PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR

KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA

Doktori Iskola vezető: Prof. Dr. Bogár Lajos

Programvezető: Prof. Dr. Wittmann István

Témavezető: Prof. Dr. Wittmann István

A morbiditás és mortalitás kockázatának vizsgálata a hazai cukorbeteg populációban

Doktori (PhD) értekezés

Dr. Rokszin György

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar

II. sz. Belgyógyászati Klinika és Nefrológiai, Diabetológiai Centrum

Pécs, 2022.

Tartalomjegyzék

1. Rövidítések jegyzéke **4**

2. Összefoglaló **6**

3. Abstract **9**

4. Bevezetés

4.1 A cukorbetegség népegészségügyi jelentősége, a kutatás témájának fontossága **12**

4.2 A cukorbetegség diagnosztikai kritériumai és klasszifikációja **15**

4.3 A diabétesz mellitusz jellemzői **17**

4.4 A cukorbetegség kapcsolata a kardiovaszkuláris, valamint a daganatos betegségekkel **19**

4.5. A cukorbetegség kezelésében alkalmazott gyógyszerek **24**

5. Célkitűzések

5.1 A kutatás céljai **30**

5.2 A kutatási kérdéseink **30**

6. Módszertan

6.1 A morbiditás és mortalitás kockázatának vizsgálata 1-es és 2-es típusú diabéteszes fiatal felnőtt betegpopulációban **33**

6.2 A daganatok kialakulásának kockázata SGLT2i, valamint DPP-4i kezelésben részesült betegpopulációkban **35**

7. Eredmények

7.1 A morbiditás és mortalitás kockázatának vizsgálata 1-es és 2-es típusú diabéteszes fiatal felnőtt betegpopulációban **39**

7.2 A daganatok kialakulásának kockázata SGLT2i, valamint DPP-4i kezelésben részesült betegpopulációkban **46**

8. Megbeszélés **62**

9. Téziseim **80**

10. Konklúziók **82**

11. Referenciák **85**

12. Publikációk

12.1. A tézisekhez kapcsolódó publikációk **93**

12.2 A tézisekhez nem kapcsolódó publikációk **94**

13. Köszönetnyilvánítás **105**

1. Rövidítések jegyzéke

AMI	akut miokardiális infarktus
BMI	testtömeg index
BNO-10	Betegségek Nemzetközi Osztályozása 10. revíziója
CANVAS	Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study
CI	konfidencia intervallum
CV	kardiovaszkuláris
DAPA-CKD	Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease
DPP-4i	dipeptidil-peptidáz-4 gátló
EMPA-REG OUTCOME	Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients
FDA	Élelmiszerbiztonsági és Gyógyszerészeti Hivatal
GLP-1 RA	glükagonszerű peptid-1 agonisták
HbA1c	hemoglobin A1c
HHF	szívelégtelenség miatti kórházi kezelés
HIF-1a	hipoxia-indukálható 1-alfa faktor
HR	kockázati hányados, kockázati arány
ICD-10	10th revison of International Classification of Diseases
IDF	International Diabetes Federation
LLA	alsó végtagi amputáció
NEAK	Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő
NFkB	nukleáris kappa-B faktor
NHIF	National Health Insurance Fund (magyarul: NEAK)
OGTT	orális glükóz tolerancia teszt

PCR	polimeráz láncreakció
ROS	reaktív oxigéngyökök
RWE	valós életből származó bizonyíték
SAVOR-TIMI 53	Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus-Thrombolysis in Myocardial Infarction 53
SD	standard deviácó
SGLT2	nátrium-glükóz-kotranszporter 2
SGLT2i	nátrium-glükóz-kotranszporter 2 gátló
SMD	standardizált átlagkülönbség
SMIT	nátrium-mio-inozitol ko-transzporter
T1DM	1-es típusú cukorbetegség
T2DM	2-es típusú cukorbetegség
TECOS	Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin

2. Összefoglaló

Bevezetés

Világszerte több mint félmilliárd ember szenved cukorbetegségben és a betegség előfordulása növekvő tendenciát mutat. A cukorbetegség két leggyakoribb formája az 1-es és a 2-es típusú cukorbetegség, melyek különbözőséget mutatnak a kardiovaszkuláris szövődmények, valamint daganatok, a hipoglikémia és a diabéteszes ketoacidózis kialakulásának gyakorisága szempontjából. A kardiovaszkuláris betegségek mellett a daganatos betegségek a vezető halálokok a cukorbetegek körében. A cukorbetegek több mint 90%-a 2-es típusú cukorbeteg, kezelésükben az orális antidiabetikumoknak jelentős szerepük van; a metformin után, vagy kiegészítéseként a DPP-4i és az SGLT2i típusú antidiabetikumokkal történő kezelés a leggyakrabban ajánlott szerek.

Célkitűzések

I. Kutatásunk célja az volt, hogy összehasonlítsuk az 1-es és 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő fiatal betegek halálozási és megbetegedési kockázatát a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő (NEAK) adatainak felhasználásával.

II. Egy korábbi kutatásunk post-hoc analízisének célja az volt, hogy országos szintű elemzés keretén belül összehasonlítsuk a SGLT2i-vel, valamint a DPP-4i-vel kezelt betegpopulációkban a különböző daganat típusok kialakulásának kockázatát.

Módszertan

Mindkét vizsgálat esetén retrospektív adatelemzés történt, a NEAK adatbázis felhasználásával.

I. Kigyűjtöttük a 2001 és 2014 között nyilvántartott összes 1-es típusú cukorbetegségben szenvedő fiatal felnőtt beteg (n = 11 863) morbiditásra és mortalitásra vonatkozó adatait és összehasonlítottuk őket hasonló korú, 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő fiatal felnőtt populációval (n = 47 931).

II. Egy korábbi kutatásunk post-hoc analízisében azon 2-es típusú cukorbetegek daganatos betegségeire vonatkozó adatait vizsgáltuk, akik 2014. augusztus 1. és 2017. július 1. között Magyarországon SGLT2i vagy DPP-4i terápiát kezdtek, és a terápia indítást követően a Betegségek Nemzetközi Osztályozása 10. revíziója (BNO-10) alapján "C" betűs kóddal rendelkeztek. A két betegcsoportot propensity score (PS) matching eljárás segítségével illesztettük, 1:1 arányban (18 583 fő vs. 18 583 fő).

Eredmények

I. Az 1-es típusú diabéteszes betegek bármely okból bekövetkező halálozási kockázata szignifikánsan magasabb volt, mint a 2-es típusú diabéteszben szenvedőknek. Az 1-es típusú diabéteszes betegeknél a daganat kialakulásának kockázata, a diabéteszes ketoacidózis, a hipoglikémia és a dialízis igény kockázata szignifikánsan magasabbak voltak, mint a 2-es típusú diabéteszes betegpopulációban.

II. Nem volt szignifikáns kockázatbeli különbség a tüdő, gége-, alsó gasztrointesztinális, rektális, hasnyálmirigy, emlő, prosztata, női nemi szervi, egyéb, valamint a nem-melanoma bőr tumorok esetén a két különböző antidiabetikum kezelésben részesült betegpopulációk között. Szignifikánsan alacsonyabb volt viszont a húgyúti és hematológiai daganatok kialakulásának kockázata az SGLT2i-vel kezeltek között.

Konklúziók

Eredményeink arra utalnak, hogy az 1-es típusú cukorbetegekben megfigyelt gyakoribb diabéteszes ketoacidózis és hipoglikémia előfordulás, valamint a dialízis-igény és a daganat kialakulásának magasabb kockázatai okozhatják a magasabb halálozási kockázatot ebben a betegcsoportban. Az SGLT2i és a DPP-4i antidiabetikus kezelések daganatos megbetegedésekre kifejtett hatását vizsgáló országos szintű elemzésünk eredményei pedig azt mutatták, hogy az SGLT2i kezelésben részesülő betegpopuláció alacsonyabb daganatos megbetegedési kockázata hátterében a húgyúti és a hematológiai malignitások szignifikánsan alacsonyabb kockázata állhat.

3. Abstract

Introduction

More than half a billion people have diabetes mellitus worldwide and the prevalence of the disease is increasing. The two most common forms of diabetes are type 1 and type 2 diabetes mellitus, which differ regarding the incidence of cardiovascular complications, cancer, hypoglycaemia and diabetic ketoacidosis. In addition to cardiovascular disease, cancer is the leading cause of death in people with diabetes. More than 90% of people with diabetes have type 2 diabetes and oral antidiabetic agents play an important role in their management. After metformin, or in combination with it, treatment with DPP4i and SGLT2i antidiabetic agents are the most commonly recommended antidiabetic drugs in Hungary.

Objectives

I. The aim of our study was to compare the risk of mortality and morbidity in young patients with type 1 and type 2 diabetes using data from the National Health Insurance Fund (NHIF).

II. Our post-hoc study – based on our previous publication - aimed to compare the risks of developing different types of cancer in SGLT2i-treated and DPP-4i-treated patient populations within a national analysis.

Methods

For all two studies, a retrospective data analysis was performed using the NHIF database.

I. We collected morbidity and mortality data for all young adult patients with type 1 diabetes mellitus registered between 2001 and 2014 (n = 11 863) and compared them with a young adult population with type 2 diabetes mellitus of a similar age (n = 47 931).

II. In our post-hoc analysis we examined data of type 2 diabetic patients regarding cancer diagnoses who started SGLT2i or DPP-4i therapy in Hungary between 1 August 2014 and 1 July 2017 and had a code "C" according to the 10th revision of the International Classification of Diseases (ICD-10) after starting therapy. The two patient groups were matched 1:1 using propensity score (PS) matching (18 583 patients vs. 18 583 patients).

Results

I. Type 1 diabetic patients had a significantly higher all-cause mortality risk than type 2 diabetic patients. The risk of cancer development, diabetic ketoacidosis, hypoglycaemia and dialysis requirement were significantly higher in type 1 diabetic patients than in the type 2 diabetic patient population.

II. There was no significant difference regarding lung, laryngeal, lower gastrointestinal, rectal, pancreatic, breast, prostate, female genital, other, and non-melanoma skin cancer risks between the two patient populations treated with SGLT2i or DPP4i. However, the risk of developing urinary tract and haematological tumours was significantly lower among those treated with SGLT2i.

Conclusions

Our results suggest that the higher prevalence of diabetic ketoacidosis and hypoglycaemia observed in type 1 diabetic patients, as well as the higher risks of dialysis and cancer development, may be responsible for the higher mortality risk in this patient group. In addition, the results of our nationwide analysis of the impact of SGLT2i and DPP-4i antidiabetic treatment on cancer morbidity showed that the lower risk of cancer in the SGLT2i-treated

patient population may be due to a significantly lower risk of urinary tract and haematological malignancies.

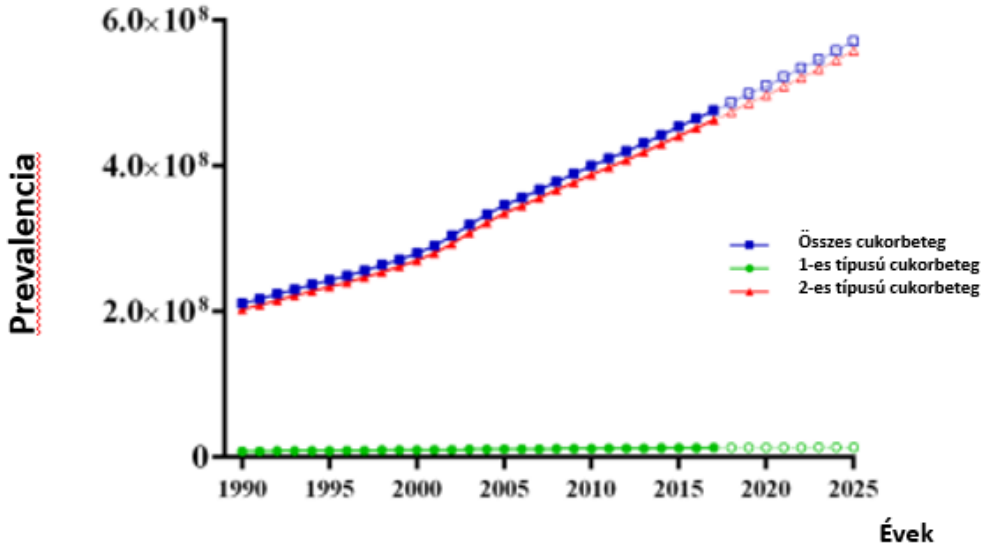
4. Bevezetés

4.1 A cukorbetegség népegészségügyi jelentősége, a kutatás témájának fontossága

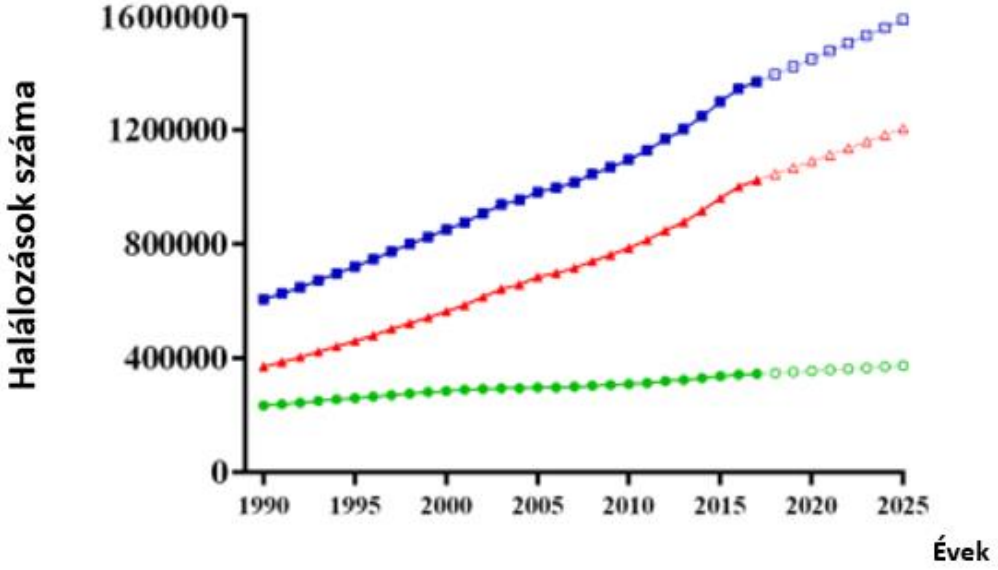
A jelen kutatás témája a cukorbetegség, ami népegészségügyi szempontból nagy jelentőséggel bír. A felnőttek körében a 10 leggyakoribb halálozási ok között szerepel, és a becslések szerint 2017-ben világszerte négymillió ember halálát okozta, továbbá a cukorbetegek felének (50,1%) nincs tudomása arról, hogy cukorbeteg (1). Világszerte 2021-ben több mint félmilliárd ember, a 20-79 éves felnőttek mintegy 10,5%-a él cukorbetegséggel (2). A cukorbetegeknél 2-3-szorosra emelkedik a bármilyen okból bekövetkező halálozás kockázata (3) és a cukorbetegség jelentősen emeli a fertőzések, a szív- és érrendszeri betegségek, a stroke, a krónikus vesebetegség, a krónikus májbetegség és a rákos megbetegedések miatt bekövetkező halálozást (4, 5). Mindezt tetézi, hogy a legtöbb fejlett és fejlődő országban a cukorbetegség prevalenciája nőtt az elmúlt évtizedekben (6-8).

Az 1. ábra a cukorbetegség prevalenciájának és mortalitásának alakulását mutatja a világban.

A)



B)



1. ábra. A cukorbetegség globális terhe 1990 és 2025 között (becsült adatok)
A) Prevalencia B) Halálozások száma (Forrás: (9)*, módosítva*)

A cukorbetegség előfordulásának növekedése hátterében több tényező állhat, egyrészt az 1-es típusú cukorbetegség (T1DM) növekvő előfordulása a gyermekek, különösen a fiatalabb gyermekek körében, másrészt a 2-es típusú cukorbetegség (T2DM) növekvő előfordulása a fiatalok körében. A felnőttek esetében a mozgásszegény életmód, a magas energiatartalmú táplálékbevitel és más, még ismeretlen tényezők, valamint a világ népességének általános öregedése játszhat szerepet ebben a trendben (10, 11). A cukorbetegség vezető kockázati tényezői közé a magas BMI és a nem megfelelő táplálkozási szokások tartoznak. A magas BMI a mortalitás 30,8%-áért, míg a helytelen étrend a halálozások 24,7%-áért volt felelős egy 2020-ban készült, a cukorbetegség terheit vizsgáló, 195 országra kiterjedő tanulmány szerint (9).

A T2DM korai diagnosztizálása és a diabéteszes betegek optimálisabb kezelési lehetőségei kedvezőbb életkilátásokhoz vezetnek, mely hosszabb betegségben megélt élettartamot jelent, és ez szintén hozzájárul az előfordulási gyakoriság növekedéséhez.

A cukorbetegség két leggyakoribb formája az 1-es és a 2-es típusú cukorbetegség, melyek nemcsak etiológiailag különböznek, hanem a kardiovaszkuláris és a vesét érintő szövődmények, valamint a rák, a hipoglikémia és a diabéteszes ketoacidózis kialakulásának esélye és gyakorisága szempontjából is eltérnek.

Kutatásom egyik fő iránya a két gyakori, de eltérő típusú cukorbetegségben előforduló szövődmények vizsgálata, az 1-es és a 2-es típusú fiatal diabéteszes páciensek megbetegedési és halálozási kockázatainak elemzése.

A diabétesz prevalenciájának emelkedése mellett gyorsan nő a daganatos megbetegedések előfordulása és halálozása világszerte (12). Egy közelmúltban publikált angol tanulmány szerint a diagnosztizált cukorbetegek körében immár a daganatos megbetegedések váltak a cukorbetegséggel összefüggő halálozás vezető okozóivá, az érrendszeri betegségek helyett (13). Következésképpen ezek az adatok megerősítik, hogy a rák az egyik vezető halálozási ok lett ebben a népességben (13).

Kutatásom másik fő iránya a 2-es típusú diabéteszes nátrium-glükóz-kotranszporter 2 gátló (SGLT2i), valamint dipeptidil-peptidáz-4 gátló (DPP-4i) kezelésben részesült betegpopulációkban a különböző daganat típusok kialakulási kockázatának elemzése.

4.2 A cukorbetegség diagnosztikai kritériumai és klasszifikációja

A cukorbetegség vagy diabetes mellitus egy anyagcsere-betegség, mely elsősorban a szénhidrát-anyagcserét érinti, de a betegség fennállása során a zsír- és a fehérje-anyagcsere is zavart szenved. A cukorbetegség kialakulásának az oka az inzulin relatív vagy teljes hiánya, mely során a tüneteket az inzulinhatás elmaradása okozza (14).

A cukorbetegség diagnosztizálásának a kritériumai a következők: (1) klasszikus tünetek jelenléte, melyhez társuló éhomi (az utolsó energia-felvételt követően minimum 10 óra múlva mért) vércukorszint a normál tartomány felső értékénél magasabb, azaz eléri, vagy meghaladja a 7,0 mmol/l értéket, enzimatikus módszerrel meghatározva a vénás plazmában vagy (2) az étkezés után bármely időpontban mért vércukorszint eléri, vagy meghaladja a 11,1 mmol/l értéket. Továbbá cukorbetegség áll fenn abban az esetben is, ha (1) klasszikus tünetek nélkül az éhomi vércukorszint értéke két különböző időpontban mérve eléri vagy meghaladja a 7,0 mmol/l értéket, vagy (2) az orális glükóz tolerancia teszt (OGTT) elvégzése során az éhomi vércukor eléri vagy meghaladja a 7,0 mmol/l értéket és/vagy a 120 perces érték eléri vagy meghaladja a 11,1 mmol/l értéket.

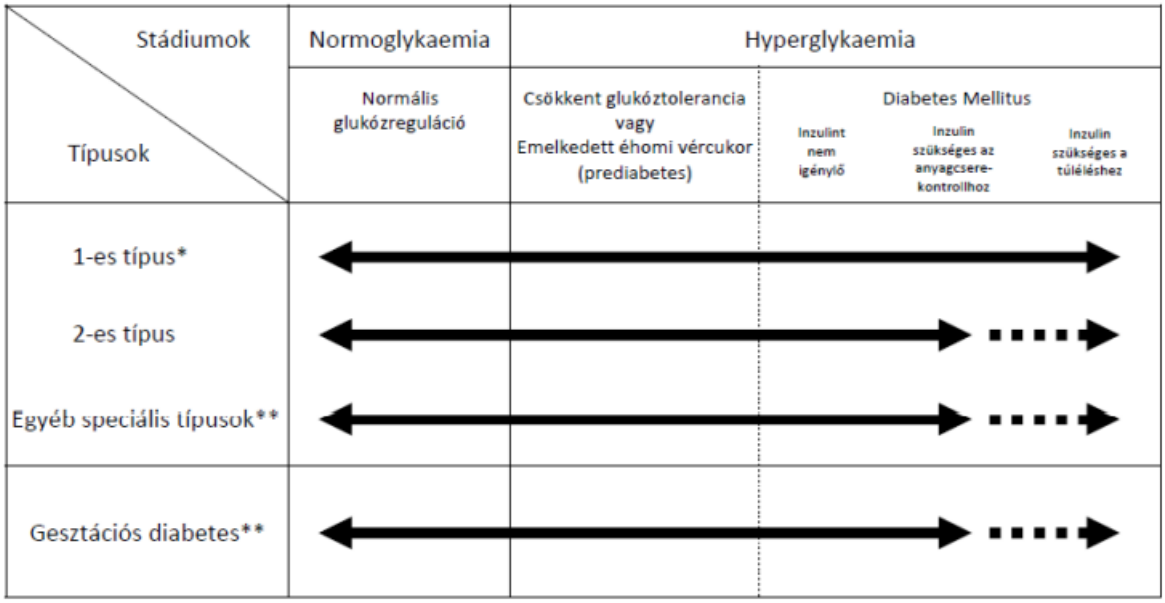
Az OGTT során, amennyiben az éhomi vércukor érték normál tartományban van (4,0-5,9 mmol/l), a pácienssel 75 g glükóz-tartalmú vizet itatnak meg, és ezt követően 120 perccel mérik a vércukorszintet.

A cukorbetegség diagnózisa abban az esetben is felállítható, ha a standard módon mért hemoglobin A1c (HbA_{1c})-érték $\geq$ 6,5%.

Klasszikus tünetek (pl. polyuria, polydipsia és fogyás, polyphagia) hiányában tehát három módszer (éhomi vércukor, OGTT kapcsán 0. és 120. perces vércukor, HbA_{1c}) közül lehet választani a cukorbetegség diagnózisának felállításához (14).

A cukorbetegség etiológiai szempontból négy fő típusba sorolható: 1-es típusú diabetes mellitus, 2-es típusú diabetes mellitus, egyéb speciális típusok és gesztációs diabetes mellitus (15). A cukorbetegség két fő és leggyakoribb típusa az 1-es típusú és a 2-es típusú diabetes mellitus. A gesztációs diabetes mellitus a terhesség alatt alakulhat ki, és a terhes nők 2-10%-át érinti. Külön csoportot képeznek az egyéb, speciális típusú cukorbetegek, melyek a többi típushoz képest ritkák (14).

A 2.-es ábra a glükózanyagcsere rendellenességeit mutatja.



2. ábra: A glükózanyagcsere rendellenességei: típusok és stádiumok. (Forrás:(14)

A nyíl a glükózanyagcsere állapotában bekövetkező esetleges változásokra utal (idővel romolhat vagy pl. fogyás hatására javulhat).

