Paneni F, Cosentino F, Creager MA. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part II. *Eur Heart J*. 2013;34:2444-2452.

101. World Health Organization. [Accessed December 17, 2015] Cardiovascular diseases (CVDs) Fact sheet No 317. Internet. 2015 Jan. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>
102. Gulliford MC, Charlton J. Is relative mortality of type 2 diabetes mellitus decreasing? *Am J Epidemiol.* 2009;169:455-461.
103. Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet.* 2006;368:29-36.
104. Huo X, Gao L, Guo L, Xu W, Wang W, Zhi X, Li L, Ren Y, Qi X, Sun Z, Li W, Ji Q, Ran X, Su B, Hao C, Lu J, Guo X, Zhuo H, Zhang D, Pan C, Weng J, Hu D, Yang X, Ji L. Risk of non-fatal cardiovascular diseases in early-onset versus late-onset type 2 diabetes in China: a cross-sectional study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016; 4:115–124.
105. Hillier TA, Pedula KL. Complications in young adults with early-onset type 2 diabetes: losing the relative protection of youth. *Diabetes Care.* 2003; 26:2999–3005.
106. Hales CM, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Prevalence of Obesity Among Adults and Youth: United States, 2015-2016. *NCHS Data Brief.* 2017 Oct;(288):1-8.
107. Hales CM, Fryar CD, Carroll MD, Freedman DS, Ogden CL. Trends in Obesity and Severe Obesity Prevalence in US Youth and Adults by Sex and Age, 2007-2008 to 2015-2016. *JAMA.* 2018 Apr 24;319(16):1723-1725.
108. Marques A, Peralta M, Naia A, Loureiro N, de Matos MG. Prevalence of adult overweight and obesity in 20 European countries, 2014. *Eur J Public Health.* 2018 Apr 1;28(2):295-300

109. Meneilly GS, Elliott T. Metabolic alterations in middle-aged and elderly obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 1999 Jan;22(1):112-8.
110. Maedler K, Schumann DM, Sauter N, Ellingsgaard H, Bosco D, Baertschiger R, Iwakura Y, Oberholzer J, Wollheim CB, Gauthier BR, Donath MY. Low concentration of interleukin-1beta induces FLICE-inhibitory protein-mediated beta-cell proliferation in human pancreatic islets. *Diabetes*. 2006 Oct;55(10):2713-22.
111. Petersen K, Befroy D, Dufour S, Dziura J, Ariyan C, Rothman D, L. Di Pietro L, Cline G, W. Shulman G. I. Mitochondrial dysfunction in the elderly: possible role in insulin resistance. *Science* 2003;1140 EOF2 EOF
112. Lu L, Yu Z, Pan A, Hu FB, Franco OH, Li H, Li X, Yang X, Chen Y, Lin X. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and metabolic syndrome among middle-aged and elderly Chinese individuals. *Diabetes Care*. 2009 Jul;32(7):1278-83.
113. Kiss Z, Nagy L, Reiber I, et al: Persistence with statin therapy in Hungary. *Arch Med Sci*. 2013;9:409-417.
114. Anyanwagu U, Mamza J, Donnelly R, Idris I. Effects of background statin therapy on glycemic response and cardiovascular events following initiation of insulin therapy in type 2 diabetes: a large UK cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):107.
115. Song SH, Hardisty CA (2009) Early onset type 2 diabetes mellitus: a harbinger for complications in later years—clinical observation from a secondary care cohort. *QJM* 102:799–806
116. Krakoff J, Lindsay RS, Looker HC, Nelson RG, Hanson RL, Knowler WC (2003) Incidence of retinopathy and nephropathy in youth-onset compared with adult-onset type 2 diabetes. *Diabetes Care* 26:76–81

117. Pavkov ME, Bennett PH, Knowler WC, Krakoff J, Sievers ML, Nelson RG (2006) Effect of youth-onset type 2 diabetes mellitus on incidence of end-stage renal disease and mortality in young and middle-aged pima Indians. *JAMA* 296:421–426
118. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corrà U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FDR, Løchen ML, Löllgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WMM, Binno S; ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016; 37:2315–2381
119. Wang Y, O'Neil A, Jiao Y, et al. Sex differences in the association between diabetes and risk of cardiovascular disease, cancer, and all-cause and cause-specific mortality: a systematic review and meta-analysis of 5,162,654 participants. *BMC Med.* 2019;17(1):136. Published 2019 Jul 12.
120. Tönnies T, Hoyer A, Brinks R. Excess mortality for people diagnosed with type 2 diabetes in 2012 - Estimates based on claims data from 70 million Germans. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2018;28(9):887-891.
121. Barrettconnor E. Sex differences in coronary heart disease why are women so superior? The 1995 Ancel Keys Lecture. *Circulation.* 1997;95:252–64.

122. Robert A, Kloner MD, Culley Carson III, et al. Testosterone and Cardiovascular Disease. *JACC*. 2016;67:545–57.
123. Basaria S, Coviello AD, Travison TG, et al. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med*. 2010;363:109–22.
124. Celis-Morales CA, Welsh P, Lyall DM, 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. Published 2018 May 8.
125. Kautzky-Willer A, Harreiter J, Pacini G. Sex and Gender Differences in Risk, Pathophysiology and Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocr Rev*. 2016;37(3):278-316.
126. Sicree, R. A., Zimmet, P. Z., Dunstan, D. W., Cameron, A. J., Welborn, T. A., & Shaw, J. E. (2008). Differences in height explain gender differences in the response to the oral glucose tolerance test- the AusDiab study. *Diabetic Medicine*, 25, 296–302.
127. Glumer, C., Jorgensen, T., & Borch-Johnsen, K. (2003). Prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in a Danish population: The Inter99 study. *Diabetes Care*, 26, 2335–2340.
128. Unwin N, Shaw J, Zimmet P, Alberti KG. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. *Diabet Med*. 2002;19:708 –723.
129. Huang Y, Cai X, Chen P, et al. Associations of prediabetes with all-cause and cardiovascular mortality: a meta-analysis. *Ann Med*. 2014;46:684 – 692.

130. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2009;373:1773–1779.
131. Ratner RE, Christophi CA, Metzger BE, et al. Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes: effects of metformin and lifestyle interventions. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(12):4774-4779.
132. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: A 26-year follow-up of participants in the framingham heart study. *Circulation*. 1983; 67:968–977.
133. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Rosner B, Monson RR, Speizer FE, Hennekens CH. A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. *The New England journal of medicine*. 1990; 322:882–889.
134. Rabkin SW, Mathewson FA, Hsu PH. Relation of body weight to development of ischemic heart disease in a cohort of young north american men after a 26 year observation period: The manitoba study. *The American journal of cardiology*. 1977; 39:452–458.
135. Iglay K, Hannachi H, Joseph Howie P, et al. Prevalence and co-prevalence of comorbidities among patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin*. 2016;32(7):1243-1252.
136. Franzini L, Ardigò D, Cavalot F, et al. Women show worse control of type 2 diabetes and cardiovascular disease risk factors than men: results from the MIND.IT Study Group of the Italian Society of Diabetology. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013;23(3):235-241.

137. Hales CM, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Prevalence of Obesity Among Adults and Youth: United States, 2015-2016. NCHS Data Brief. 2017;(288):1-8.
138. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, et al. Prevalence of childhood and adult obesity in the united states, 2011-2012. JAMA. 2014;311:806.
139. Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: The framingham experience. Archives of internal medicine. 2002; 162:1867–1872.
140. Gouni-Berthold I, Berthold HK, Mantzoros CS, Böhm M, Krone W. Sex disparities in the treatment and control of cardiovascular risk factors in type 2 diabetes. Diabetes Care 2008;31(7):1389e91.
141. Wexler DJ, Grant RW, Meigs JB, Nathan DM, Cagliero E. Sex disparities in treatment of cardiac risk factors in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2005;28(3):514e20.
142. Krämer, H.U., Raum, E., Rüter, G. et al. Gender disparities in diabetes and coronary heart disease medication among patients with type 2 diabetes: results from the DIANA study. Cardiovasc Diabetol 11, 88 (2012).
143. Winston GJ, Barr RG, Carrasquillo O, Bertoni AG, Shea S. Sex and racial/ethnic differences in cardiovascular disease risk factor treatment and control among individuals with diabetes in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Diabetes Care. 2009;32(8):1467-1469.
144. Manteuffel M, Williams S, Chen W, et al. Influence of patient sex and gender on medication use, adherence, and prescribing alignment with guidelines. J Womens Health(Larchmt). 2014;21:112–9.
145. Bugiardini R, Ricci B, Cenko E, et al. Delayed care and mortality among women and men with myocardial infarction. J Am Heart Assoc. 2017;6: e005968

146. Dwyer-Lindgren L, Mackenbach JP, van Lenthe FJ, et al. Diagnosed and Undiagnosed Diabetes Prevalence by County in the U.S., 1999-2012. *Diabetes Care*. 2016;39:1556–62
147. Jermendy G, Kiss Z, Rokszin G, Abonyi-Tóth Z, Wittmann I, Kempler P. Decreasing incidence of pharmacologically treated Type 2 diabetes in Hungary from 2001 to 2016: A nationwide cohort study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;155:107788.

10. Köszönetnyilvánítás

Mindenekelőtt hálás köszönettel tartozom témavezetőmnek, Professor Dr. Wittmann Istvánnak a PhD éveim alatt nyújtott felbecsülhetetlen segítségéért, támogatásáért, türelméért, bizalmáért, szakmai útmutatásáért, valamint a Magyarországon egyedülálló kutatás újdonságát nyújtó módszertan javaslatáért.

Szeretnék köszönetet mondani a Professor Dr. Jermendy Györgynek és Professor Dr. Kempler Péternek a PhD dolgozatom alapját nyújtó két publikáció megjelenését biztosító szakmai útmutatásáért, a kutatási projekt támogatásáért.

Külön köszönet illeti Dr. Rokszin György és Abony-Tóth Zsolt kollégákat, akik az RxTarget részéről lehetővé tették a kutatás módszertanának kidolgozását, a NEAK adatbázis elemzését és a magas színvonalú statisztikai elemzés elvégzését.

Szeretném megköszönni Dr. Aradi Dánielnek a diabéteszes betegek kor és nemi különbségének vizsgálatához ajánlott statisztikai módszertan felvetését.

Köszönetemet szeretném kifejezni a NEAK azon dolgozóinak, dr. Pálosi Mihálynak és Fadgyas-Freyler Petrának, akik a magyar 2-es típusú diabéteszes betegpopulációhoz biztosították a kontroll csoport felállítását és az elemzések elvégzését.

Nem utolsó sorban pedig köszönöm Feleségemnek, dr Gerencsér Andreának azt a támogatást, mellyel mindvégig végigkísért a PhD munkám során, és amely nélkül nem jöhetett volna létre a jelen doktori értekezés.