**Előfordul, hogy egy rövid ideig normoglykaemia észlelhető a ketoacidózis tünetei után, amikor ideiglenesen nem szorul antidiabetikus kezelésre a beteg.*

*** Ezekben az állapotokban is előfordulhat, hogy ideiglenesen inzulin adására van szükség.*

4.3 A diabétesz mellitusz jellemzői

Az 1-es típusú cukorbetegség a diabéteszes esetek 5-10%-áért tehető felelőssé (16). A T1DM lényege, hogy a hasnyálmirigy béta-sejtjeinek pusztulása abszolút inzulinhiányt okoz a páciens szervezetében. Az esetek többségében ez a béta-sejtek autoimmun mechanizmusú károsodását jelenti (1a típus), míg az esetek egy kisebb részében a béta-sejtek idiopátiás pusztulása vagy elégtelensége (1b típus) következik be (16).

A T1DM patomechanizmusának hátterében leginkább az egyedi genetikai fogékonyság talaján valamilyen környezeti hatás (pl. vírus fertőzés) következtében fellépő autoimmun-eredetű béta-sejtpusztulás áll (17).

A T1DM általában klasszikus klinikai tünetekkel, többnyire 35 éves kor előtt lép fel. Az 1-es típusú cukorbetegségben szenvedő gyermekeknél leggyakrabban poliuria, polidipszia és fogyás tünetei jelentkezik, míg legnagyobb részüknél diabéteszes ketoacidózis is fellép (18).

A betegség korai stádiumában az autoimmun folyamatot autoantitestek (szigetsejt-, anti-GAD, tirozinfoszfatáz vagy inzulin-ellenes antitestek) kimutatásával lehet igazolni. A hasnyálmirigy bétasejt-funkciójának károsodását pedig a C-peptid szint mérése alapján lehet meghatározni (14). A béta-sejtek pusztulása miatt a T1DM-ben szenvedő páciensek élethosszig tartó exogén inzulin pótlásra szorulnak, mely alapvető és elengedhetetlen része a terápiájuknak.

Az 1-es típusú cukorbetegek egy részénél más autoimmun betegségek (Basedow-Graves-betegség, Hashimoto-thyreoditis, Addison-kór, gluténszenzitív enteropathia) is gyakrabban fordul elő az átlag, nem-cukorbeteg populációhoz képest, melyet az 1-es típusú cukorbetegség autoimmun patomechanizmusa magyarázhat (14).

A T1DM akut szövődményei közül kiemelendők a hipoglikémia és a ketoacidosis, melyek életveszélyes állapotot idézhetnek elő (19). A hipoglikémiás események egyrészt negatívan befolyásolják a páciens kognitív funkcióit, másrészt a hipoglikémia az 1-es típusú

cukorbetegséghez köthető halálesetek 4-10%-áért felelős (20-22). A hiperglikémiás állapot pedig a mikrovaszkuláris szövődmények elsődleges kockázati tényezője.

A mikrovaszkuláris szövődmények közé tartozik a magas vércukorszintek által okozott retinopátia, a neuropátia és a nefropátia, de említendő a szívre, a kognitív funkciókra kifejtett negatív hatása is (19).

A makrovaszkuáris szövődmények közé tartozik az ateroszklerózis és a trombózis kialakulása a kardiovaszkuláris rendszerben, perifériás érbetegséget, érelzáródást, szívinfarktust vagy stroke-ot okozva (19). Ezekből következően a szív- és érrendszeri betegségek a morbiditás és mortalitás meghatározó okai 1-es típusú cukorbetegségben (23, 24), továbbá az 1-es típusú cukorbetegek várható élettartama 8-13 évvel rövidebb az átlag, nem-cukorbeteg populációhoz képest (19).

A 2-es típusú cukorbetegség az összes cukorbetegség túlnyomó többségét, 90-95%-át teszi ki. A T2DM-t az inzulin-elválasztás és az inzulinhatás károsodása jellemzi, azaz a szervezet rezisztenciája megnő az inzulinnal szemben, így kialakul egy relatív inzulinhiány, mely először fokozott inzulin szekréciót, majd idővel az inzulin-elválasztás elégtelenségét idéz elő, így végül abszolút inzulinhiány léphet fel.

A T2DM jellegzetesen elhízáshoz kapcsolódóan, 35 év felett jelentkezik, bár több országban is megfigyelték az egyre fiatalabb korban fellépő 2-es típusú diabéteszt, mely az elhízás prevalenciájának növekedésében is tetten érhető (14, 25).

A 2-es típusú cukorbetegség kialakulásában genetikai, környezeti és metabolikus kockázati tényezők egyaránt szerepet játszanak. A T2DM fő kockázati tényezői a pozitív családi anamnézis, az idősebb életkor, az elhízás, a fizikai inaktivitás és a terhességi cukorbetegség (25).

Hasonlóan az 1-es típusú cukorbetegséghez, a tartósan magas vércukorszint, azaz a hiperglikémiás állapot a mikrovaszkuláris szövődmények kialakulásának legfontosabb kockázati tényezője és a retinát, vesét és idegeket érintő szövődmények is megegyeznek az 1-es típusú cukorbetegségnél említettekkel.

A makrovaszkuláris szövődmények közül pedig kiemelendők az iszkémiás szívbetegség, a cardiomyopathia, az arritmiák, a hirtelen szívhalál, a cerebrovaszkuláris betegségek és a perifériás érbetegségek fellépése (26).

A vércukor optimális tartományban tartása központi jelentőségű, mert egyetlen mikrovaszkuláris szövődmény jelenléte hasonló mértékben növeli a kardiovaszkuláris események kockázatát, mint a hagyományos rizikó tényezőnek tekintett magas vérnyomás, vérzsírszint és HbA_{1c} szint (27).

A kardiovaszkuláris szövődményeken kívül a daganatos betegségek rizikóját is emeli a 2-es típusú cukorbetegség.

Az eltérő patomechanizmus miatt a 2-es típusú cukorbetegek kezelése különbözik az 1-es típusú cukorbetegekétől, ezért - bár a kiegészítő inzulinterápia bizonyos esetekben szükséges lehet - az orális antidiabetikumok képezik a T2DM betegek kezelésének alapját a nem-gyógyszeres, életmódot érintő terápia mellett.

4.4 A cukorbetegség kapcsolata a kardiovaszkuláris, valamint a daganatos betegségekkel

A cukorbetegség két leggyakoribb formája az 1-es és a 2-es típusú cukorbetegség. Mindkét típusnál kialakulhatnak a cukorbetegségre jellemző szövődmények, de mértékük eltérő a szív- és érrendszeri, vese- és a daganatos szövődmények, valamint a hipoglikémia és a diabéteszes ketoacidózis kialakulása szempontjából.

Több tanulmány alátámasztotta, hogy jelentősen megnövekszik a mortalitás és a cukorbetegséggel összefüggő társbetegségek kialakulásának esélye az 1-es típusú

cukorbetegségben szenvedő betegeknél (28). Egy svéd regiszter adatai szerint az 1-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegeknél 3,52 volt a korrigált kockázata a bármilyen okból bekövetkező halálozásnak a kontroll, nem-cukorbeteg populációhoz képest (29). Egy dán vizsgálat szerint a cukorbetegek ellátásában bekövetkezett jelentős javulás ellenére magasabb a halálozási arány a fiatal korban és férfiaknál kialakult 1-es típusú cukorbetegség eseteiben (30).

Lung és munkatársai egy az 1-es típusú cukorbetegségben szenvedők bármely-okból bekövetkező mortalitását elemző meta-analízisükben arról számoltak be, hogy ennél a betegcsoportnál a halálozás relatív kockázata 3,82 az általános népességhez képest. Ugyanakkor jelentős javulást is tapasztaltak, 1971-től 1990-ig ugyanis 5,8-ról 3,11-re csökkent a mortalitás relatív kockázata (31).

A Svéd Nemzeti Regiszter adatainak újabb vizsgálata pedig a halálozás és a szív- és érrendszeri megbetegedések incidenciájának nagyjából 40%-os csökkenését mutatta az 1-es típusú cukorbetegeknél (32).

Finnországban is javult az 1-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegek túlélése, viszont Észtországban és Litvániában a diabéteszes ketoacidózissal összefüggő halálozási kockázat jelentősen magasabb volt, mint Finnországban (33).

Bár a 2-es típusú cukorbetegség előfordulása az idősebbek körében gyakoribb, a fiatalabbak között is növekvő tendenciát mutat, és így a hosszabb ideig fennálló cukoranyagcsere-zavar következtében a kardiovaszkuláris megbetegedés esélye is jelentősen emelkedik (34). A vese szövődmények korábbi megjelenését figyelték meg 2-es típusú cukorbetegeknél egy kanadai vizsgálat szerint, de nem találtak különbséget a retinopátia tekintetében. A makrovaszkuláris társbetegségek ritkák voltak ebben a vizsgálatban, viszont a mikrovaszkuláris szövődmények, például a dialízis igény a cukorbetegség diagnózisától 10-éven belül megjelentek (35).

Egy ausztrál tanulmány szerint a hosszú távú morbiditási és mortalitási kockázatok szintén a fiatalabb életkorban (15-31 év) kezdődő 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegeknél voltak magasabbak a később kezdődő (40-50 év; HR 3.4) 2-es típusú cukorbetegekhez képest (36).

Számos tanulmány vizsgálta az 1-es és 2-es típusú cukorbetegségben előforduló morbiditási és mortalitási adatokat fiatal betegpopulációkban (36, 37). Az 1-es típusú diabéteszesek körében alacsonyabb volt a bármilyen okból bekövetkező halálozási és a kardiovaszkuláris morbiditás kockázata (32, 37). Annak ellenére, hogy a 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő fiatal betegeknél súlyosabb társbetegségek voltak jelen, a hosszú távú túlélés mindkét cukorbetegség-típusban hasonló volt (38).

Mind a bármely-okból bekövetkező halálozás, mind a kardiovaszkuláris megbetegedés által okozott halálozás gyakoribbnak bizonyult a 2-es típusú cukorbetegeknél (HR=2,0, p = 0,003, illetve HR=3,5, p = 0,004) (39).

Egy nagy prospektív, kohorsz vizsgálat eredményei azt mutatták, hogy háromszor magasabb a halálozási arány a 15-34 éves 2-es típusú cukorbetegek csoportjában (40).

Dart és társai pedig szignifikánsan magasabb 10 éves túlélési arányt talált az 1-18 éves 1-es típusú cukorbetegek körében, mint a 2-es típusú betegeknél (99,5% vs. 91,4%), ami 20 év után 97,6%-ra, illetve 77,5%-ra csökkent 1-es, illetve 2-es típusú cukorbetegek esetében (35).Továbbá szignifikánsan alacsonyabb megbetegedési kockázatot találtak a végstádiumú veseelégtelenség kialakulása tekintetében az 1-es típusú betegeknél (1-18 éves korban) a 2-es típusú cukorbetegségben szenvedőkhöz képest (35).

Kínai és japán tanulmányok erősítették meg a fenti eredményeket (41, 42) A diabéteszes ketoacidózis prevalenciája magas és 2002-2010 között állandó volt az 1-es típusú fiatal betegek között (2002-2003: 30,2%, 2004-2005: 29,1% és 2008-2010: 31,1%; a tendenciára vonatkozó

p = 0,42). Ezzel szemben, a fiatal 2-es típusú cukorbetegeknél a diabéteszes ketoacidózis gyakorisága alacsonyabb volt és incidenciája csökkenő tendenciát mutatott (11,7% 2002-2003-ban, mely 5,7%-ra csökkent 2008-2010-ben; a tendenciára vonatkozó p = 0,005) (18).

Egy másik - három regiszter és öt nemzet adatait tartalmazó - tanulmány szintén a diabéteszes ketoacidózis viszonylag magas, 5,0% és 7,1% közötti gyakoriságát írta le a fiatal 1-es típusú cukorbetegeknél (16).

Barski és munkatársai ugyanakkor azt találták, hogy 2-es típusú cukorbetegségben a diabéteszes ketoacidózis halálozási kockázata nagyobb és rosszabb kimenetelű, mint az 1-es típusú cukorbetegségben (43).

A 2-es típusú cukorbetegség hosszú távú szövődményeinek vizsgálata egyre fontosabb feladat lett, ahogy a cukorbetegség akut metabolikus szövődményei ritkábbá és kevésbé súlyossá váltak (44, 45). Cukorbetegeknél a halálozás kockázata 2-től akár 4-szeresése is emelkedhet az általános népességhez viszonyítva és úgy tűnik, hogy a kardiovaszkuláris betegségekből adódó halálozás a fő oka a bármely-okból bekövetkező halálozásnak (46, 47). Ebből következően a legtöbb tanulmány a súlyos kardiovaszkuláris események előfordulását vizsgálta, beleértve a nem halálos kimenetelű szívinfarktust, a nem halálos kimenetelű stroke-ot és a kardiovaszkuláris halálozást. Az utóbbi időben, különösen a nátrium-glükóz-kotranszporter-2 gátló (SGLT2i) szerek bevezetése óta a szívelégtelenség miatti kórházi kezelés (HHF) is egy lényeges vizsgálandó paraméter lett (48, 49).

A daganatos megbetegedések előfordulása a 2-es típusú cukorbetegek körében magasabb, mint a nem diabéteszes egyének körében (50). Az epidemiológiai adatok arra is utalnak, hogy a 2-es típusú cukorbetegség számos daganatos megbetegedés gyakoribb előfordulásával és emelkedett halálozásával jár együtt (51).

A 2-es típusú cukorbetegek körében ugyanis a halálozás másik vezető oka a daganatos betegségek. A cukorbetegség önmagában a különböző rákos megbetegedések lényegesen magasabb kockázatával jár együtt (52).

A korábbi tanulmányok eredményei ellenére továbbra is csak korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre az 1-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegek daganatos betegség által okozott morbiditás és mortalitási rátáiról (53, 54). A rendelkezésre álló adatok nem mutattak ki egyértelmű összefüggést a rákos megbetegedések és a különböző vércukorcsökkentő szerek használata között.

Az elmúlt évtizedek kutatása szerint a kardiovaszkuláris halálozás a 2-es típusú diabetes mellitus vezető haláloka. Ez időközben a diabetológia paradigmájává vált és a terápiás irányelvek kialakítását is befolyásolta (55, 56).

Egy nemrég megjelent tanulmány azonban felhívta a figyelmet a nem-kardiovaszkuláris eredetű halálozási okokra és bemutatta, hogyan változtak meg a vezető halálozási okok Angliában a cukorbetegek körében 2001 és 2018 között (13). Míg a kardiovaszkuláris-eredetű halálozás drámaian csökkent, nagymértékben nőtt a demencia-okozta és a daganatos halálozás a cukorbetegségben szenvedő pácienseknél. 2001-ben még a kardiovaszkuláris eredetű halálozás felelt a halálozás 45,4%-áért férfiak, illetve 45,2%-áért a nők körében, de 2018-ra ez az arány 27,0%-ra, illetve 24,0%-ra csökkent. Ezzel ellentétben, 2001-ben a daganatos betegségek által okozott halálozás 25,8% és 19,4% volt a férfiak, illetve nők esetében, mely arányok 2018-ra 33,4%-ra és 27,5%-ra emelkedtek. Következésképpen ezek az adatok megerősítik, hogy a 2-es típusú cukorbetegek körében a daganatos betegségek váltak a vezető halálozási okká az Egyesült Királyságban (13).

A glikémiás paramétereken és az életmódon túl az antidiabetikus gyógyszerek is hatással lehetnek a daganatos betegség kialakulásának kockázatára (57). Mivel a túltápláltság és az

elhízás a rosszindulatú daganatos megbetegedések fokozott rizikójához vezet, ebből következik, hogy a testsúlyvesztést okozó gyógyszerek a daganat kialakulásának rizikó csökkenését segíthetik elő. Sőt, egyes források a testsúlycsökkentést és az éhezést daganat-ellenes stratégiaként is emlegetik (58).

Mindebből következik, hogy napjaink két széles körben alkalmazott gyógyszerének, a nátrium-glükóz-kotranszporter 2 gátlók (SGLT2i) és a dipeptidil-peptidáz-4 gátlók (DPP-4i) hatásának összehasonlítása a daganatos betegség kockázatának kialakulása szempontjából értékes információt nyújthat.

4.5 A cukorbetegség kezelésében alkalmazott gyógyszerek

A cukorbetegség kezelésének sarokköve a glikémiás kontroll, a vércukorszint optimális tartományban tartása (16).

A cukorbetegség kezelésének két fő iránya a nem-gyógyszeres (életmódbeli) és a gyógyszeres kezelés (14). A nem-gyógyszeres kezelés a megfelelő étrend kialakítását és a napi rendszerességű fizikai aktivitás végzését jelenti, és ezek együtt alkotják az ún "életmódkezelést" (14).

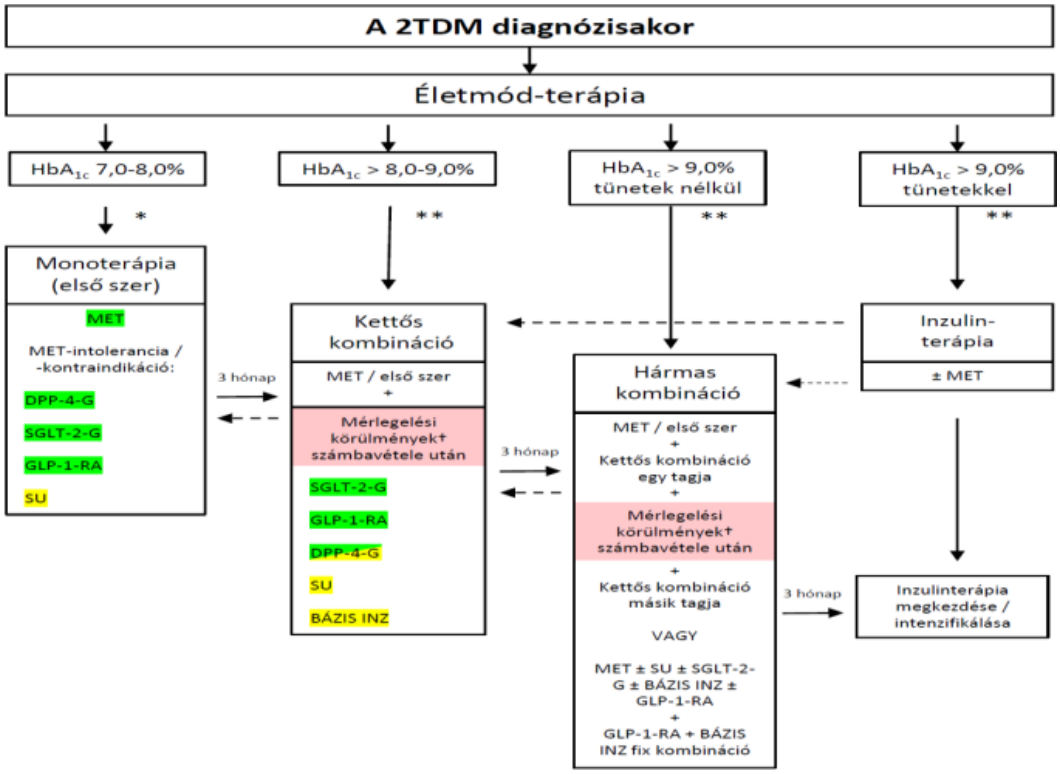
Az 1-es típusú cukorbetegek számára az inzulinterápia az elsődleges gyógyszeres kezelés, a gyógyszeres terápia alappillére. Az optimális anyagcserehelyzet kialakítása érdekében olyan naponta több alkalommal adagolt inzulin-kezelésre van szükség, amely utánozza a fiziológiás inzulin-felszabadulást (19). Számos terápiás lehetőség létezik, többek között a napi többszöri gyors hatású inzulin injekció beadása étkezések előtt, napi bazális inzulinnal kombinálva, valamint a folyamatos szubkután inzulininfúzió alkalmazása inzulinpumpán keresztül. Már széles körben elérhetőek új inzulin-analógok, amelyek hatásideje és időtartama változó (19), továbbá egyes klinikai körülmények között az előkevert inzulin terápia is szóba jöhet (16).

A 2-es típusú cukorbetegek kezelésében a nem-gyógyszeres kezelésnek jelentős szerepe van, emellett pedig az orális antidiabetikumok jelentik az antihiperglikémiás gyógyszeres terápia alapját.

A jelenleg hatályos egészségügyi szakmai kollégium ajánlása szerint az antihiperglikémiás kezelés megválasztásakor törekedni kell a tartósan megfelelő, közel-normoglikémiás anyagcsere helyzet kialakítására. A kezelés céljai az aktuális anyagcserehelyzet optimalizálásán túl a micro- és macroangiopathiás szövődmények megelőzése, továbbá a potenciális mellékhatások és társbetegségek figyelembevétele a kezelés megválasztásakor (14).

A 2-es típusú cukorbetegség kezelése lépcsőzetesen épül fel: a terápia egyes lépései - az anyagcserehelyzettől függően - egymásra épülnek, annak javulása vagy romlása esetén csökkenthető vagy bővíthető (59).

A 3. ábra szemlélteti a jelenleg érvényben levő magyar egészségügyi szakmai irányelvet az újonnan felismert 2-es típusú cukorbetegek terápiás lépéseinek kiválasztásakor.



3. ábra: A "diabetes mellitus kórismézéséről, a cukorbetegek antihyperglykaemiás kezeléséről és gondozásáról felnőttkorban" c. egészségügyi szakmai irányelv az újonnan felismert 2-es típusú cukorbetegek kezelésekor alkalmazott lépések.*(Forrás:(14)*

**A monoterápiában alkalmazott első gyógyszeres kezelés történhet az életmód-terápia megkezdésével egy időben vagy néhány hónappal későbbi is.*

***A kettős vagy hármas kombinációs első kezelés, ill. az inzulinterápiával történő kezelésindítás az életmódterápiával egy időben kezdődik. Az első gyógyszeres kezelés megválasztására a kiindulási HbA1c-érték és a klinikai tünetek jelenléte vagy hiánya figyelembevételével kerül sor.*

†Mérlegelési körülmények: Ateroszklerotikus kardiovaszkuláris betegség/kockázati tényező, szívelégtelenség, renális funkció, idült vesebetegség jelenléte, testsúlyfelesleg, hypoglykaemia-kockázat, életkor, betegségtartam, gyógyszer-mellékhatás lehetősége, beteg preferenciája és anyagi teherbíró képessége.

A kezelési célérték általában HbA1c <7.0% (kezelési céltartomány 6.0 – 8.0 %). A következő kezelési lépcsőre való áttérést akkor kell megfontolni, ha a beteg az adott kezelés mellett nem érte el az egyénileg megállapított célértéket, általában 3 hónapig tartó kezelés során.

A hatástani csoportok felsorolása nem jelent sorrendiséget. A készítményeket színkóddal (javasolt, adható, javasolt vagy adható) jelöljük.
Javasolt készítmény: zöld színnel, Adható készítmény: sárga színnel, Javasolt vagy adható készítmény a mérlegelési körülménytől függően: zöld és sárga színnel egyszerre jelölve.

A szakmai ajánlás szerint 2-es típusú cukorbetegségben elsőként a metformin adandó vércukorcsökkentő gyógyszereként, amennyiben ellenjavallat vagy intolerancia nem áll fenn (14). A metformin egy biztonságosan alkalmazható szer, hatásmechanizmusának minden részlete a mai napig nem ismert (14).

Amennyiben jelentősebb anyagcsere-károsodás áll fenn (HbA_{1c} >8,0-9,0%), a metformin neminzulin-természetű antidiabetikummal történő kiegészítése javasolt (14). Az ellenjavallatok figyelembevételével a 3. ábrán, valamint az 1. táblázatban bemutatott vércukorcsökkentő csoport képviselőinek alkalmazása jöhet szóba, melyek – néhány parenterális készítménytől eltekintve - többnyire orálisan adagolhatók (1. táblázat, 3. ábra).

1. táblázat: Az antidiabetikumok hatástani csoportosítása
**a biguanidok egyetlen képviselője (a /di/butilbiganid már csak hazánkban és a Szovjetunió néhány utódállamában van forgalomban);*
***a tiazolidindionok Európában egyedüliként forgalmazott képviselője, hazánkban forgalmazását 2019-ben beszüntették;*
**** hazánkban közülük csak az akarbóz van regisztrálva*
(Forrás: (14)).

A. Nem-inzulin természetű vércukorcsökkentők **1. Inzulinfüggő hatásmechanizmusú szerek** a) Orális antidiabetikumok - inzulinhatást erősítő szerek - metformin* - pioglitazon** - inzulin-elválasztást serkentő készítménycsoportok - hagyományos szekretagóg szerek - szulfanilureák (gliclazid, glimepirid, gliquidon, glipizid, glibenclamid) - glinidek (nateglinid, repaglinid) - inkretin mechanizmusú szerek - DPP-4-gátlók (sita-, vilda-, lina-, saxa-, alogliptin) b), Parenterális antidiabetikumok - GLP-1-receptoragonisták (inkretin hatásmechanizmusú szerek) - rövid hatású készítmények (exenatid napi 2x, lixisenatid) - hosszú hatású készítmények (exenatid heti 1x, lira-, dula-, albi-, semaglutid) **2. Inzulintól független hatásmechanizmusú szerek:** - SGLT-2-gátlók (dapa-, empa-, cana-, ertugliflozin) - alfa-glukozidáz-gátlók***
B. Inzulinok

Az antidiabetikus terápia felépítése optimális esetben betegközpontú, melynek során a hatástani előnyöket, a lehetséges mellékhatásokat, a páciens társbetegségeit és klinikai jellemzőit, továbbá a gyógyszerek kombinálhatóságát egyaránt figyelembe veszi a kezelőorvos (14).

Az 1. táblázatban bemutatott szerek közül a metformin terápia ellenjavallata vagy annak kiegészítéseként leginkább ajánlott szerek az orálisan adható SGLT-2i, a DPP-4i, valamint a többnyire - a vizsgálatunk idején még kizárólag - parenterálisan elérhető GLP-1 receptoragonisták (3. ábra). Az orálisan adható szerek előnye a könnyebb adagolhatóság.

A DPP-4-gátlók az inkretinhatású szerek közé tartoznak és hatásuk függ az inzulintól. A DPP-4-gátlók a DPP4-enzimet blokkolják, mely enzim feladata a GLP-1 és a GIP (inkretinek) inaktiválása. A bélrendszerben termelődő inkretinek hatása cukorbetegségben zavart szenved, ezért a DPP4i-k az élettanihoz közeli, de magasabb inkretinszintet tudnak biztosítani.

A DPP-4i-k glükózfüggő módon fokozzák az inzulin-elválasztást és gátolják a glukagon-elválasztást, ráadásul nem okoznak hízást, testsúlysemlegesek. A DPP-4-gátlók képviselői az

alogliptin, linagliptin, szitagliptin, szaxagliptin és vildagliptin adhatók monoterápiában is, valamint más vércukorcsökkentőkkel, az alkalmazási előírásoknak megfelelően (14).
A DPP-4i kezelés - a szaxagliptin kivételével - nem növeli a kardiovaszkuláris betegség rizikója, ezért eme betegségek esetén is adható. A hipoglikémia kialakulásának esélye csekély, leggyakoribb mellékhatásai a felső légúti hurut, a fejfájás és az ízületi fájdalom (14).

Az SGLT-2-gátlók az inzulintól független hatásmechanizmusú szerek, sem az inzulin hatásától, sem annak elválasztásától nem függenek. A vesék proximális tubulusainak S1 szegmentumában elhelyezkedő nátrium-glükóz kotranszportert (SGLT2) reverzibilisen gátolják, ezáltal fokozzák a glükozuriát. Magyarországon a dapagliflozin, az empagliflozin és az ertugliflozin érhető el.
HbA_{1c} csökkentő hatásuk 0,6-0,8% közötti, amennyiben monoterápiában szedi a beteg, de az SGLT2i-k jelenleg metformin, vagy szulfanilurea után kettős, vagy hármas kombinációban ajánlottak (14). Előnyük, hogy vércukorszint csökkentésén túl a szisztolés vérnyomást is mérséklik, valamint - elhízás esetén - a testsúlyt is csökkentik. Leggyakoribb mellékhatásai közé a genitális infekciók gyakoriságának növekedése tartozik (60).

A cukorbetegeknek szánt diéta bevezetése és az életmódváltás után a metformin az elsőként ajánlott kezdő terápia 2-es típusú cukorbetegek számára. A gyógyszeres terápia bővítésére több lehetőség is van ezt követően. Az SGLT2i és a dipeptidilpeptidáz-4-gátlók (DPP-4i) egyaránt adhatók metforminnal együtt, mert kombinációjuk sikeresen elősegíti a vércukor csökkentését. A metformin, SGLT2i és DPP-4i hármas kombinációjának hatása a cukorbetegség szövődményeire, beleértve a halálozást és a kardiovaszkuláris kockázatot, még megerősítésre vár (14).

5. Célkitűzések

5.1 A kutatás céljai

I. A morbiditás és mortalitás kockázatának vizsgálata 1-es és 2-es típusú diabéteszes fiatal felnőtt betegpopulációban.

Országos elemzésünk célja az volt, hogy összehasonlítsuk az 1-es és 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő fiatal betegek halálozási és megbetegedési kockázatát a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő (NEAK) adatainak felhasználásával.

II. A daganatok kialakulásának kockázata SGLT2-gátló, valamint DPP-4-gátló kezelésben részesült betegpopulációkban.

Egy korábbi vizsgálatunk post-hoc analízisének célja az volt, hogy egy országos szintű elemzés keretén belül összehasonlítsuk a SGLT2i-vel, valamint a DPP-4i-vel kezelt betegpopulációkban előforduló különféle daganatos betegségek kialakulásának kockázatait, a fő daganattípusokra lebontva.

A kutatási kérdéseink

I. „A morbiditás és mortalitás kockázatainak vizsgálata a 1-es és 2-es típusú diabéteszes fiatal felnőtt betegpopulációkban" kutatásra vonatkozóan (Zoltán Kiss, **György Rokszin*,** Zsolt Abonyi-Tóth, György Jermendy, Péter Kempler, László Barkai, István Wittmann: Young adult patients with type 1 diabetes have a higher risk of mortality than those of similar age with type

2 diabetes: A nationwide analysis in Hungary. Diabetes/Metabolism Research and Reviews (2019))

*Megosztott elsőszerzőség

1. Található különbség a bármely okból bekövetkező halálozási adatok (all-cause mortality) tekintetében az 1-es és 2-es típusú diabéteszes fiatal felnőtt betegpopulációk között?
Melyik betegpopulációban rosszabb a 10-éves túlélés?

2. Milyen különbség tapasztalható az AMI és a stroke előfordulásának tekintetében a két fiatal felnőtt betegpopuláció között?

3. Az 1-es vagy a 2-es típusú diabéteszes fiatal felnőtt betegpopulációnál nagyobb a daganat kialakulásának kockázata?

4. Fiatal diabéteszes felnőttekben hogyan befolyásolta a cukorbetegség egyes szövődményeinek (diabéteszes ketoacidózis, hipoglikémia, dialízis) kialakulását a diabétesz típusa? Az 1-es vagy a 2-es típusú diabéteszes betegpopulációban nagyobb a szövődmények kialakulásának kockázata?

II. „A daganatok kialakulásának kockázata SGLT2i, valamint DPP-4i kezelésben részesült betegpopulációkban" vizsgálatra vonatkozóan (**György Rokszin,** Zoltán Kiss, Gábor Sütő, Péter Kempler, György Jermendy, Ibolya Fábián, Zoltán Szekanecz, Gyula Poór, István Wittmann, Gergő Attila Molnár: Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors May Change the Development of Urinary Tract and Hematological Malignancies as Compared With Dipeptidyl

Peptidase-4 Inhibitors: Data of the Post-Hoc Analysis of a Nationwide Study. Frontiers in Oncology (2021)):

1. Hogyan befolyásolja az SGLT2i, valamint a DPP-4i kezelés az egyes daganat típusok kialakulásának kockázatát a vizsgált betegpopulációkban?
Tapasztalható-e eltérés az egyes daganatok kialakulásának kockázata tekintetében (tüdő, gége, alsó gasztrointesztinális, rektális, hasznyálmirigy, emlő, prosztata, női nemi szervek, egyéb, valamint a nem-melanoma bőr tumorok esetén) a két különböző antidiabetikum kezelésben részesült betegpopulációnál?

2. Van-e különbség a húgyúti és hematológiai daganatok kialakulásának kockázata szempontjából a vizsgált betegpopulációk között?

3. Növeli-e az SGLT2i kezelés egyes daganatok kialakulásának kockázatát a DPP-4i kezelésben részesültekéhez képest?

4. Az abszolút daganatos rizikó különbséget bemutató görbéken mely daganattípusok esetében figyelhető meg korai, illetve melyiknél késői szétválás a vizsgált betegpopulációkban?

6. Módszertan

6.1 A morbiditás és mortalitás kockázatának vizsgálata 1-es és 2-es típusú diabéteszes fiatal felnőtt betegpopulációban

Vizsgálati terv

A Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő (NEAK) adatbázisa a magyar lakosság finanszírozott egészségügyi ellátási adatainak közel 100%-át tartalmazza, ideértve a betegségek nemzetközi osztályozására (BNO) és az egyes egészségügyi ellátásokkal összefüggő beavatkozás (OENO) kódokat a fekvő- és járóbeteg szakellátásban, valamint a térítésköteles gyógyszerek - beleértve a cukorbetegség kezelésére szolgáló – vénykiváltásokat, továbbá a halálozás időpontjára vonatkozó adatokat is.

A retrospektív analízisünkben a NEAK adatbázisában 2001 és 2014 között nyilvántartott összes 1-es típusú cukorbetegségben szenvedő fiatal felnőtt beteg (n = 11 863) adatait kigyűjtöttük, és összehasonlítottuk őket a hasonló korú, 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő fiatal felnőtt populációval (n = 47 931). A bármilyen-okból bekövetkező halálozás, a szívinfarktus, a stroke, a daganatos betegség, a dialízis, a diabéteszes ketoacidózis és a hipoglikémia incidenciáját vizsgáltuk a cukorbetegség kezdetétől a halál időpontjáig vagy a vizsgálati időszak végéig.

Adatgyűjtés

A 2001. január 1. és 2014. október 31. közötti 40 éves vagy annál fiatalabb, antidiabetikus terápiában részesülő betegek adatait gyűjtöttük ki. Két hasonló korú (fiatal), de nem minden paraméterben illeszkedő populációt hasonlítottunk össze, ahol az 1-es és 2-es típusú cukorbetegek aránya több mint 1:4 volt. A Betegségek Nemzetközi Osztályozása (BNO) 10. verziójának kódjait használtuk a cukorbetegség és a társbetegségek meghatározására.

Az adatforrásunk tartalmazta a bármilyen okból bekövetkező halálozásra, a szívinfarktus (BNO-10 I21-24), az ischaemiás és a vérzéses stroke (BNO-10 I61-63, G4630, G4640), a dialízis, a daganatos betegség (BNO-10 C és D osztály), a diabéteszes ketoacidózis (BNO-10 E1010, E1110 és E1410) és a hipoglikémia (BNO-10 E1600, E1610 és E1620) előfordulására vonatkozó információkat.

Mivel a dialízist - finanszírozásának jellege miatt - külön adatbázisban rögzítik a NEAK nyilvántartásában, ezért ebből a külön adatbázisból gyűjtöttük ki a dialízisre vonatkozó adatokat.

A cukorbeteget 1-es típusúnak tekintettük akkor, ha (1) a beteg E10-es BNO-kóddal volt nyilvántartva, b) a beteg 40 éves vagy annál fiatalabb volt a diagnózis felállításakor, és (c) nem volt szájon át szedett gyógyszerfelírása a diagnózist követő első 6 hónapban. Azokat a betegeket, akik antidiabetikus kezelésben részesültek (ATC A10), de nem feleltek meg az imént felsorolt kritériumoknak, 2-es típusú cukorbetegeknek tekintettük. A policisztás ovarium szindrómában (PCOS) szenvedő betegek (BNO-10 E282) kizárásra kerültek.

A cukorbetegség kezdetét a) vagy a cukorbetegséggel kapcsolatos BNO-kód első előfordulása az adatbázisban, b) vagy az első antidiabetikus kezelés bekövetkezte jelentette. Kizárólag a kórházi (fekvőintézmények) nyilvántartásaiból származó eseményeket (szívinfarktus, stroke, dialízis, daganat, diabeteszes ketoacidózis és hipoglikémia) vettük figyelembe, és ezek közül is csak azokat, amelyek a diabétesz diagnózisa után következtek be. A halálozási dátumokat szintén a NEAK adatbázisából gyűjtöttük ki. Tekintettel arra, hogy a NEAK adatbázis nem tartalmaz ok-specifikus halálozási információt, ezért elemzésünkkor kizárólag a bármilyen-okból bekövetkező halálozásra vonatkozó adatokat vizsgáltuk.

Vizsgálatunkban az 1-es és 2-es típusú cukorbetegek bármilyen-okból bekövetkező halálozási, valamint morbiditási adatait hasonlítottuk össze.

Statisztikai elemzés

A túlélés elemzéseket Cox-regresszióval végeztük. Az eredmények szemléltetésére Kaplan-Meier görbéket használtunk. Az adatokat nem szerint stratifikáltuk, és az eredményeket a férfiak arányától függően a két csoportban mutatkozó különbségek figyelembevételével korrigáltuk. Az életkor és a követési idő átlagát Welch- próbával hasonlítottuk össze. A követési időt a cukorbetegség kezdetétől számítottuk.

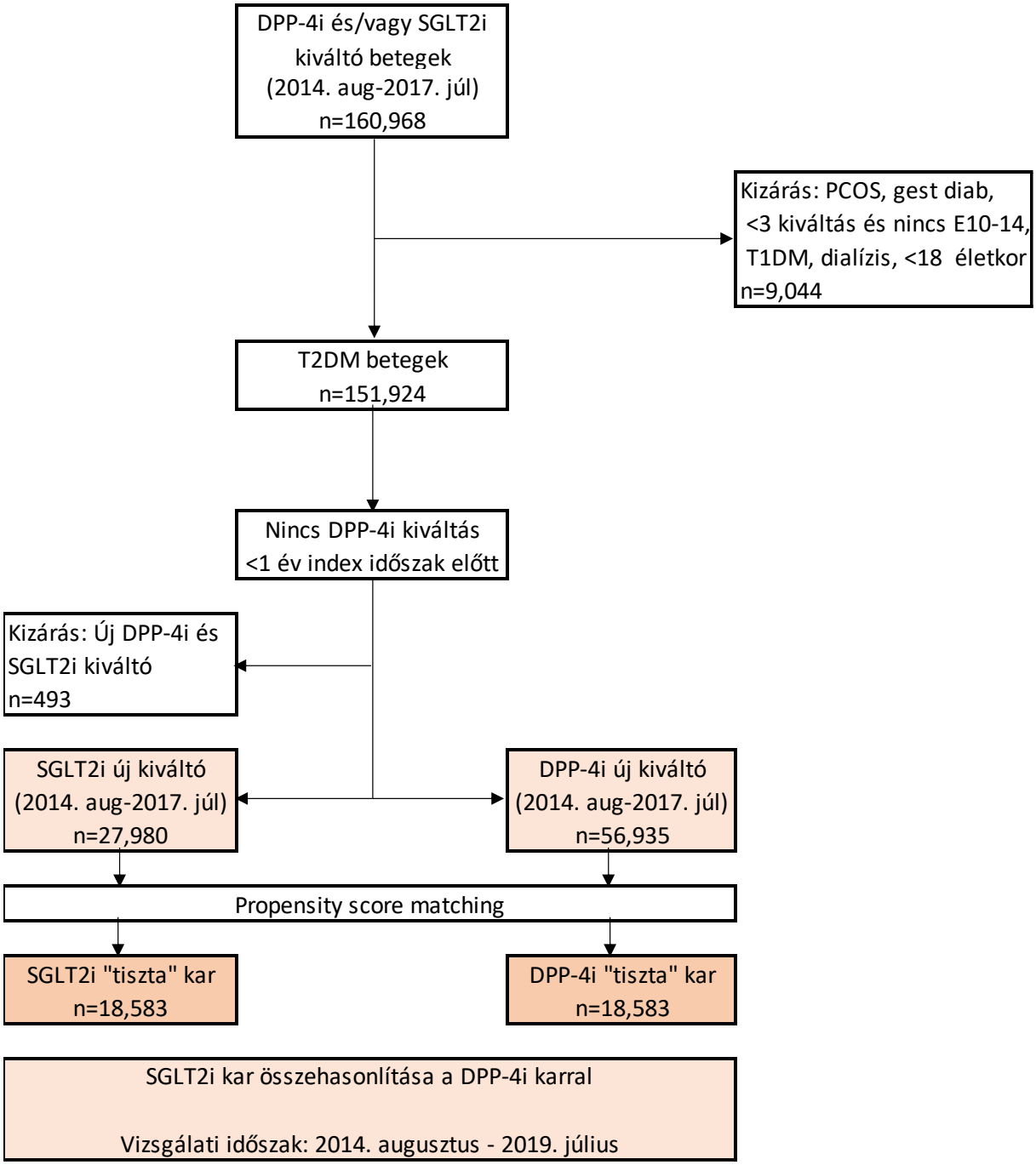
Minden elemzést az R-szoftver 3.4.2-es verziójával végeztük (2017-09-28), a survival, survminer és multicomp csomagok alkalmazásával (61).

2.2 A daganatok kialakulásának kockázata SGLT2i, valamint DPP-4i kezelésben részesült betegpopulációkban

Vizsgálati terv

Egy országos, retrospektív, post-hoc vizsgálatot végeztünk anonimizált NEAK adatok felhasználásával. Az összes olyan beteg bevonásra került, akiknél mindhárom teljesült a következő kritériumok közül: 2014. augusztus 1. és 2017. július 1. között metformin-kezelést követően SGLT2i- *vagy* DPP-4i terápiát indítottak náluk, *és* a terápia indítást követően a Betegségek Nemzetközi Osztályozása 10. revíziója (BNO-10) alapján "C" betűs kóddal rendelkeztek, *és* az indexidőpont kezdete előtt egy éven belül nem dokumentáltak náluk rosszindulatú daganatos betegséget. A két betegcsoportot (SGLT2i vagy DPP-4i kezdő) 54 demográfiai és klinikai paraméter tekintetében (beleértve életkor, nem, indexdátum, T2DM diagnózisának időpontja, korábbi társbetegségek és korábbi, antidiabetikum és nem antidiabetikus gyógyszeres kezelések), propensity score (PS) matching eljárás segítségével

illesztettük 1:1 arányban (4. ábra, (62). Ez az eljárás két jól illeszkedő csoportot eredményezett. Az átlagos utánkövetési idő az SGLT2i karon 639 nap, míg a DPP-4i karon 596 nap volt.



4. ábra: A betegek bevonásának és kizárásának folyamatábrája az SGLT2i és a DPP-4i kohorszok esetében. A folyamatábra az esetek számának változását is jelzi a propensity score matching miatt.

DPP-4i, dipeptidil-peptidáz-4 gátló; PCOS, policisztás ovárium szindróma; SGLT2i, nátrium-glükóz kotranszporter-2 gátló.
Az ábra a (62) cikkből származik, a szerző írásbeli hozzájárulásával módosítva.

Adatgyűjtés

A BNO-10 kódrendszer C00 és C99 közötti kódjait használtuk és a beteg első "C" betűs kódját és a hozzátartozó dátumot rögzítettük, fekvőbeteg szakellátásban nézve, ezt tekintettük a daganatos betegség diagnózis-dátumának. Ezt követően az összes "C"-s BNO kódot megkerestük a vizsgálat végét jelentő 2019 júliusáig a járó- vagy a fekvőbeteg-jelentésekben, függetlenül a BNO-kódok között eltelt időtől. Amennyiben a betegnek különböző "C" betűs BNO-kódjai voltak, azt a daganatos diagnózist tekintettük fő daganatos diagnózisnak, amelyik a legnagyobb gyakorisággal fordult elő a nyilvántartásban. Egyenlőség esetén a legutoljára megjelenő kódot választottuk a fő daganatos diagnózisnak.
A másodlagos (áttétes) rákos megbetegedést csak abban az esetben tekintettük fő daganatos diagnózisnak, ha a beteg kizárólag C77-80 BNO-kóddal rendelkezett, anélkül, hogy elsődleges daganatos kódot valaha regisztrálták volna nála.

Az egyes daganatos betegségeket - anatómiai helyzetük alapján - nagyobb kategóriákba soroltuk, hogy megfelelő nagyságú elemszámot érjünk el.
A következő gyűjtő kategóriákba soroltuk a daganatokat: a fej és nyak, a tüdő és gége, a felső gyomor-bélrendszeri (GI), az alsó GI-traktus, a végbél, a hepatobiliáris rendszer, a hasnyálmirigy, a melanoma, a nem-melanoma bőrrák, a női nemi szervekkel kapcsolatos daganatok, az emlő, a férfi nemi szervek, a prosztata, a húgyutak, a hematológiai malignitásokat és az egyéb nem meghatározott daganatok, valamint a másodlagos daganatok (áttétek) csoportjai.

Adatvédelmi okokból, a betegek anonimitásának megőrzése érdekében a 10-nél kevesebb esetet tartalmazó daganattípus(ok) nem mutathatók be a jelen tanulmányban.

Statisztikai elemzés

A daganat-mentes túlélés elemzést a propensity score (PS) matching módszerrel, 1:1 arányban illesztett SGLT2i és DPP-4i betegpopulációkon végeztük. Cox-féle többváltozós elemzést alkalmaztunk annak érdekében, hogy megkapjuk a kockázati arányok (HR, hazard ratio), a 95%-os konfidenciaintervallumok (95% CI) és „p" szignifikancia értékeket. A kiválasztott végpontokat Kaplan-Meier típusú túlélési görbéken ábrázoltuk. Kiszámítottuk az abszolút kockázati különbséget az SGLT2i-kar és a DPP-4i-kar között, melyet a követési idő függvényében ábrázoltuk. A negatív különbség jelenléte az SGLT2i-kar alacsonyabb kockázatára utal. A statisztikai elemzések elvégzéséhez az R statisztikai program 3.6.1. verzióját használtuk.

7. Eredmények

7.1 A morbiditás és mortalitás kockázatának vizsgálata 1-es és 2-es típusú diabéteszes fiatal felnőtt betegpopulációban

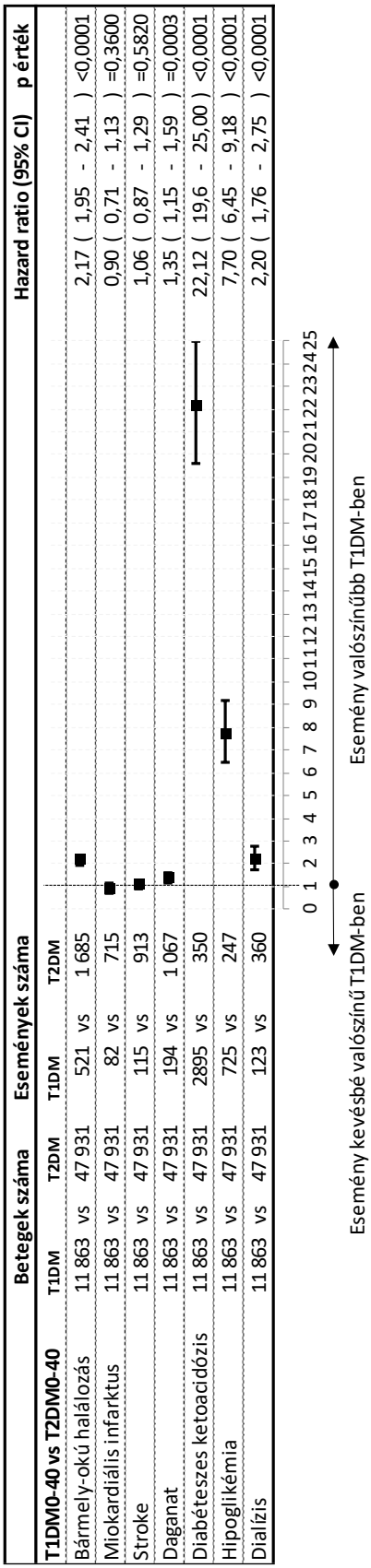
Az 1-es típusú cukorbetegségben szenvedők (11 863 fő) 35,4%-a volt nőbeteg, a betegek átlagéletkora 21,63 év volt (95% CI 21,42-21,85), és kardiovaszkuláris eseményük korábban nem volt. A 47 931 hasonló életkorú, 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő, nem minden paraméterében illeszkedő fiatal felnőtt beteg adatait is vizsgáltuk *(2. táblázat).*

2. táblázat: Az 1-es és 2-es típusú cukorbetegek kiindulási jellemzői

	T1DM	**T2DM**	**p érték**
Betegek száma	11 863	47 931	
Nő (%)	4 200 (35,4)	23 528 (49,1)	<0,0001
Átlagéletkor a cukorbetegség kezdetekor - év (95% CI)	21,63 (21,42-21.85)	33,47 (33,41-33,53)	<0,0001
Utánkövetés átlagos időtartama a cukorbetegség kezdetétől - év (95% CI)	6,52 (6,45-6,59)	6,56 (6,62-6,69)	0,0008
Korábbi miokardiális infarktus (%)	0	72 (0,2)	<0,0001
Korábbi stroke (%)	0	74 (0,2)	<0,0001

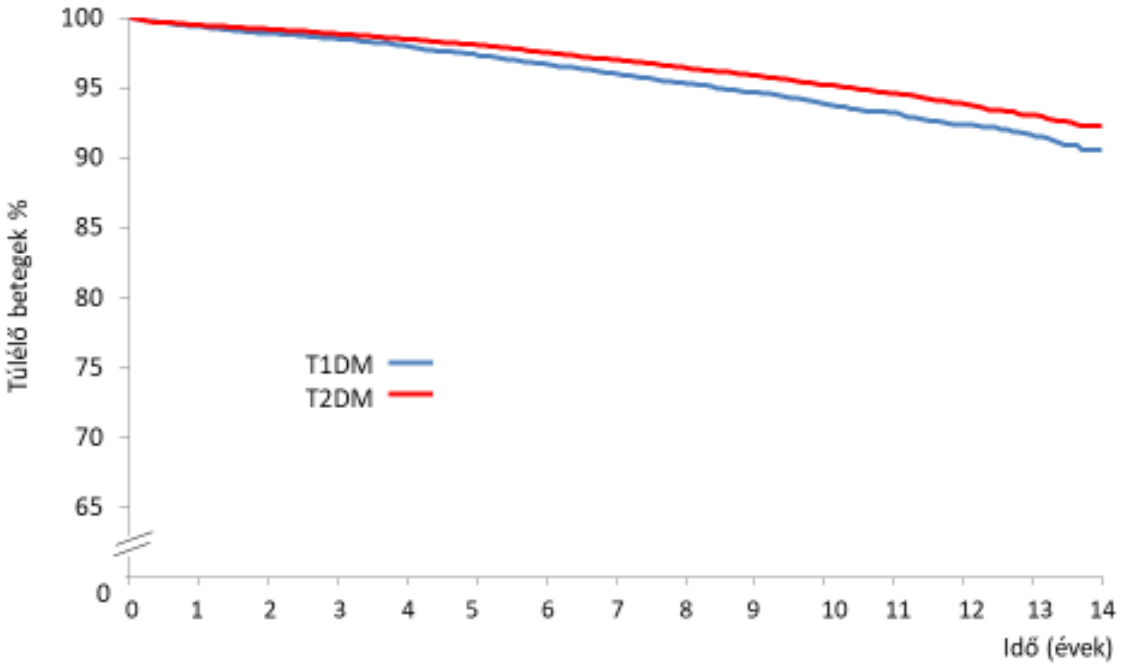
Az 1-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegek bármilyen-okból bekövetkező halálozási kockázata szignifikánsan magasabb volt, mint a 2-es típusú cukorbetegeké [HR 2,17 (95% CI 1,95-2,41), p<0,0001] *(5. ábra).*

Az 1-es típusú diabéteszes betegek 10-éves túlélése (93,48%) alacsonyabb volt a 2-es típusú diabéteszes betegekénél (95,23%), mely a 167 hónapos utánkövetés végén már 1,65%-os különbséget jelentett (90,61% vs. 92,26%) *(6. ábra/A).*



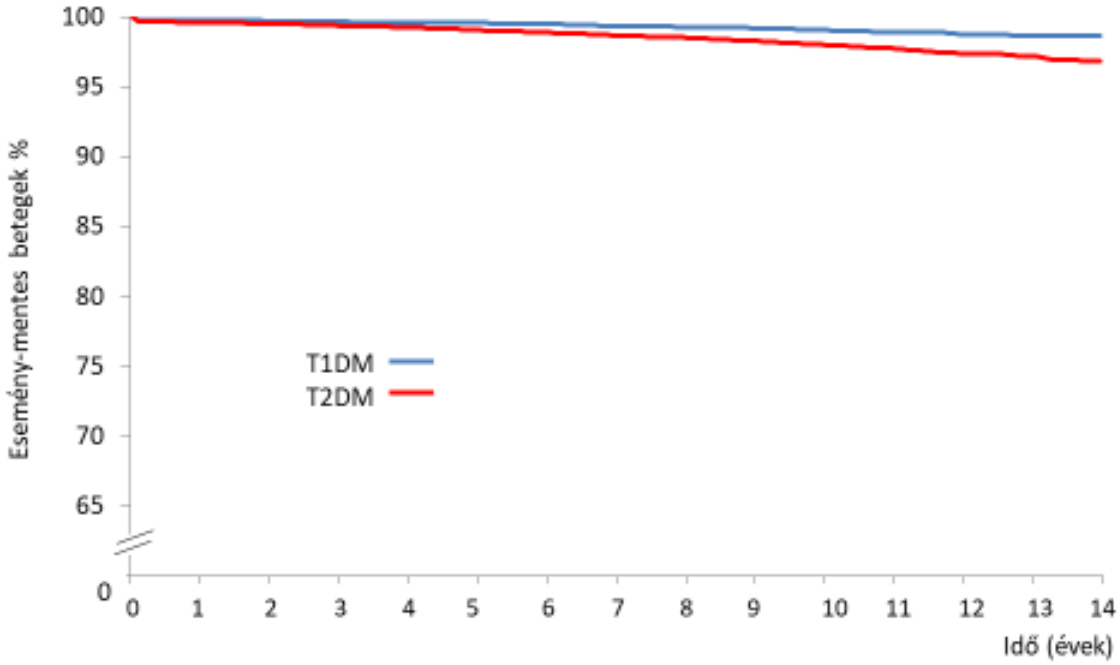
5. ábra: Az egyes események, valamint a vizsgált megbetegedések és a halálozás kockázatának alakulása T1DM-ben, valamint T2DM-ben szenvedő fiatal felnőtt betegekben

A)



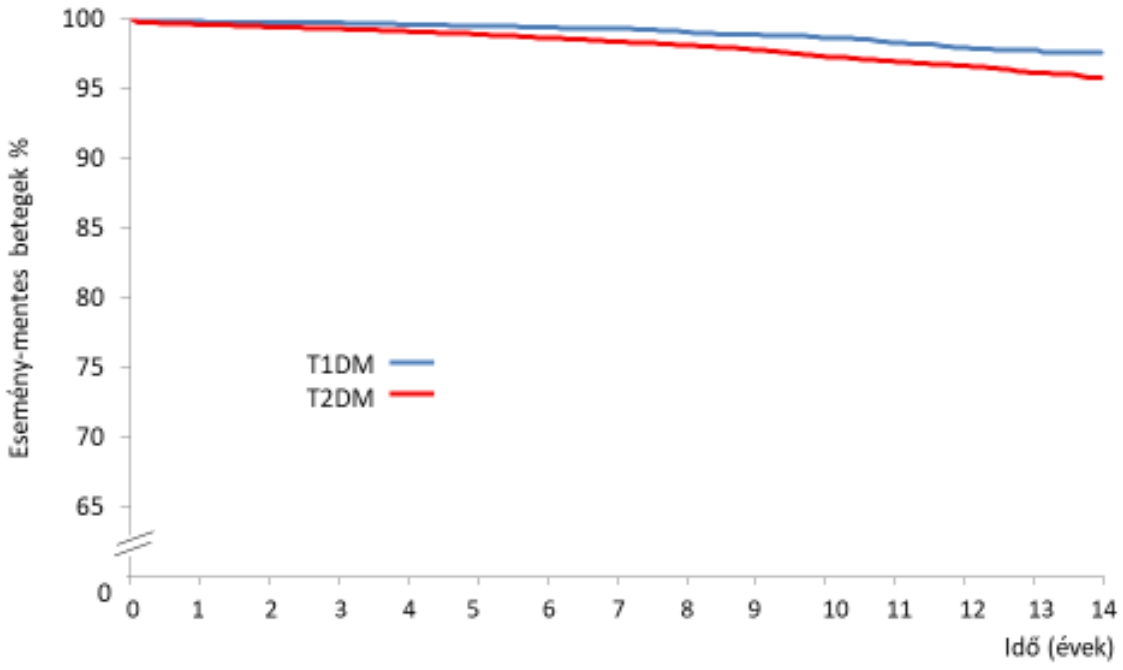
A Teljes túlélés

B)



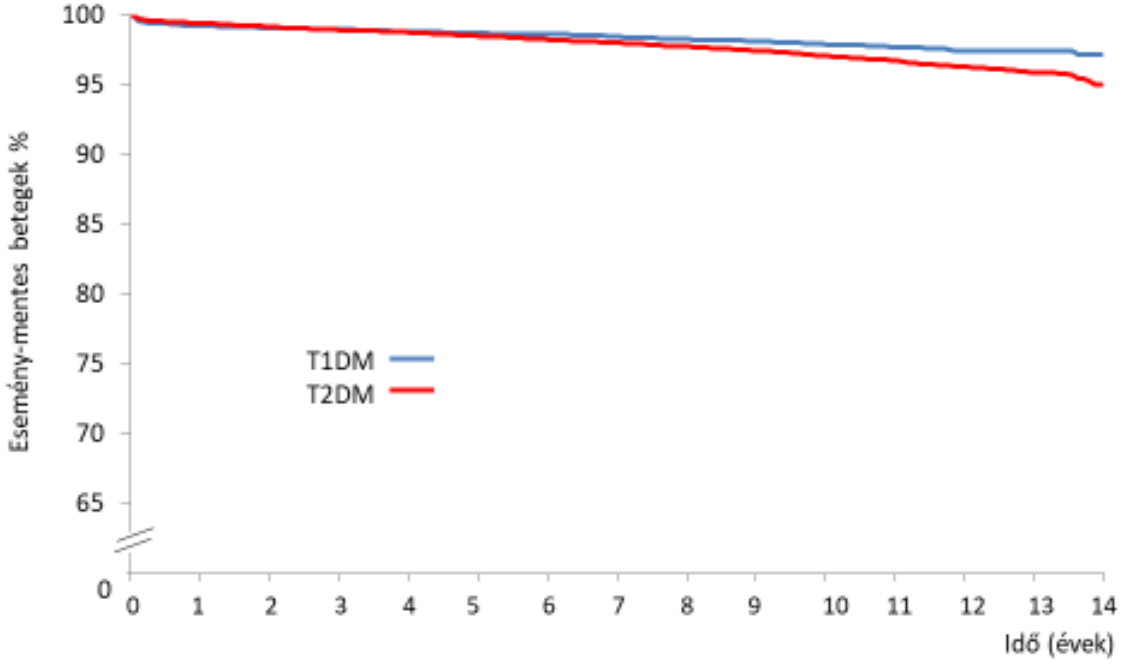
B Miokardiális infarktus-mentes túlélés

C)



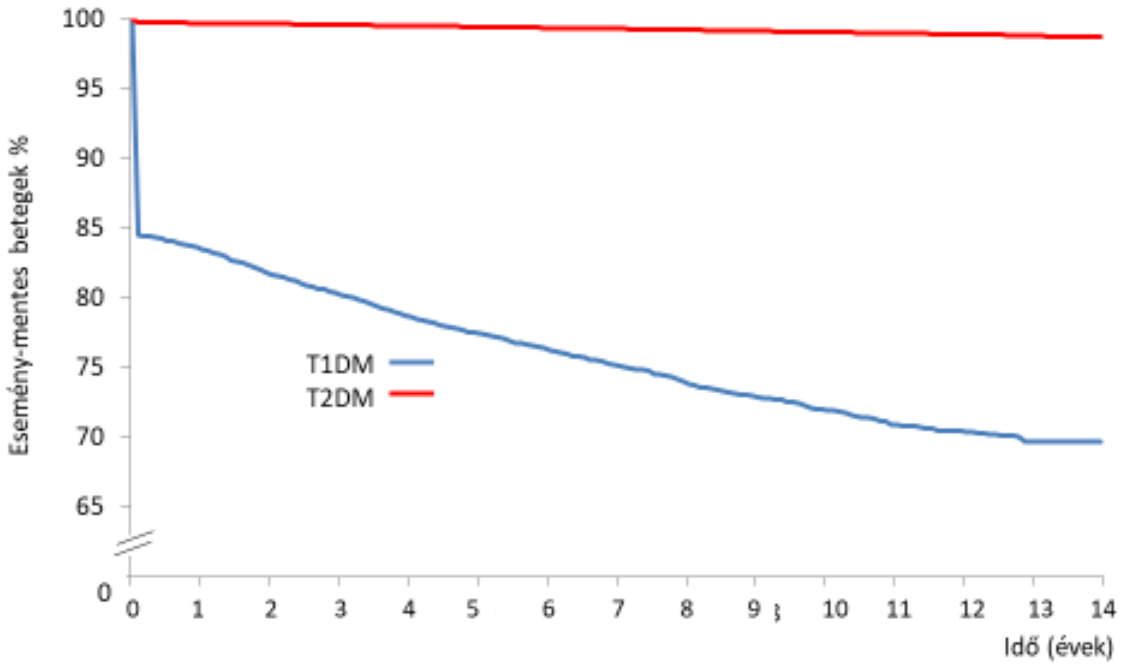
C Stroke-mentes túlélés

D)



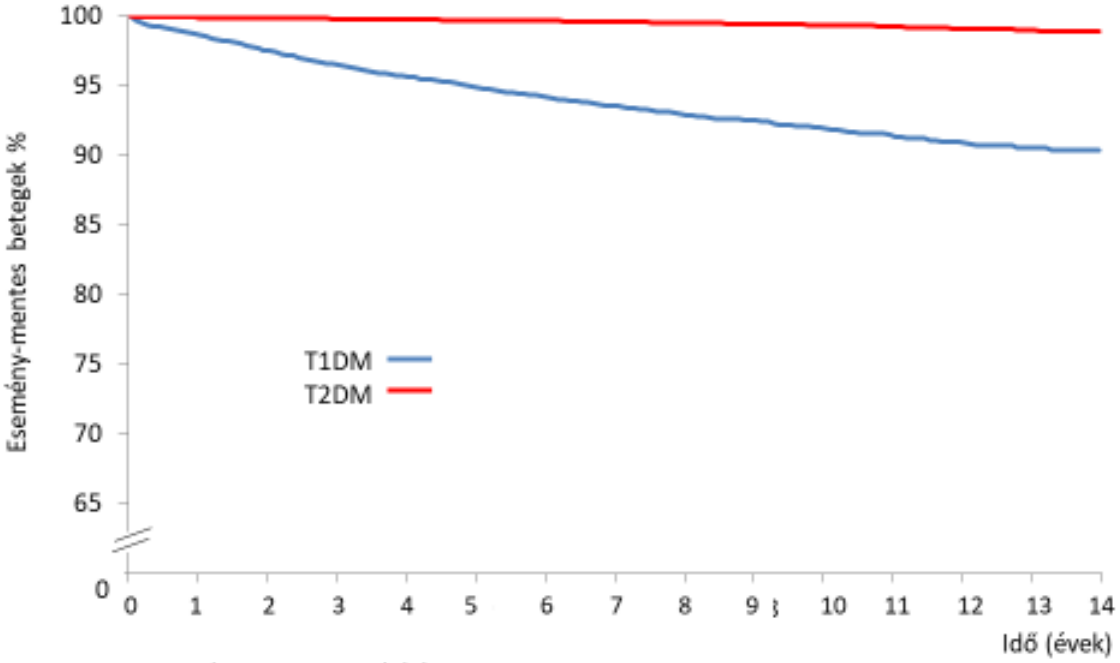
D Daganat-mentes túlélés

E)



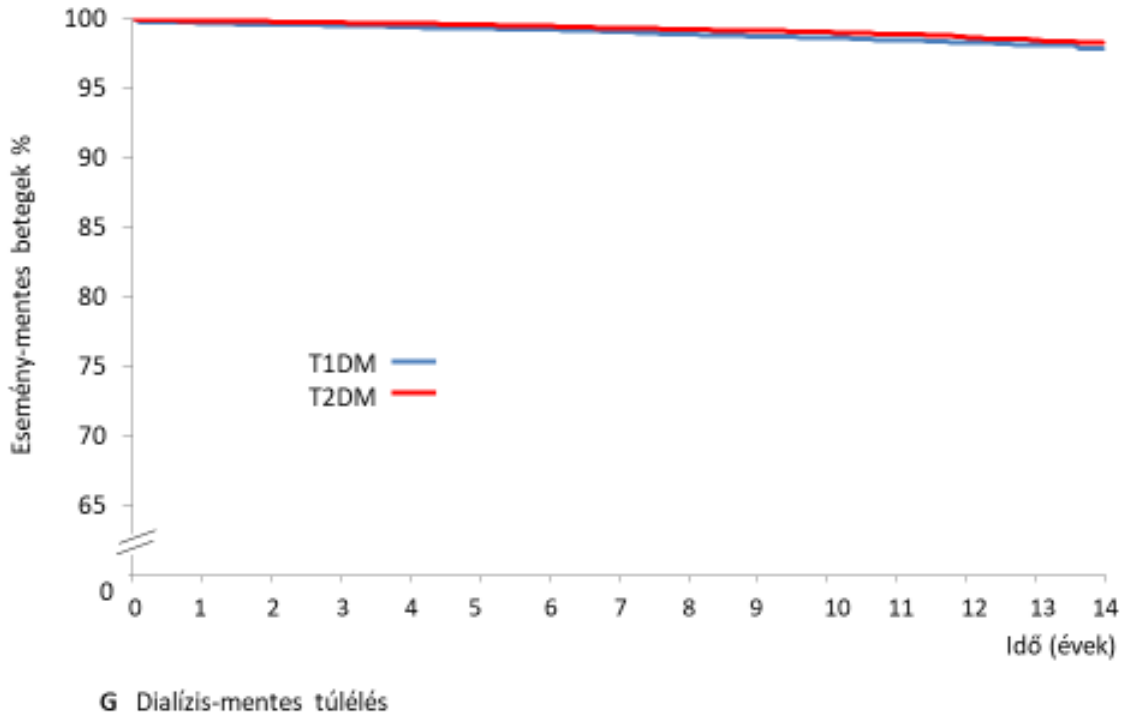
E Diabéteszes ketoacidózis-mentes túlélés

F)



F Hipoglikémia-mentes túlélés

G)



6. ábra: A teljes túlélés (A), a szívinfarktus (B), a stroke (C), a daganatos betegség (D), a diabéteszes ketoacidózis (E), a hipoglikémia (F) és a dialízismentes túlélés (G) alakulása Kaplan-Meier görbén ábrázolva, T1DM és T2DM fiatal felnőtt betegpopulációkban.

Habár az eseménymentes túlélést bemutató Kaplan-Meier görbéket tekintve a szívinfarktus (99,08% vs. 98,00%), a stroke (98,64% vs. 97,31%) és a daganatos betegség kockázata (97,90% vs. 97,07%) magasabb volt a 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegekben (6. ábra, B-D), de a kockázatok életkor és nem szerinti korrigálása után nem találtunk szignifikáns különbséget a szívinfarktus [HR 0,90 (95% CI 0,71-1,13), p=0,3600] és a stroke [HR 1,06 (95% CI 0,86-1,29), p=0,5820] kockázatainak tekintetében a két diabéteszes betegpopuláció között *(5. ábra).*

A daganat kialakulásának kockázata viszont – a korrigálást követően - szignifikánsan magasabb volt 1-es típusú cukorbetegségben [HR 1,35 (95% CI 1,15-1,59), p=0,0003], mint a 2-es típusú diabéteszes betegcsoportban *(5. ábra).*

Hasonlóan a daganatos kockázathoz a diabéteszes ketoacidózis, a hipoglikémia és a dialízisigény kockázata is szignifikánsan magasabb volt az 1-es típusú diabétesszel rendelkezők körében, mint a 2-es típusú betegeknél *(5. ábra).*

A tízéves eseménymentes túlélés 71,99% és 99,08% volt a diabéteszes ketoacidózis *(6. ábra, E),* 91,89% és 99,33% a hipoglikémia *(6. ábra, F),* valamint 98,62% és 99,02% a dialízis igény tekintetében *(6. ábra, G)* a T1DM és T2DM betegpopulációkat összehasonlítva, 22,12, valamint 7,70 és 2,20 kockázati arányokkal *(5. ábra).*

7.2 A daganatok kialakulásának kockázata SGLT2 gátló, valamint DPP-4-gátló kezelésben részesült betegpopulációkban

A kohorszok kiindulási jellemzői

Mindkét karon külön-külön 18 583 pácienst azonosítottunk a propensity score (PS) matching után. A páciensek 48%-a volt nő. A cukorbetegség diagnózisakor betöltött életkor, az index időpontban (terápia kezdetén) betöltött életkor, a cukorbetegség fennállásának időtartama, a korábbi társbetegségek típusa és száma, valamint az antidiabetikus és kardiovaszkuláris betegségekre szedett gyógyszerek megfelelően illeszkedtek mindkét csoportban *(3. táblázat).*

3. táblázat: Az SGLT2i- és a DPP-4i-karok kiválasztott klinikai paraméterei a propensity score (PS) illesztés után

Klinikai paraméterek	**SGLT2i kar**	**DPP-4i kar**	**SMD**
Esetek száma	18 583	18 583	
Nő, n (%)	8 900 (47,9)	8 934 (48,1)	0,004
Átlagéletkor a DM diagnózisakor (SD)	54.4 (9,5)	54.7 (10,8)	0,030
Átlagéletkor az indexdátum időpontjában (SD)	59.6 (10,0)	59.8 (11,6)	0,019
DM diagnózistól az indexdátumig eltelt idő átlaga, nap (SD)	1 913 (958)	1 875 (980)	0,039
Daganatos betegség az anamnézisben, n (%)	1 297 (7,0)	1 305 (7,0)	0,002

DM, diabetes mellitus; n, esetek száma; SMD, standardized mean difference; SGLT2i, nátrium-glükóz ko-transzporter 2 gátló; DPP-4i, dipeptidil peptidáz-4 inhibitor

A daganatok kialakulásának relatív kockázata az SGLT2i és DPP-4i kezelésben részesülő betegpopulációkban

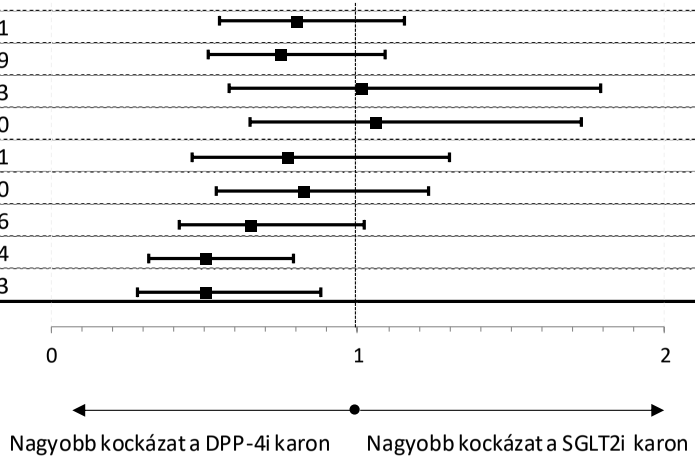
Összehasonlítottuk a daganatos megbetegedések előfordulását a SGLT2i-karon és a DPP-4i-karon lévő betegek között. Adatvédelmi okokból, a betegek anonimitásának biztosítása érdekében ki kellett zárnunk azokat a betegeket, akiknek olyan daganattípusuk volt, melyek száma nem érte el a 10 főt (beleértve a fej-nyaki régió, a felső tápcsatorna, a máj- és epeúti rákok, valamint a máj- és epeútirendszer, a melanoma, a férfi nemi szervek és az áttétes megbetegedések közé tartozó eseteket), így ezek nem szerepelnek a 9. ábrán.

Nem találtunk szignifikáns kockázatbeli különbséget a tüdő és a gége-, az alsó gasztrointesztinális, a rektális, a hasnyálmirigy, az emlő, a prosztata, a női nemi szervi, egyéb, valamint a nem-melanoma bőr tumorok esetén a két különböző antidiabetikus kezelésben (SGLT2i vs DPP-4i) részesült betegpopuláció között. A relatív kockázati arányok 1,0-nál

kisebbek voltak a legtöbb ráktípus esetében, kivéve a végbél (1,01), a hasnyálmirigy (1,06), illetve a hepatobiliáris (1,17) daganatok esetén.

Szignifikánsan alacsonyabb kockázat volt megfigyelhető azonban az SGLT2i-vel kezelt betegeknél a húgyúti rákok [HR 0,50 (95% CI: 0,32-0,79), p=0,0027] és a hematológiai malignitások [HR 0.50 (95% CI: 0,28-0,88), p=0,0174] tekintetében a DPP-4i-vel kezelt betegekhez képest *(7. ábra)*.

	Betegek száma			Események száma			Hazard ratio (95% CI)	p érték
Daganat típusa	SGLT2i kar		DPP-4i kar	SGLT2i kar		DPP-4i kar		
Tüdő és gége	18,028	vs	17,871	53	vs	61	0,80 (0,55 - 1,15)	0,2306
Alsó gasztrointesztinális	18,023	vs	17,869	48	vs	59	0,75 (0,51 - 1,09)	0,1346
Rektum	18,000	vs	17,833	25	vs	23	1,01 (0,58 - 1,79)	0,9591
Hasnyálmirigy	18,009	vs	17,840	34	vs	30	1,06 (0,65 - 1,73)	0,8165
Nem-melanoma bőrrák	18,001	vs	17,841	26	vs	31	0,77 (0,46 - 1,30)	0,3337
Emlő	18,018	vs	17,860	43	vs	50	0,82 (0,54 - 1,23)	0,3261
Prosztata	18,088	vs	17,856	33	vs	46	0,65 (0,42 - 1,02)	0,0606
Húgyuti	18,044	vs	17,864	29	vs	54	0,50 (0,32 - 0,79)	0,0027
Hematológiai	17,993	vs	17,843	18	vs	33	0,50 (0,28 - 0,88)	0,0174



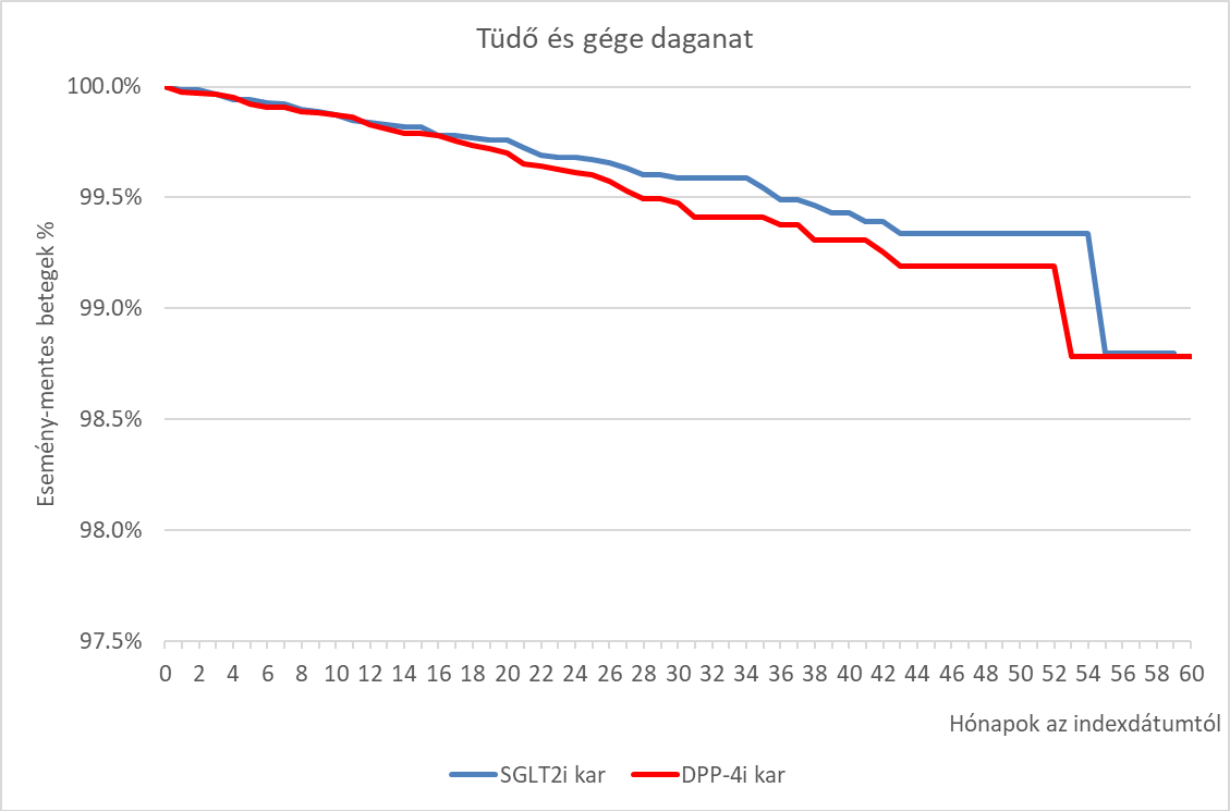
7. ábra: A különböző daganattípusok kialakulásának kockázata az SGLT2i és DPP-4i kezelésben részesülő betegpopulációkban. A kockázati arányokat, valamint azok 95%-os konfidencia-intervallumait és a p-értékeket is közöltük. Az 1,0 alatti kockázati arányok azt jelzik, hogy a DPP-4i karban magasabb a kockázat, míg az 1,0 feletti kockázati arányok azt jelentik, hogy a kockázat magasabb az SGLT2i karban.
SGLT2i: nátrium-glükóz ko-transzporter 2 gátló; DPP-4i: dipeptidilpeptidáz-4 gátló.

A daganatmentes túlélés a különböző daganattípusokra vonatkozóan, az SGLT2i és DPP-4i kezelésben részesülő betegpopulációkban

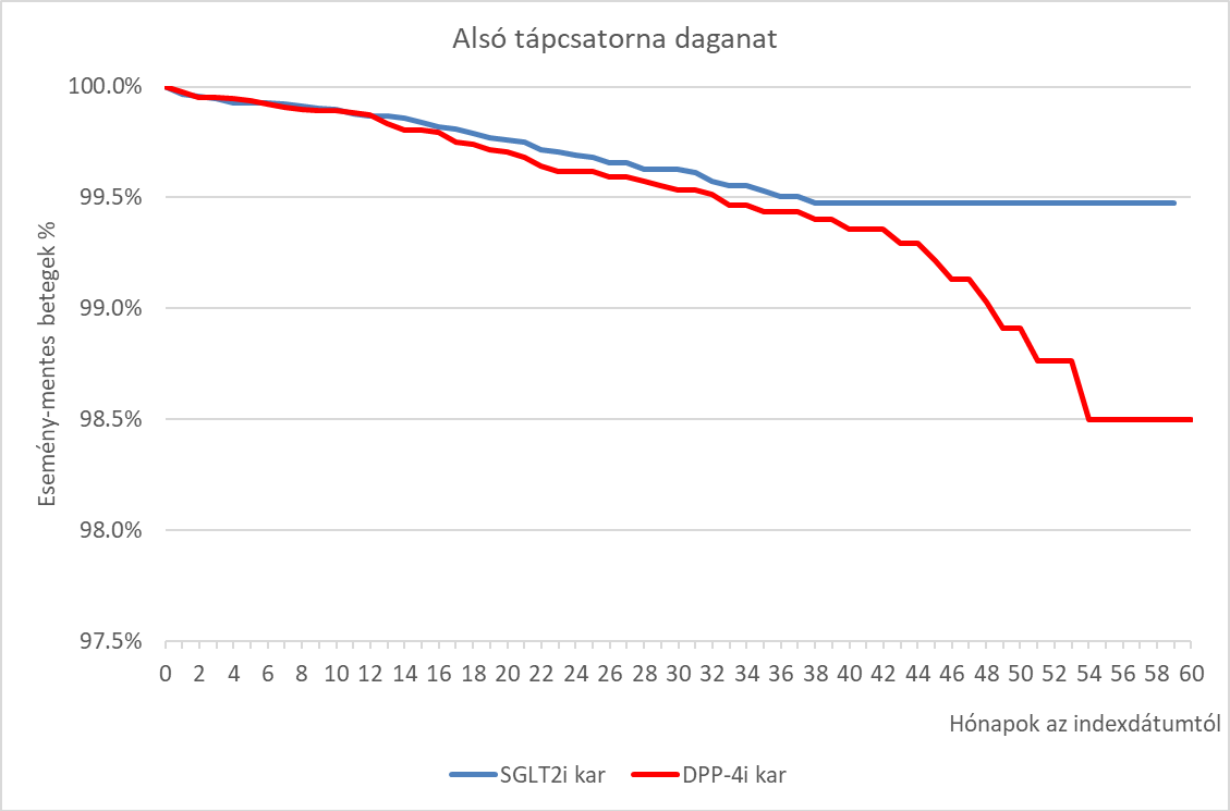
A daganatmentes túlélést Cox-féle többváltozós módszerrel, Kaplan-Meier-túlélési görbéken szemléltettük. Mind a húgyúti, mind pedig a hematológiai daganatok görbéinek statisztikailag szignifikáns korai szétválása figyelhető meg (a hatodik és a tizedik hónap között). Látható továbbá, hogy bár a görbék a 2A-C és G ábrákon is szétválnak (8. ábra), ezeknél a daganattípusoknál nem volt statisztikai különbség a két csoport között a rák kockázatában *(7. ábra)*.

A 2A-C ábrák a tüdő- és gégerákra, valamint az alsó tápcsatorna daganatos megbetegedéseire, illetve az emlőrákra vonatkozó eredményeket ábrázolják. A 2D-F ábrák a hasnyálmirigyrákot a nem melanómás bőrrákot, illetve a végbélrákot; míg a 2G-I. ábrák a prosztata-, a húgyúti és a hematológiai daganatokra vonatkozó eredményeket mutatják be. Az adatokat ugyanazon méretezésű tengelyeken ábrázoltuk, hogy az adatok összehasonlíthatóak legyenek.

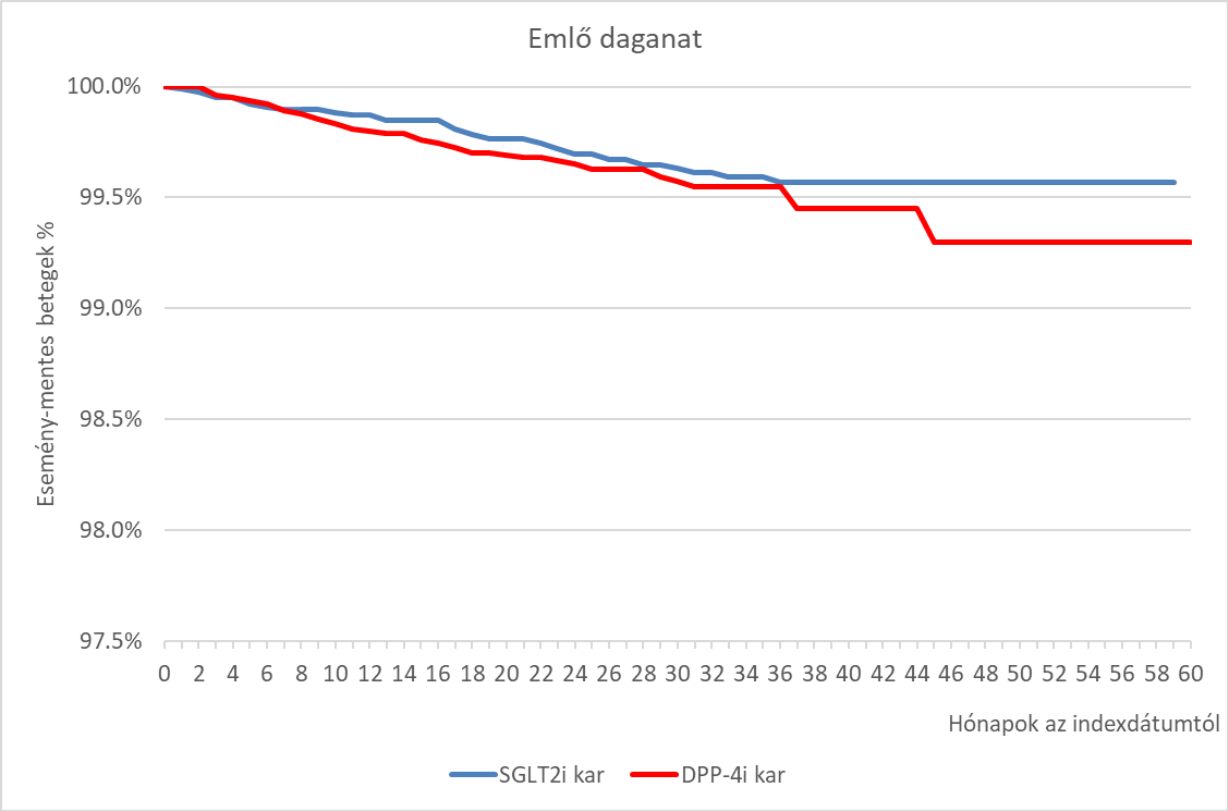
A)


Tüdő és gége daganat
100.0%
99.5%
99.0%
98.5%
98.0%
97.5%
Esemény-mentes betegek %
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 32 34 36 38 40 42 44 46 48 50 52 54 56 58 60
Hónapok az indexdátumtól
SGLT2i kar
DPP-4i kar

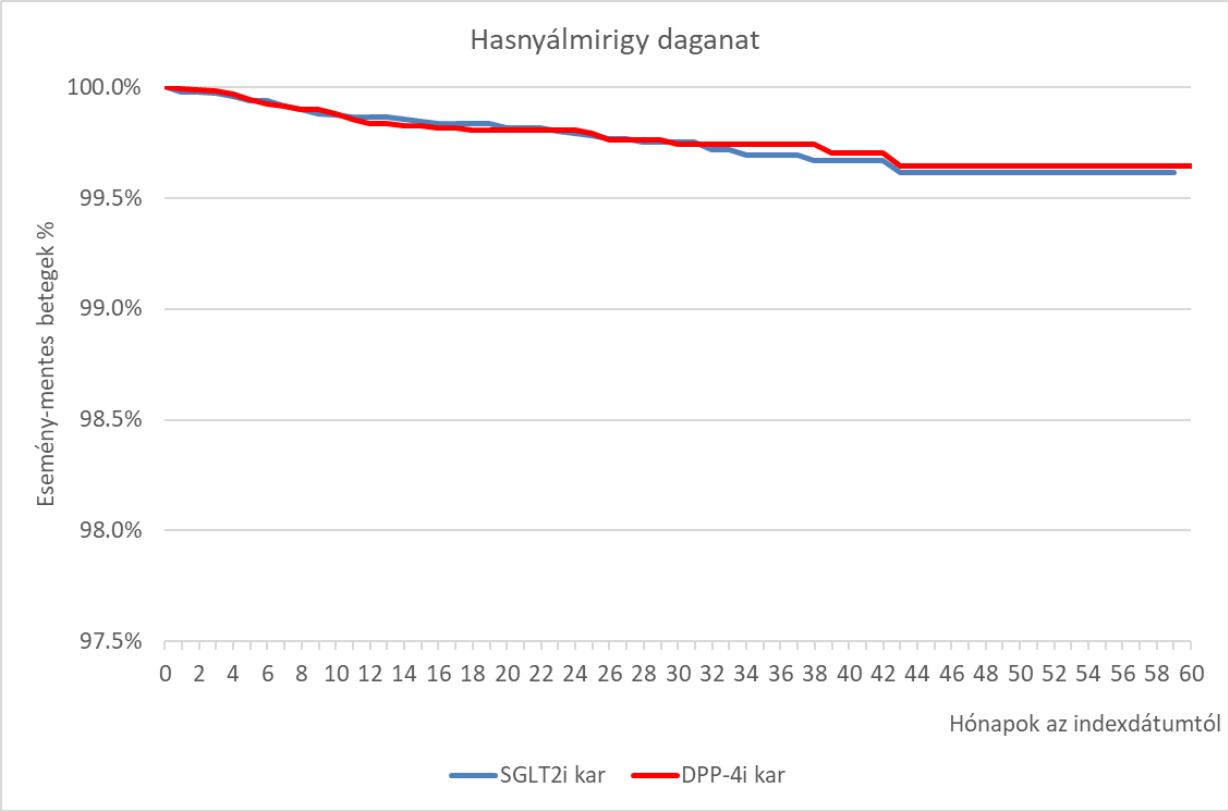
B)


Alsó tápcsatorna daganat
100.0%
99.5%
99.0%
98.5%
98.0%
97.5%
Esemény-mentes betegek %
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 32 34 36 38 40 42 44 46 48 50 52 54 56 58 60
Hónapok az indexdátumtól
SGLT2i kar
DPP-4i kar

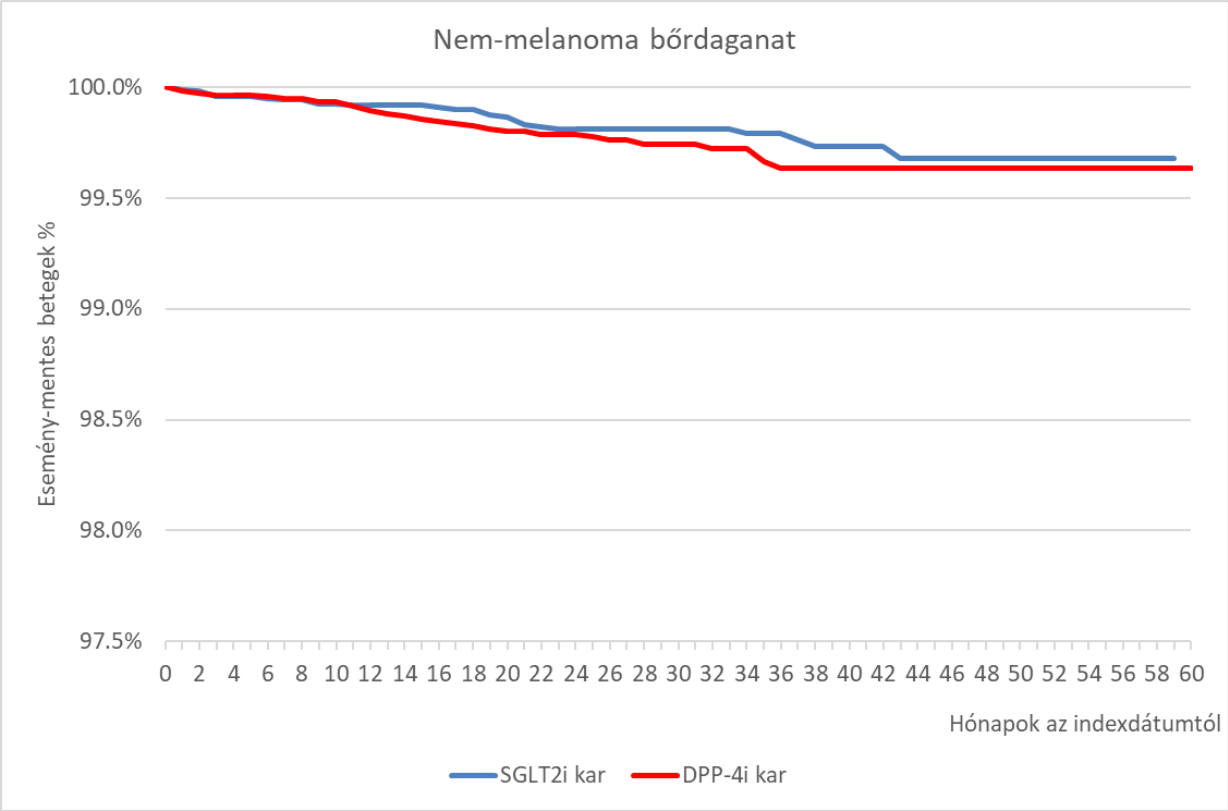
C)


Emlő daganat
100.0%
99.5%
99.0%
98.5%
98.0%
97.5%
Esemény-mentes betegek %
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 32 34 36 38 40 42 44 46 48 50 52 54 56 58 60
Hónapok az indexdátumtól
SGLT2i kar
DPP-4i kar

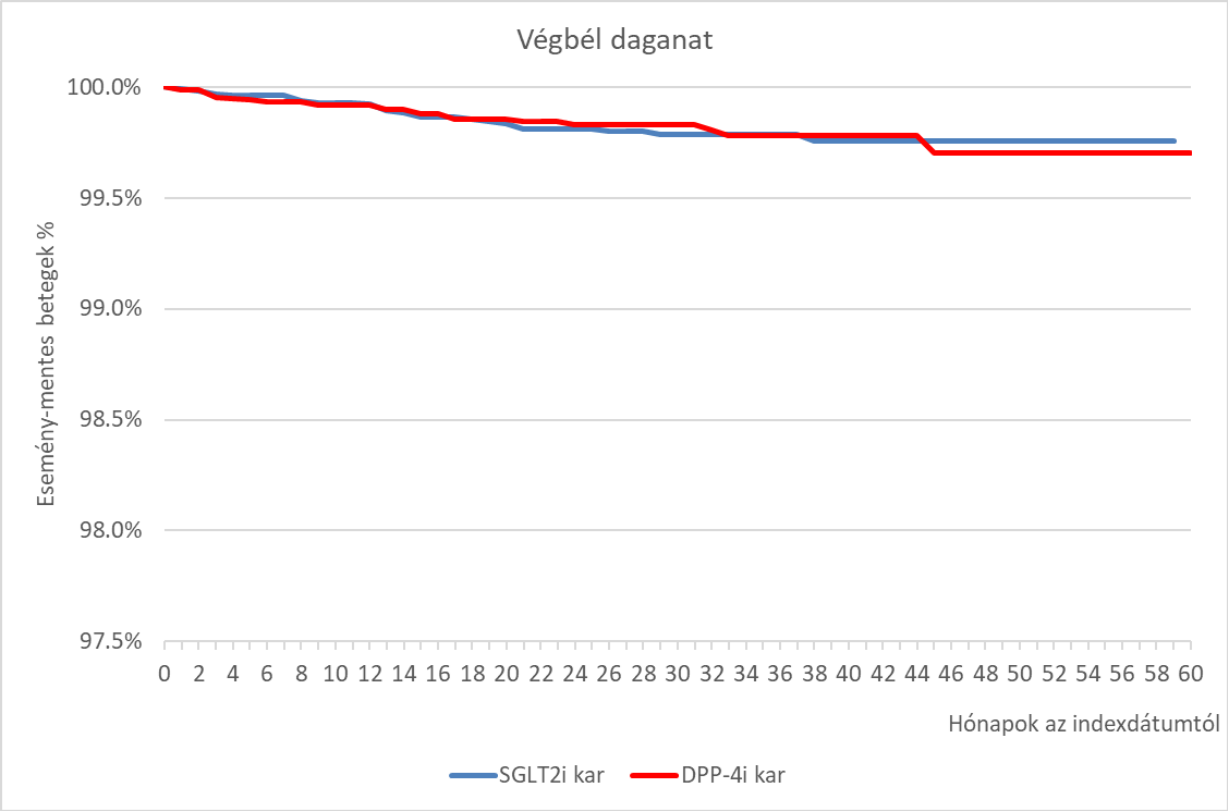
D)


Hasnyálmirigy daganat
100.0%
99.5%
99.0%
98.5%
98.0%
97.5%
Esemény-mentes betegek %
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 32 34 36 38 40 42 44 46 48 50 52 54 56 58 60
Hónapok az indexdátumtól
SGLT2i kar
DPP-4i kar

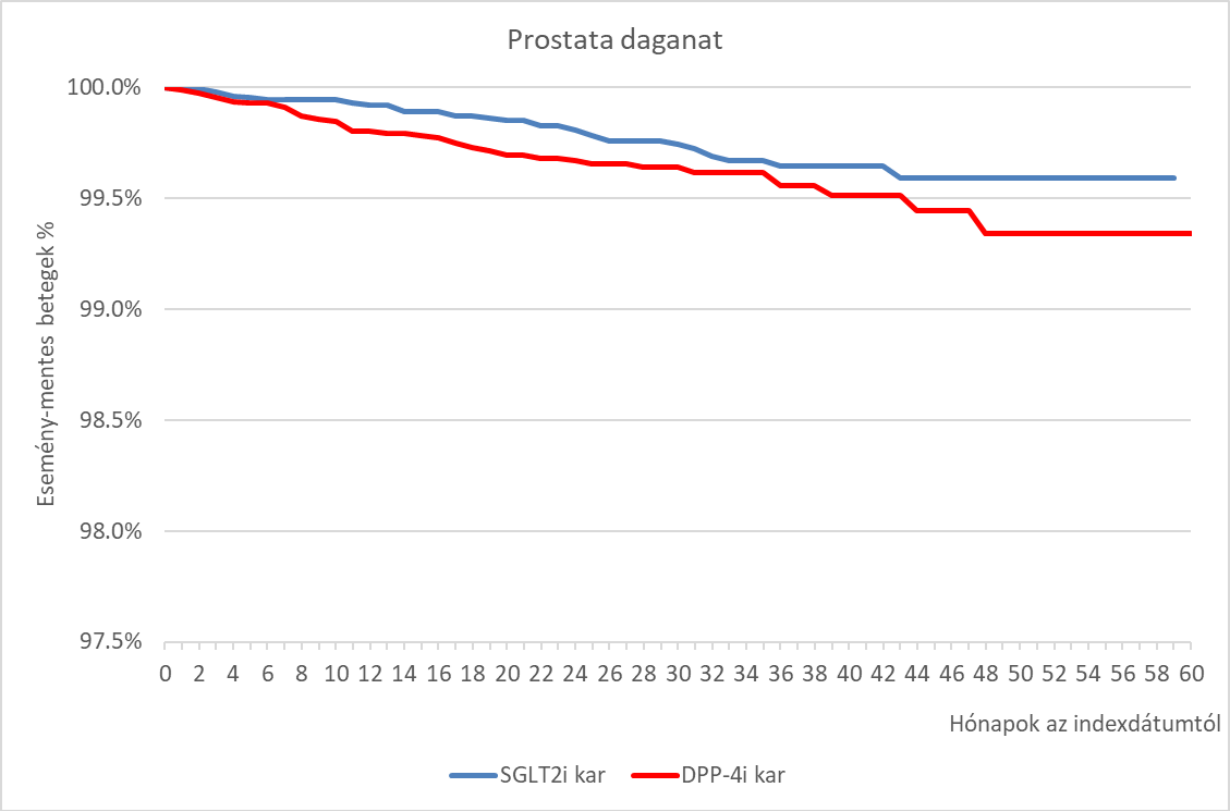
E)


Nem-melanoma bőrdaganat
100.0%
99.5%
99.0%
98.5%
98.0%
97.5%
Esemény-mentes betegek %
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 32 34 36 38 40 42 44 46 48 50 52 54 56 58 60
Hónapok az indexdátumtól
SGLT2i kar
DPP-4i kar

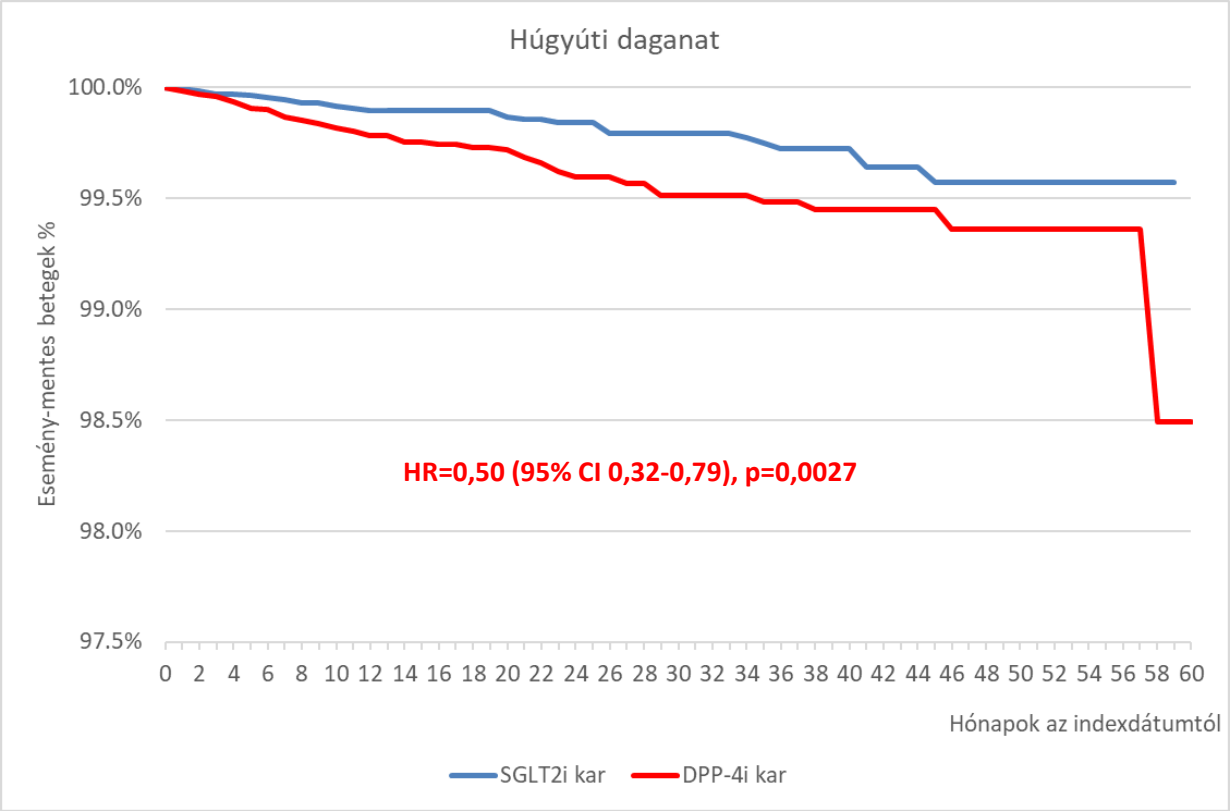
F)


Végbél daganat
100.0%
99.5%
99.0%
98.5%
98.0%
97.5%
Esemény-mentes betegek %
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 32 34 36 38 40 42 44 46 48 50 52 54 56 58 60
Hónapok az indexdátumtól
SGLT2i kar
DPP-4i kar

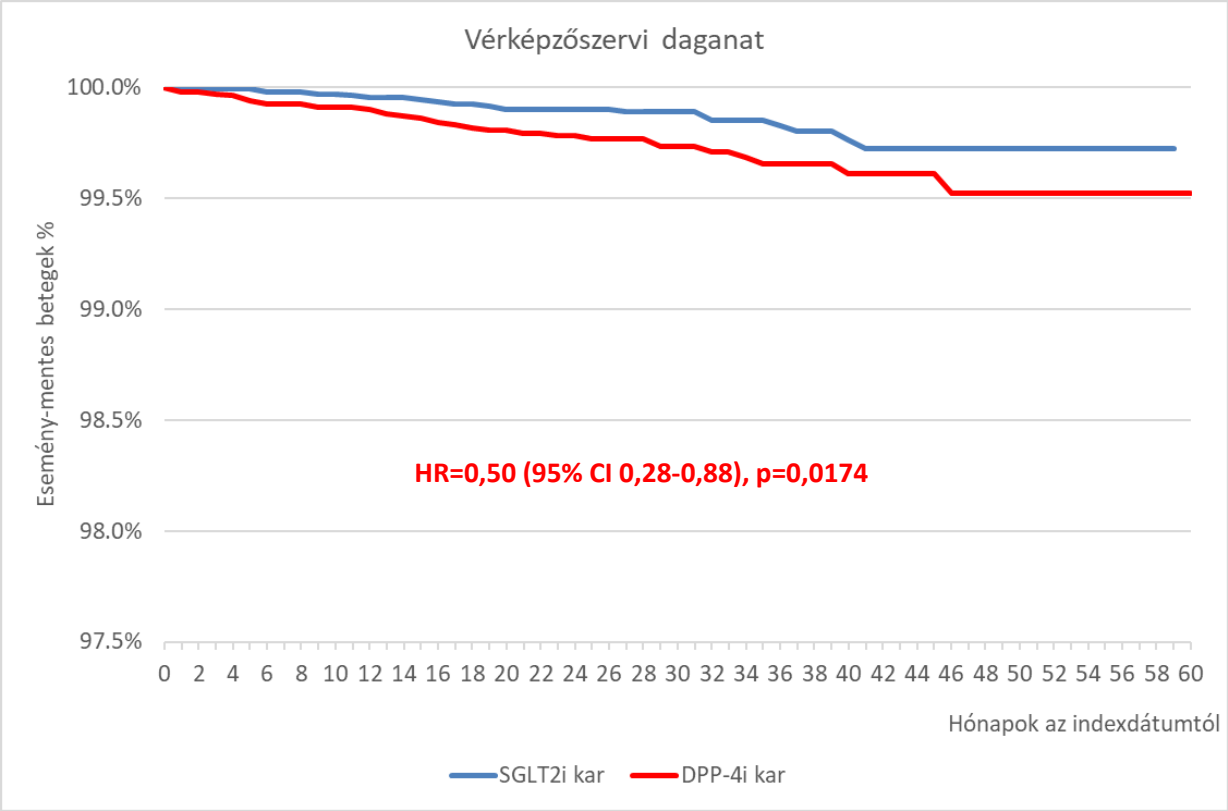
G)


Prostata daganat
100.0%
99.5%
99.0%
98.5%
98.0%
97.5%
Esemény-mentes betegek %
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 32 34 36 38 40 42 44 46 48 50 52 54 56 58 60
Hónapok az indexdátumtól
SGLT2i kar
DPP-4i kar

H)


Húgyúti daganat
100.0%
99.5%
99.0%
98.5%
98.0%
97.5%
Esemény-mentes betegek %
HR=0,50 (95% CI 0,32-0,79), p=0,0027
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 32 34 36 38 40 42 44 46 48 50 52 54 56 58 60
Hónapok az indexdátumtól
SGLT2i kar
DPP-4i kar

I)



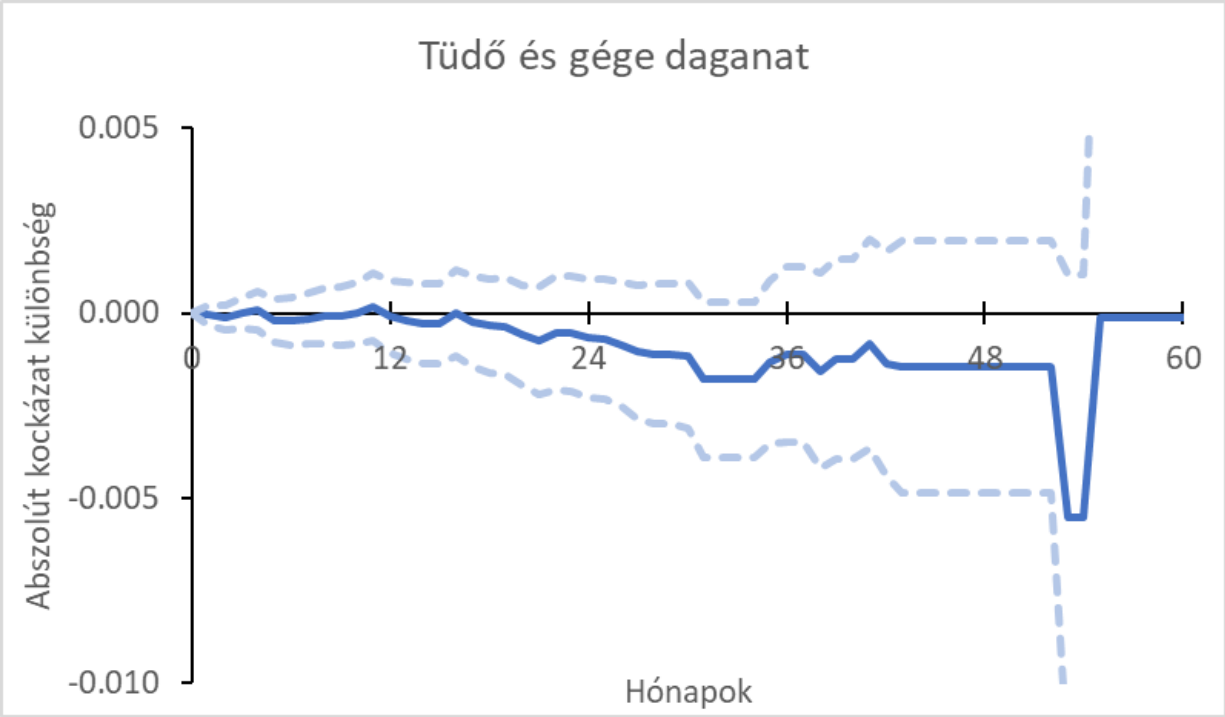
8. ábra: A daganatmentes túlélés a különböző daganattípusokra vonatkoztatva, az SGLT2i és DPP-4i kezelésben részesülő betegpopulációkban, Kaplan-Meier túlélési görbén ábrázolva. (A) tüdő- és gégerák, (B) alsó tápcsatorna rák, (C) emlőrák, (D) hasnyálmirigyrák, (E) nem melanoma bőrrák, (F) végbélrák, (G) prosztatarák, (H) húgyúti rák, (I) hematológiai rosszindulatú daganatok. A kék görbék az SGLT2i-karon, a piros görbék a DPP-4i-karon mutatják a rákmentes túlélést. Szignifikáns különbség esetén a pontos relatív kockázatok, a 95%-os konfidencia-intervallumok és a p-értékek is szerepelnek az ábrákon. A túlélés tengelye minden grafikon esetében azonos skálán van (97,5%-100%), ami lehetővé teszi a különböző daganatos területek görbéinek vizuális összehasonlítását.

Az SGLT2i és a DPP-4i karok között megfigyelhető abszolút kockázati különbség a követési idő függvényében, a különböző daganattípusoknál

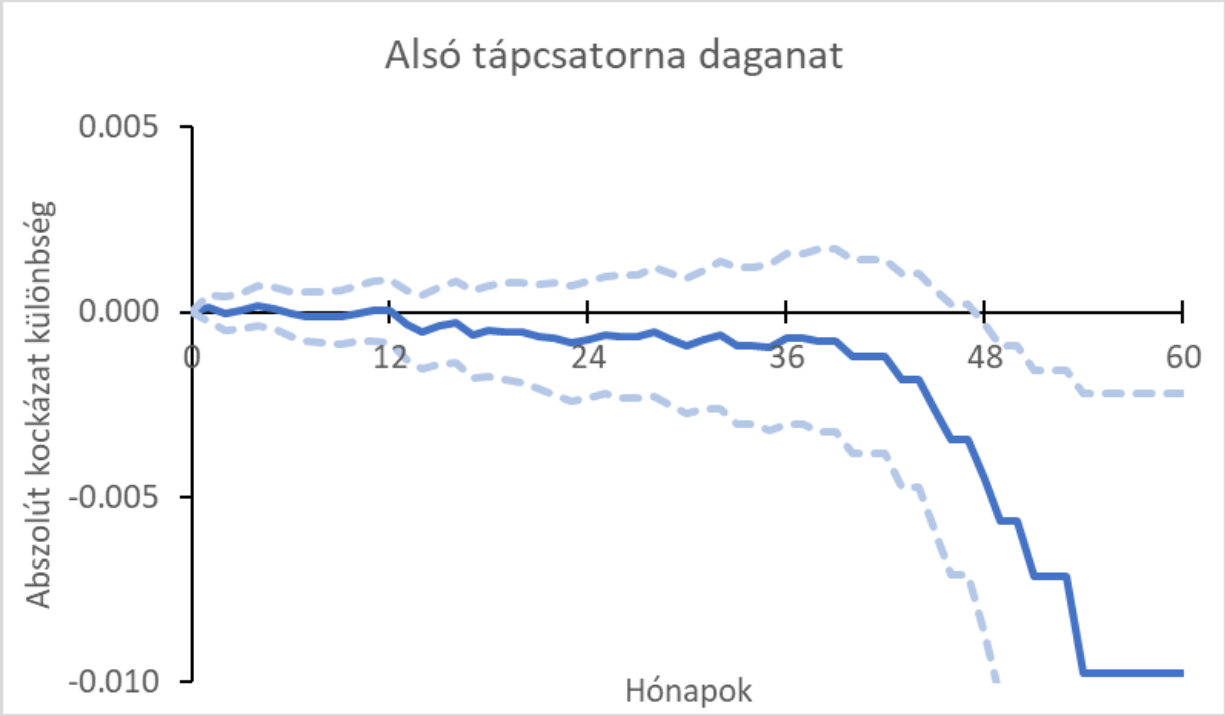
Annak érdekében, hogy a túlélési görbék szétválása jól látható legyen, az egyes daganattípusokra vonatkozó abszolút kockázati különbséget is ábrázoltuk, a követési idő

függvényében. A tüdő, a gége, az alsó gasztrointesztinális és az emlő tumorok esetében az abszolút daganatos rizikó különbségét bemutató görbék esetén késői rizikó csökkenést tapasztaltunk, míg a prosztata, a hematológiai, valamint a húgyúti tumorok esetén a szétválás korán, már a 2-12. hónap között bekövetkezett *(9. ábra)*.

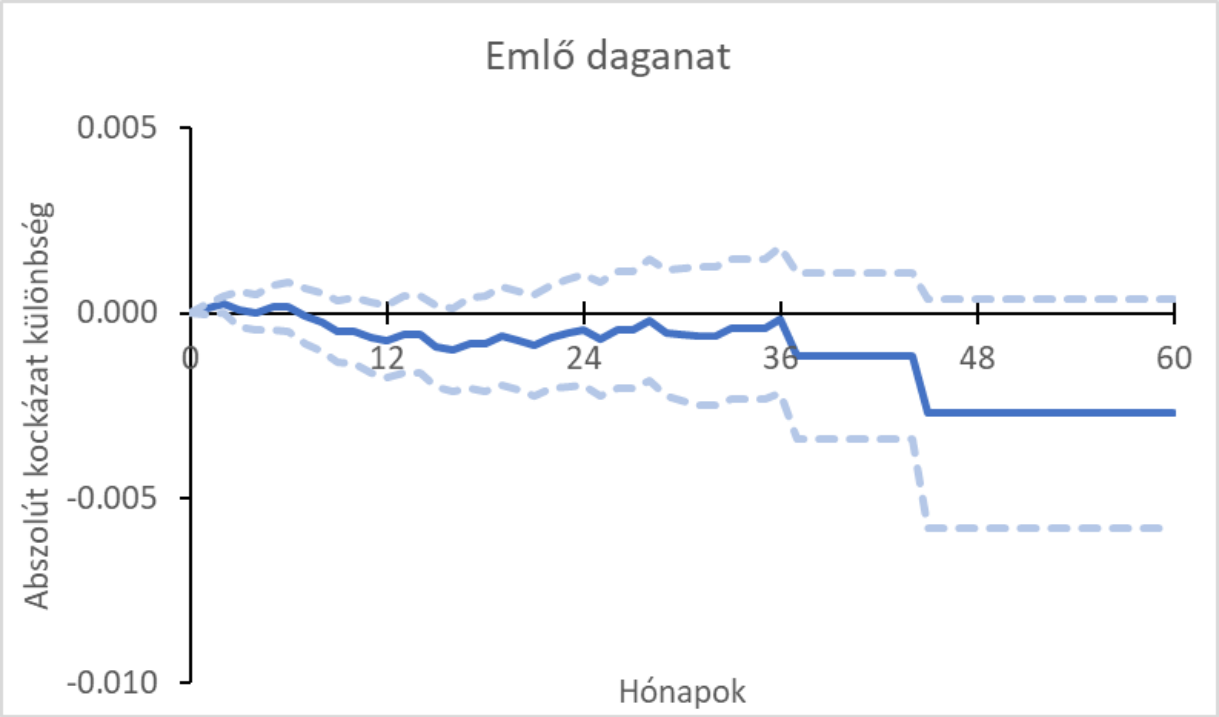
A)


Tüdő és gége daganat
0.005
0.000
-0.005
-0.010
Abszolút kockázat különbség
0
12
24
36
48
60
Hónapok

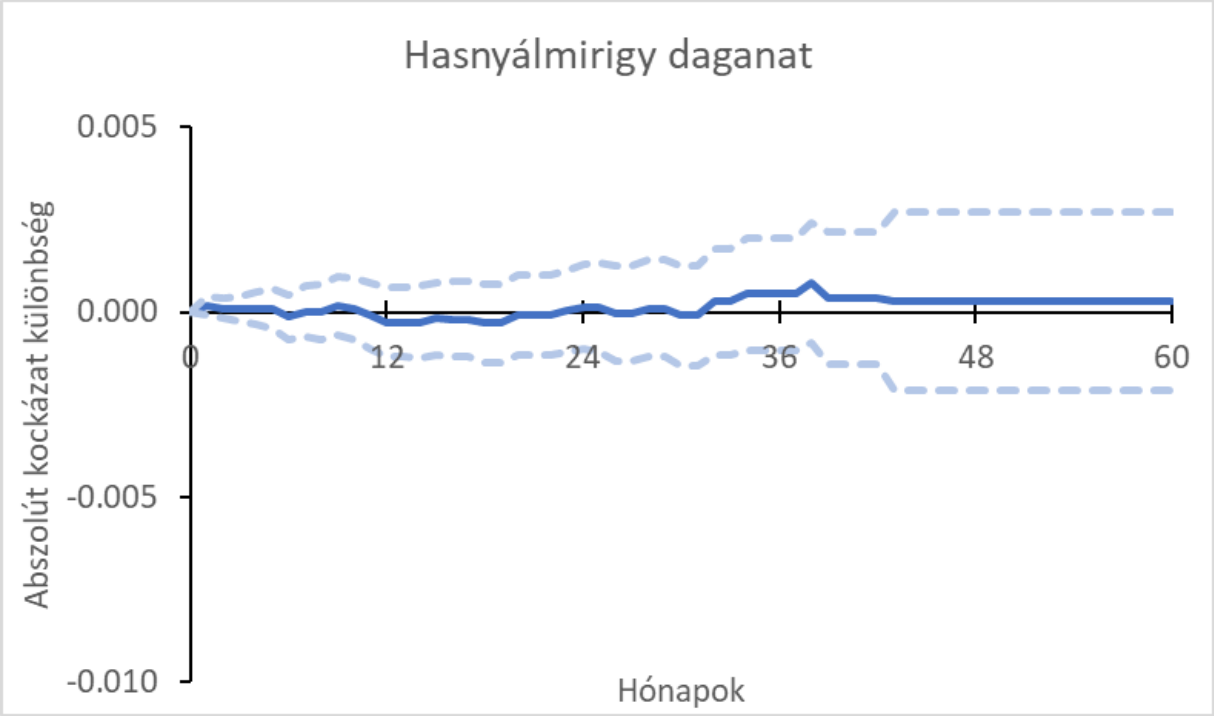
B)


Alsó tápcsatorna daganat
0.005
0.000
-0.005
-0.010
Abszolút kockázat különbség
0
12
24
36
48
60
Hónapok

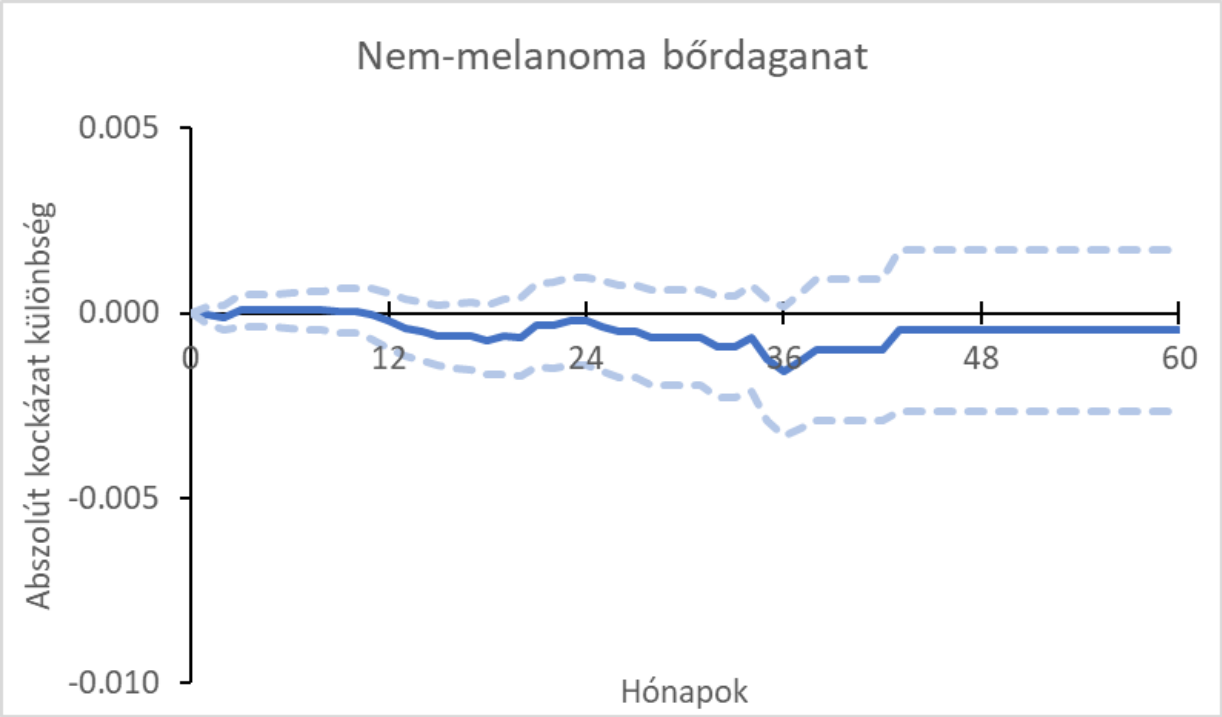
C)


Emlő daganat
0.005
0.000
-0.005
-0.010
Abszolút kockázat különbség
0
12
24
36
48
60
Hónapok

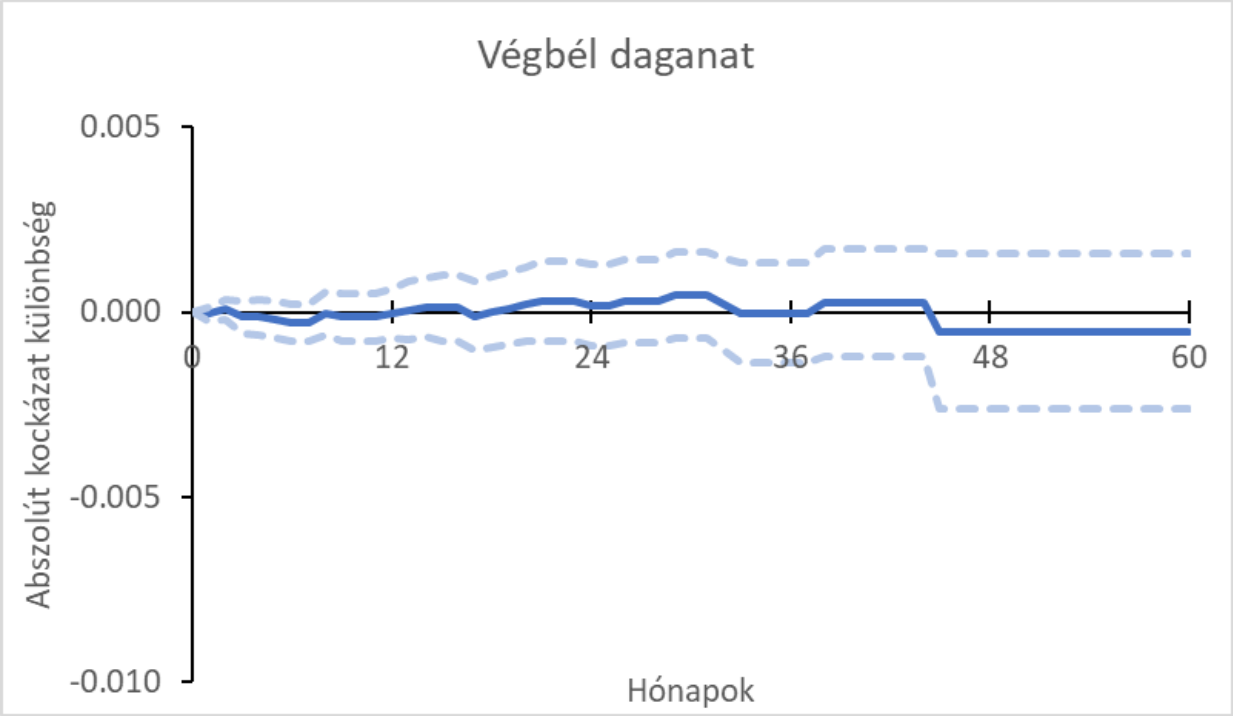
D)


Hasnyálmirigy daganat
0.005
0.000
-0.005
-0.010
Abszolút kockázat különbség
0
12
24
36
48
60
Hónapok

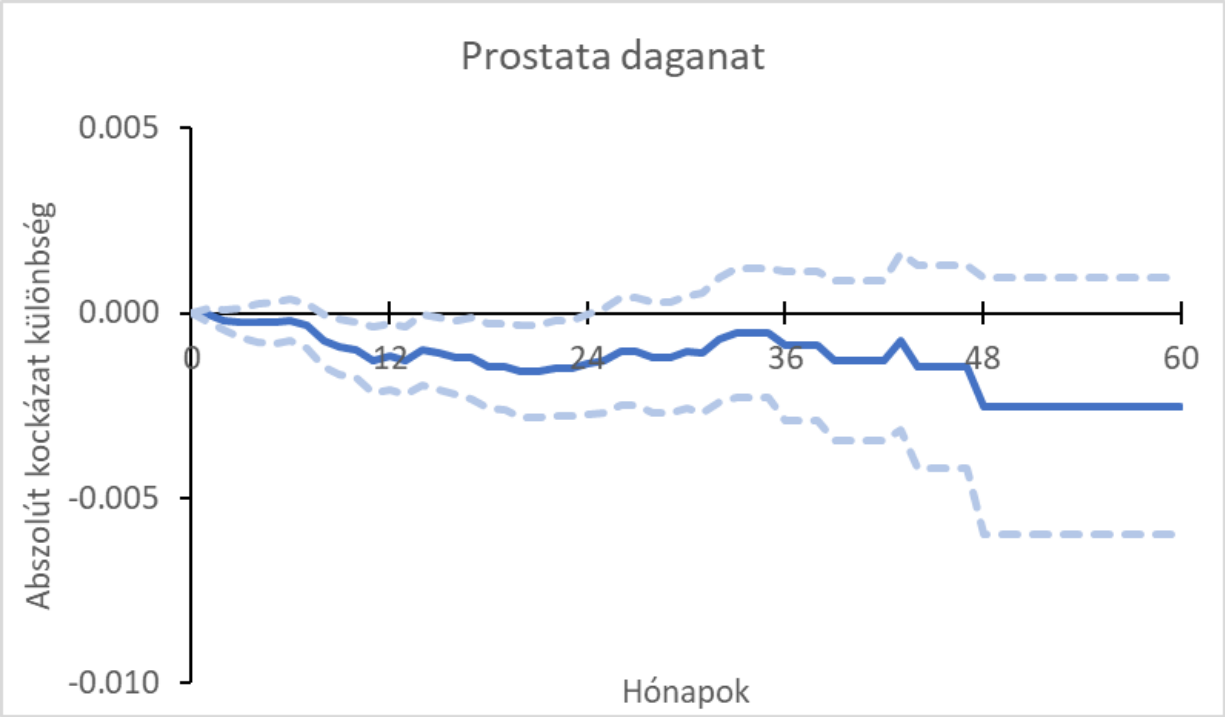
E)


Nem-melanoma bőrdaganat
0.005
0.000
-0.005
-0.010
Abszolút kockázat különbség
0
12
24
36
48
60
Hónapok

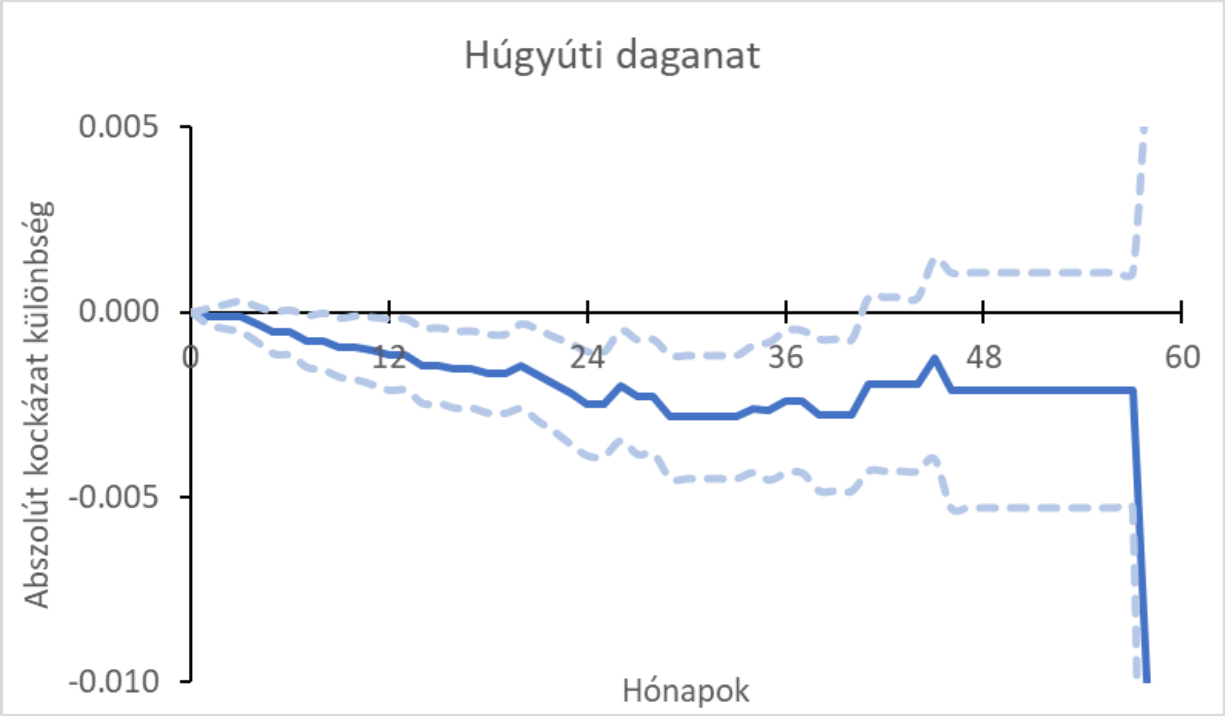
F)


Végbél daganat
0.005
0.000
-0.005
-0.010
Abszolút kockázat különbség
0
12
24
36
48
60
Hónapok

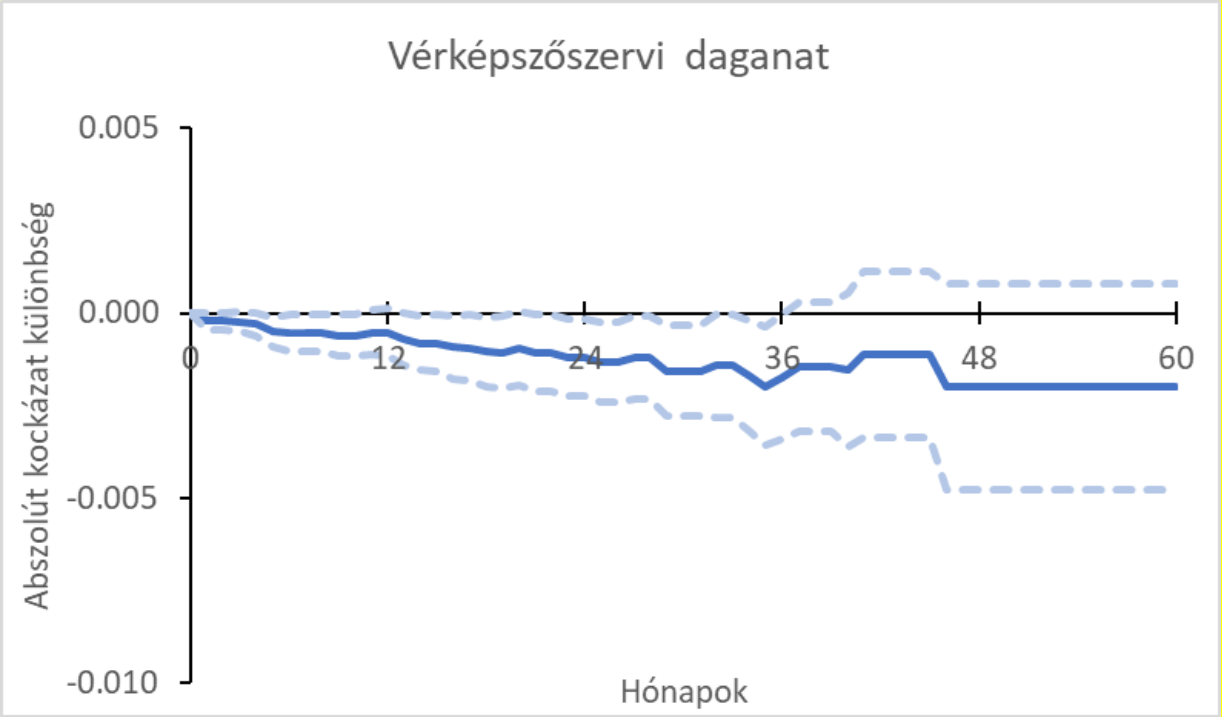
G)


Prostata daganat
0.005
0.000
-0.005
-0.010
Abszolút kockázat különbség
0
12
24
36
48
60
Hónapok

H)


Húgyúti daganat
0.005
0.000
-0.005
-0.010
Abszolút kockázat különbség
0
12
24
36
48
60
Hónapok

I)



9. ábra: Az SGLT2i és a DPP-4i karok között megfigyelhető abszolút kockázati különbség a követési idő függvényében, a különböző daganattípusoknál.

A negatív különbség alacsonyabb tényleges kockázatot jelez az SGLT2i karra vonatkozóan, a DPP-4i karhoz képest. A szaggatott vonalak a megfelelő 95%-os konfidencia-intervallumokat jelzik. Az abszolút kockázat különbség tengelye minden grafikon esetében azonos skálán van (-0,010-től +0,005-ig), ami lehetővé teszi a különböző daganatos területek görbéinek vizuális összehasonlítását.

Az egyes daganattípusok sorrendje megegyezik a 10. ábrán szereplővel, azaz (A) tüdő- és gégerák, (B) alsó tápcsatorna rák, (C) emlőrák, (D) hasnyálmirigyrák, (E) nem-melanoma bőrrák, (F) végbélrák, (G) prosztatarák, (H) húgyúti rák, (I) hematológiai rosszindulatú daganatos megbetegedések.

8. Megbeszélés

Hazánkban a felnőttkorban előforduló cukorbetegség gyakorisága a térségben megfigyelhető trend adataiból következtetve 6,0-7,0%-közötti értékre becsülhető, bár egy 2010-es reprezentatív felmérés alapján ennél magasabb, 7,47%-8,65% közötti a cukorbetegség súlyozott előfordulási gyakorisága a 20-69 éves populációban Magyarországon (63).

Az International Diabetes Federation (IDF) atlasza szerint, Magyarországon a cukorbetegség kor szerint illesztett prevalenciája 7,0% volt 2021-ben, mely várhatóan a becslések szerint 8%-ra fog nőni 2030-ig (64).

A cukorbetegség által okozott halálozás 2021-ben meghaladta a 10 000 főt, mely jelentősen magasabb a 9 évvel korábbi, 2011-es felméréshez képest (64).

Ezzel a növekvő trenddel párhuzamosan alakult az antidiabetikum kezelésben részesülő betegek száma az elmúlt két évtizedben. 2001 óta majdnem megduplázódott a felnőttkorban (>18 év felett) regisztrált, antidiabetikumot kiváltó 2-es típusú cukorbetegek évenkénti száma (14). A prevalencia eloszlása nemek szerint nézve 6,93% volt a férfiak és 7,59% a nők esetében, a teljes lakosságra vonatkoztatva (14).

A fenti adatok tükrében nyilvánvaló, hogy Magyarországon a cukorbetegség népbetegségnek tekinthető. A cukorbetegek növekvő száma miatt következményes emelkedés figyelhető meg a cukorbetegség szövődményeinek előfordulásában is: a kardiovaszkuláris és egyéb, például daganatos betegségek gyakoribb megjelenésében, melyek jelentősen terhet rónak az egészségügyi ellátórendszerre.

Az egészségügyi ellátás minőségellenőrzésének előfeltétele az egyes betegségek előfordulásának, terápiás módjainak és a betegek halálozásának adatbázisokba rendezése, mert ez teszi lehetővé a primer és szekunder prevenció humán- és pénzügyi forrásainak jövőbeli tervezését. Továbbá eme populáció-szintű regiszterek elemzése mutathat rá olyan fontos

összefüggésekre, melyek akár a betegség megelőzését, akár egyes terápiák hatásának értékelését segítik elő.

A kutatásaink során lehetőségünk nyílt országos-szintű elemzéseket végezni egy kiemelten fontos betegpopuláció, a cukorbetegek morbiditási, mortalitási és gyógyszerszedéssel kapcsolatos adatainak felhasználásával.

Első, retrospektív, longitudinális országos vizsgálatunkban a fiatal, 40 év alatti felnőtt 1-es és 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegek halálozási és megbetegedési kockázatait hasonlítottuk összes. Elemzésünk során a következő megállapításokat tettük: az 1-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegek halálozási kockázata nagyobb a 2-es típusú cukorbetegségben szenvedőkhöz képest; nem volt kockázatbeli különbség a szív- és érrendszeri betegségek tekintetében, míg a daganatos betegség, a diabéteszes ketoacidózis, a hipoglikémia és a dialízis esetében megnövekedett kockázatot találtunk az 1-es típusú cukorbetegeknél.

Eredményeinkkel ellentétben jobb és javuló halálozási kockázatról számolt be egy korábbi összehasonlító tanulmány az 1-es típusú cukorbetegek körében (65). Egy ausztrál tanulmány szintén nagyobb mortalitási kockázatot írt le a fiatal 2-es típusú cukorbetegeknél az 1-es típusú cukorbetegekhez képest [HR 2.0 (95% CI: 1,2-3,2)], (39), amit egy svédországi vizsgálat (40) és Dart és munkatársai is megerősítettek (35). Saját elemzésünk szerint viszont a bármilyen-okból bekövetkező halálozás kockázata szignifikánsan magasabb volt az 1-es típusú fiatal cukorbeteg pácienseknél. Az irodalmi adatoktól eltérő saját eredmények a vizsgált betegpopulációk különbözőségéből adódhattak.

Vizsgálatunkban az 1-es típusú cukorbeteg csoportban meglepően magas volt a halálozás, annak ellenére, hogy ennek a populációnak az átlagéletkora 12 évvel fiatalabb volt, mely eredményeket a következőképp magyaráztuk.

Bár a kardiovaszkuláris kimenetelben nem találtunk különbséget a két cukorbeteg populáció között, a cukorbetegség által okozott súlyos szövődmények, például a diabéteszes ketoacidózis és a hipoglikémia, valamint a veseelégtelenség és a daganatos megbetegedések együtt okozhatták az 1-es típusú cukorbetegek körében észlelt magasabb halálozási arányt. Eredményeink a halálozási arányokat illetően hasonlóak az észt és litván tanulmányokban leírtakhoz, akik szintén az 1-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegek magasabb halálozási arányát bizonyították (34). A 10 éves túlélés 94,3% volt Észtországban és 94,0% Litvániában, szemben a finn tanulmányban kapott 99,1%-kal (33), míg saját vizsgálatunkban 93,84%-os túlélést tapasztaltunk az 1-es típusú cukorbetegeknél, hasonló követési idő után.

Észtországban és Litvániában igazoltan magasabb volt a diabéteszes ketoacidózis előfordulása, mint leggyakoribb halálok, Finnországhoz képest (33).

Vizsgálatunkban a diabéteszes ketoacidózis előfordulása 15,46% volt az 1-es típusú cukorbetegség esetén, ami magasabb egy korábbi vizsgálathoz képest (16) és a követési időszak alatt végig magas maradt.

Scibilia és munkatársai a Children's Hospital of Pittsburgh 1950 és 1980 közötti időszakból származó adatok felhasználásával szintén beszámoltak a diabéteszes ketoacidózis jelentőségéről, mint az 1-es típusú cukorbetegség korai halálozásának egyik fő okáról (66). A diabéteszes ketoacidózis volt a vezető oka az 1-es típusú cukorbetegség korai szakaszában bekövetkező halálozásnak, de nem számoltak be hipoglikémiával összefüggésbe hozható halálozásról (66).

Az előzőhöz hasonló eredményről számoltak be Edge és munkatársai, akik azt találták, hogy a diabéteszes ketoacidózis 83%-ban szerepelt cukorbetegséghez köthető halálokként, míg a

hipoglikémia csak 8%-ban szerepelt mortalitási okként a fiatal 1-es típusú cukorbeteg populációban (67). Karges és munkatársai vizsgálata szerint pedig a diabéteszes ketoacidózis miatt bekövetkező átlagos kórházi felvételi arány 4,81/100 betegév volt és a legmagasabb felvételi arányt a $HbA_{1c} \geq 9{,}0\%$ értékű és 15 és 20 év közötti életkorú pácienseknél, valamint a 2 és 4,9 éves időtartam óta fennálló cukorbetegség esetén regisztrálták (68).

Elemzésünkben a diabéteszes ketoacidózis gyakori előfordulásán kívül a hipoglikémia magasabb kockázata (HR 7,7) is megfigyelhető volt az 1-es típusú cukorbetegeknél. Vizsgálatunkban e két szövődmény meglepően gyakori előfordulása lehet a halálozás kiváltó oka az 1-es típusú cukorbetegeknél és magyarázhatja a magasabb kockázati arányt (2,17) a 2-es típusú cukorbetegekhez képest, bár erre vonatkozó végleges következtetést nem vonhatunk le, tanulmányunk leíró epidemiológiai jellege miatt.

Egy másik, átfogó, populáció-alapú kohorszvizsgálatban, ahol az inzulinpumpás kezelésben részesülő T1DM betegeket (n = 9 814) hasonlították összes az inzulin injekciót alkalmazókkal (n = 9 814) azt találták, hogy a diabéteszes ketoacidózis előfordulása (3,64 vs. 4,26/100 betegév) és a hipoglikémiás események száma (9,55 vs. 13,97/100 betegév) alacsonyabb volt az inzulinpumpás kezelésben részesülő betegeknél (69). Ezek az inzulinpumpa kezeléssel összefüggő klinikai eredmények bizonyítékul szolgálnak ezen kezeléstípus előnyére, ami a hazai 1-es típusú cukorbetegek életkilátásait is potenciálisan javíthatja.

Egy nemrégiben közzétett átfogó kutatás a svédországi 1-es típusú cukorbetegek életkorral összefüggő kardiovaszkuláris társbetegségeit és halálozási adatait vizsgálta 1998 és 2012 között (70). Az elemzés során megállapították, hogy a cukorbetegség diagnózisakor betöltött életkor fontos prognosztikai tényezője a túlélésnek, valamint az összes későbbi kardiovaszkuláris eseménynek. A bármilyen okból bekövetkező halálozás kockázati aránya 4,11 (95% CI 3,24-

5,22) volt a 0-10 éves kohorszban, míg a 26-30 éves korcsoportban csak 2,83 (95% CI 2,38-3,37) volt. Hasonló kockázattöbbletet találtak a fiatalabb korban kezdődő cukorbetegeknél a különböző kardiovaszkuláris események: a szívkoszorúér-betegség és a stroke relatív kockázati arányai esetén (30,50 vs. 6,08 és 6,45 vs. 3,20). A nőknél az észlelt kockázattöbblet nagyobb volt, mely a 0-10 éves korcsoportú kohorszban bekövetkezett szívinfarktus esetében volt a legmarkánsabb (HR 92,07), míg ez a kockázat a férfiaknál csak 15,11 volt (70).

Ezek a megállapítások részben magyarázatot adhatnak az elemzésünkben talált, az 1-es típusú cukorbetegeknél kimutatható magasabb halálozási adatokra, tekintettel arra, hogy ebben a populációban a cukorbetegség korábban kezdődött, mint a 2-es típusú cukorbeteg csoportban. Vizsgálatunk a Cox regressziós elemzés életkorra történt korrigálása után azt mutatta, hogy a daganat kialakulásának kockázata magasabb volt az 1-es típusú cukorbetegek körében. Ez az eredmény is hozzájárulhat az 1-es típusú cukorbetegeknél észlelt magasabb halálozási arányhoz, és felhívja a figyelmet a további vizsgálatok fontosságára, melyek a daganatos kockázatot elemzik.

Néhány egészen friss tanulmány is vizsgálta az 1-es és 2-es típusú cukorbetegség közötti és morbiditás-, valamint mortalitásbeli különbségeket. Egy 2020-ban készült dán tanulmány szerint, bár a cukorbetegség incidenciája és prevalenciája növekvő tendenciát mutat, a cukorbetegek halálozási aránya Dániában gyorsabban csökken, mint a nem-cukorbeteg populációban (71). Továbbá összhangban a mi vizsgálati eredményeinkkel, a kisebb cukorbeteg populációt alkotó 1-es típusú cukorbetegek mortalitása 70%-kal magasabb, mint a 2-es típusú cukorbetegeké (71). Egy 2021-es brit kutatás viszont arra mutatott rá, hogy egyre több esetben diagnosztizálják a 2-es típusú cukorbetegség fiatal felnőttkorban, (72) és ennek a betegcsoportnak lényegesen rosszabb a rizikó profilja, mint akiknél későbbi életkorban alakul

ki 2-es típusú cukorbetegség, mert jelentősen emelkedett a mikro- és makrovaszkuláris szövődmények kockázata (73, 74).

Tanulmányunknak - jellegéből adódóan - számos erőssége és limitációja van.

A követési időszak hossza, a vizsgált betegcsoportok nagy elemszáma, a teljes magyar populációra való kiterjedése, a cukorbetegséggel kapcsolatos társbetegségekre vonatkozó adatok rendelkezésre állása, valamint az események magas száma színvonalas és megbízható elemzést tett lehetővé.

Vizsgálatunk korlátai közé tartozik, hogy csak azokat a 2-es típusú cukorbetegeket vontunk be, akik antidiabetikus terápiában részesültek, viszont kihagytuk azokat a 2-es típusú cukorbetegeket, akik kizárólag nem-gyógyszeres terápiával, azaz életmódváltoztatás beiktatásával kezelték a cukorbetegségüket.
Az is hangsúlyozandó, hogy a két betegpopuláció átlagéletkora eltérő volt, az 1-es típusú cukorbetegeknél 21,63 év (95% CI 21,42-21,85), míg a 2-es típusú cukorbetegeknél magasabb, 33,47 év (95% CI 33,41-33,53) volt. Vizsgálatunk további korlátai közé tartozik, hogy a NEAK adatbázis nem tartalmaz néhány fontos és az elemzést pontenciálisan befolyásoló tényezőre vonatkozó információt, mint például a hemoglobin A_{1c}-érték, koleszterinszint, BMI, vérnyomás, testsúly, melyek mind befolyásolhatták a kapott eredményeket.

Továbbá, mivel a NEAK adatbázis nem tartalmaz a specifikus halálozási okokra vonatkozó adatot, csak a bármilyen-okból bekövetkező halálozást tudtuk vizsgálni, ami ily módon szintén jelentősen befolyásolta a kapott eredményeket, mert az első kardiovaszkuláris események jelentős része halálos kimenetelű.

Eredményeink alapján, bár a 2-es típusú cukorbetegek daganatos és kardiovaszkuláris megbetegedésre vonatkozó kockázata magasabb az átlagpopulációjához képest, az 1-es típusú cukorbetegek körében észlelt, gyakrabban előforduló diabéteszes ketoacidózis és a hipoglikémia hozzájárulhat az 1-es típusú cukorbetegek magasabb mortalitási kockázatához. Ezen betegcsoport magasabb dialízis aránya, mint a hipoglikémia és a ketoacidózis kiváltó tényezője, tarthatja fenn hosszú távon ezeket a különbségeket.

Egy korábban végzett vizsgálatunkban megfigyelhető volt, hogy a daganatos betegség kialakulásának kockázata alacsonyabb volt az SGLT2i-vel kezelt betegeknél a DPP-4i-vel kezeltekhez képest (62).
A cukorbetegség önmagában is emelkedett daganatos kockázattal jár a nem-cukorbeteg populációhoz képest és a különböző típusú daganatok kialakulásának relatív kockázata - a prosztatadaganat kivételével – 1,2 és 2,5 között mozog (52).

Cukorbetegekben a daganatok kialakulásában fontos szerepe lehet az inzulinnak, különösen a 2-es típusú cukorbetegeknél, ahol inzulin-rezisztencia és hiperinzulinaemia állhat fenn. Az inzulin egy fontos anabolikus hormon, amely a szénhidrát-anyagcserét szabályozza, és jelentősen hozzájárul a lipidek és fehérjék anyagcseréjéhez (75). A glükózfelhasználás elősegítésén és a máj glükóztermelésének szabályozásán kívül az inzulin fontos növekedési faktor. Az inzulin mitogén hatással bír, támogatja a sejtnövekedést, a sejtosztódást, a sejtmigrációt, és gátolja az apoptózist (76). Ezeken túl, a sejteket érzékenyíti más növekedési faktorok (pl. vaszkuláris endoteliális növekedési faktor (VEGF), epidermális növekedési faktor (EGF)) hatásaira (77). Az inzulin és a növekedési hormonok szerepét a daganatok kialakulásában több tanulmány is bizonyította (78).

A hasnyálmirigy rák kialakulásának kockázata cukorbetegeknél akár 7,61-szer magasabb, mint a nem-cukorbeteg populációban (54). Egy korábbi vizsgálatunk során 25%-kal alacsonyabb kockázatot találtunk a rák kialakulására az SLGT2i kezelésben részesülő pácienseknél, a DPP-4i-vel kezeltekhez képest (62).

A glükózcsökkentő szerekkel kezelt betegeknél ellentmondásos eredmények állnak rendelkezésre a daganatok előfordulási gyakoriságára vonatkozóan. Korábban mind a GLP-1 RA, mind a DPP-4i esetében gyanították, hogy növelik a hasnyálmirigy- és pajzsmirigyrák kockázatát, mára azonban ezek az aggályok eloszlottak (59).

Egyes tanulmányok összefüggésbe hozták a daganatok, főként a hólyagrák kockázatának növekedését az SGLT2i kezeléssel, míg más tanulmány szerint a canagliflozin védőhatású gyomor-bélrendszeri daganatok esetében. Az empagliflozin-kezelés nem befolyásolta a daganatok kialakulásának kockázatát (49), és ugyanezt tapasztalták a canagliflozin esetében, a kardiovaszkuláris kimenetelt elemző vizsgálatokban (79). A dapagliflozin kezelés általában véve nem befolyásolta a daganatok kialakulásának kockázatát, kivéve a hólyagrák előfordulási gyakoriságát, amit 43%-kal csökkentett (48).

Tekintettel arra, hogy egy korábbi tanulmányunkban szignifikáns különbséget találtunk az SGLT2i vagy DPP-4i kezelésben részesültek között a daganatos betegségek kialakulásának kockázatára vonatkozóan (62), felmerült bennünk a kérdés, hogy mely daganat típusokra és milyen mértékben volt hatással a kétféle antidiabetikus terápia.

Ezért a következő, post-hoc országos vizsgálatunk során a SGLT2i és DPP-4i antidiabetikus kezelésben részesülő pácienseknél előforduló daganat típusok gyakoriságát elemeztük. A kutatás során megállapítottuk, hogy a SGLT2i-t szedő betegeknél a húgyúti daganat és a hematológiai malignitás kialakulásának kockázata fele akkora volt, mint a DPP-4i-t szedő

betegeknél. Nem találtunk szignifikáns különbséget a két betegcsoport között a többi ráktípus tekintetében, viszont az egyes daganatos megbetegedésekre vonatkozó kockázati arányok 1,0-nél kisebbek voltak az SGLT2i-karban, néhány kivételtől - a végbélrák, a hepatobiliáris és hasnyálmirigyráktól - eltekintve.

Mint említettem, a 2-es típusú cukorbetegség összességében magasabb daganatos kockázattal jár. A cukorbetegség és a daganatos betegségek esetén közös befolyásoló tényezők vehetnek részt a sejtproliferációs és apoptotikus jelátviteli útvonalakban (80). Az inzulin-rezisztencia következtében fellépő fiziológiásnál magasabb inzulin-koncentrációk, valamint a hiperglikémia jelentős növekedési faktor-, energia-, és növekedési forrásként szerepelnek, melyek elengedhetetlen tényezői a malignus transzformációnak és tumor progressziónak (81). A hiperglikémia pedig oxidatív stresszt okoz és következményes DNS-károsodást indukál, ami pedig a karcinogenezis folyamatát indítja el (82, 83).

Ezért a korábbi tanulmányokban leírt magasabb emlő-, endometrium- és vastagbélrák kockázat cukorbetegeknél (84, 85) több tényezőnek is tulajdonítható, például a hiperglikémia által kiváltott szabadgyök képződésnek, mutagenezisnek, apoptózis gátlásnák, valamint az inzulin-által megváltoztatott jelátvitel, a túlsúly és az elhízás hatásainak, a helytelen táplálkozásnak, továbbá a fizikai aktivitás hiányának egyaránt (84, 86).

A cukorbetegség intrinszik tulajdonságain túlmenően az antidiabetikus szerek is befolyásolhatják a daganatok kialakulásának kockázatát. Két kezelés összehasonlításakor figyelembe kell tehát venni, hogy ha különbség figyelhető meg közöttük, a megfigyelt különbség lehet az egyik szer védő hatásának következménye (ebben az esetben a SGLT2i), a másik szer (ebben az esetben a DPP-4i) potenciálisan káros hatásának, vagy a kettő hatás

kombinációjának eredője. Ezért igencsak meghatározó, hogy mely antidiabetikus gyógyszercsoportba tartozó szereket hasonlítunk össze.

A DPP-4i szereknek - többek között – inzulin-elválasztást indukáló tulajdonságai vannak (87). Mivel az inzulin önmagában is mitogén faktor, az inzulin-szekretagógok elméletileg a rákos megbetegedések gyakoribb előfordulását idézhetik elő (75). Továbbá, mivel a DPP-4 feltételezhetően egy olyan enzim, amely képes több peptidet is hasítani, elképzelhető, hogy beavatkozik a peptidek-által befolyásolt jelátviteli útvonalakon. Ezen útvonalak egyikeként a DPP4 gátlása megváltoztathatja a kemokin jelátvitelt (pl. a CXCL-ét és annak downstream receptorát, a CXCR4-et) (88). Ez viszont megváltoztathatja a rapamicin (mTOR) útvonal aktivitását, amely elméletileg a tumorsejtek proliferációját és áttétképződését segíti elő (89). Néhány *ex vivo* adat valóban arra utal, hogy a DPP-4/CD26 befolyásolhatják a kemokin jelátvitelt, és a DPP-4/CD26 expressziója összefüggésbe hozható a daganat agresszivitásával és kimenetelével, bár egyelőre az adatok ellentmondásosak azzal kapcsolatban, hogy inkább elősegíti vagy gátolja a rák növekedését (89). Egy egérmodellben a DPP-4 gátlása elősegítette az emlőrák metasztázis képződését, míg a metformin éppen ellenkezőleg, gátló hatással bírt, az mTOR-által regulált jelátviteli útvonalak befolyásolásán keresztül (90).

A DPP-4i és a daganat kialakulásának kockázatára vagy kimenetelére vonatkozó klinikai adatok ellentmondásosak. A Medicare adatbázisának felhasználásával végzett elemzés szerint a tüdő- és vastagbélrákos betegeknél jobb túlélést találtak a DPP-4i-kezelésben részesülők körében. Ezt a hatást tovább javította az egyidejűleg alkalmazott metformin-kezelés (91). Egy másik adatbázis-elemzés megnövekedett túlélést talált a DPP-4i-kezelésben részesülő prosztatarákos betegek körében, viszont az emlő- vagy hasnyálmirigyrákos betegek körében nem tapasztaltak ilyen hatást (92). Egy propensity score (PS) matching módszerrel illesztett,

DPP4i-t (n =769), illetve metformin-t szedő (n = 769) összehasonlító kohorszvizsgálatban pedig nem találtak különbséget a rákos megbetegedés kockázatának tekintetében, bár a daganatok összesített előfordulása viszonylag alacsony volt (20 vs. 33 eset) (93).

Szitagliptin alkalmazása esetén viszont a hasnyálmirigyrák 2,7-szer magasabb arányáról számolt be az Egyesült Államok Élelmiszerbiztonsági és Gyógyszerészeti Hivatala (FDA) mellékhatás-bejelentő rendszerének adatbázisán alapuló elemzés során, más cukorbetegség elleni gyógyszerekhez képest (94). Ezzel szemben a szaxagliptin és a szitagliptin kardiovaszkuláris biztonságosságának megítélése céljából végzett két nagy multicentrikus, randomizált, kontrollált vizsgálat, a Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus-Thrombolysis in Myocardial Infarction 53 (SAVOR-TIMI 53) és a Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS) eredményei azt mutatták, hogy a hasnyálmirigyrák kockázata nem emelkedett jelentősen (95, 96). Sőt, a SAVOR-TIMI 53 vizsgálat a szaxagliptin vastagbélrákkal szembeni védőhatását igazolta (97).

A J-Brand prospektív, valós adatokon alapuló vizsgálatában az alogliptin alkalmazása magasabb daganatos kockázattal járt együtt, amikor azonban többváltozós Cox-regressziós elemzést végeztek, az életkort és a dohányzást hozták összefüggésbe a rák kialakulásával (98). Egy nagy, 72 vizsgálat eredményeit elemző meta-analízis nem talált megnövekedett daganatos kockázatot a DPP-4i-t használók esetében [relatív kockázat (RR): 1,01 (95% CI 0,91-1,12)] (99). Nem volt különbség a DPP-4i-t használók és a DPP-4i-t nem szedők között a fő daganattípusok (GI, légzőszervi, húgyúti stb.) tekintetében sem. Az egyes daganattípusok esetében a kockázat csak a végbélrák esetében tért el szignifikánsan, 0,41-es értékű relatív kockázattal (95% CI 0,18-0,95), amely tehát inkább a DPP-4i védőhatását látszott alátámasztani (99).

Egy másik meta-analízis szerint, amely 157 vizsgálatot foglalt magában, nem találtak emelkedett daganatos kockázatot a DPP-4i-t használók esetében, sőt, placebóval összehasonlítva az általános rákkockázat [OR: 0,90 (95% CI 0,82-0,99)] és a vastagbélrák kockázata [OR: 0,70 (95% CI 0,52-0,94)] szignifikánsan alacsonyabb volt (100).

Egy előrehaladott tüdő- és vastagbélrák vizsgálatokat elemző meta-analízisben pedig a progressziómentes túlélés jobb volt a DPP-4i-t használóknál, mint a kontroll csoportoknál (101).

Az SGLT2i daganatokra gyakorolt hatását *in vitro* és *ex vivo* körülmények között egyaránt vizsgálták. Az SGLT1 és az SGLT2 egyaránt segíthetik a daganatos sejteket azáltal, hogy többletenergiát nyújtanak számukra, így gátlásuk a rák növekedését akadályozhatja (102).

Míg a DPP-4i súlysemlegesnek tekinthető, az SGLT2i általában klinikailag jelentős súlycsökkenéshez is vezet, ami hozzájárulhat az SGLT2i daganatellenes tulajdonságaihoz (102, 103). Az elhízás többféle daganattípus, köztük az emlő- és vastagbélrák kockázatát növeli, továbbá felgyorsítja a tumorprogressziót (104).

Az SGLT2-expresszió jelentősége a daganatokban még nincs teljesen felderítve, de *in vitro* kísérletek arra utalnak, hogy egyes daganatokon megjelennek ezek a traszport fehérjék, feltehetően a daganat glükózigényének kielégítése céljából (103). Az SGLT2 és az SGLT1 fehérjék jelen vannak az agy-, a prosztata és a hasnyálmirigy daganatokban, továbbá az SGLT1 a petefészek és a fej-nyaki daganatokban is, míg az SGLT2 pedig a tüdőrákban is jelen van. A fenti eredményeket nem csak mRNS- vagy fehérjeszinten igazolták, hanem metil-4-deoxi-4-[18F]fluor-D-glükopiranozid (Me4FDG) PET-CT-vizsgálattal szintén kimutatták (103).

A legújabb tanulmányok eredményei szerint az SGLT2-gátlók magas koncentrációban apoptózist indukálnak, valamint *in vitro* gátoljak az emlőrák, a vesesejtes karcinóma, és a hepatocelluláris karcinóma sejtjeinek proliferációját (105, 106). Az SGLT2-gátlókat ezért *in*

vivo kísérletekben potenciális daganatellenes terápiaként is vizsgálták. Tekintettel arra, hogy *in vivo* a hiperinzulinaemia önmagában elősegíti mind az emlő-, mind a vastagbélrák progresszióját, ezért az SGLT2-gátlók, mint az elhízáshoz társuló tumorok növekedésének lassítására szolgáló klinikailag optimálisan elérhető eszközök, glükóz- és inzulincsökkentő hatásuk miatt akár daganetellenes szerekként is szóba jöhetnek későbbi vizsgálatokban (103, 104).

Az SGLT2i daganatellenes hatását látszanak alátámasztani egyes tanulmányok. Bár a 2019-es randomizált kontrollált vizsgálatokat összehasonlító meta-analízis szerint nem volt különbség a daganatok előfordulása tekintetében az SGLT2i-t szedő és a komparátor csoportok között [OR: 0,98 (95% CI 0,77-1,24)] (107), a saját, SGLT2i hatásra vonatkozó megfigyelésünkhöz hasonlóan, a DAPA-CKD vizsgálat poszt-hoc elemzése azt mutatta, hogy a dapagliflozin terápiában részesült betegek körében a daganatos halálozás 58%-kal alacsonyabb volt [HR: 0,42 (95% CI 0,19-0,97)] (108).
Tekintettel arra, hogy ezt az alacsonyabb daganatos halálozást nem egy másik antidiabetikus szerrel történő összehasonlításkor figyelték meg, hanem placebóval és a standard kezeléssel összehasonlítva, arra utal, hogy a daganatellenes hatás az SGLT2i csoportba tartozó dapagliflozin egyik sajátos jellemzője lehet.

A húgyúti daganatok megnövekedett kockázatától való félelem tényleges problémát jelentett az SGLT2i gyógyszerek forgalomba hozatalának kezdetekor. Attól tartottak, hogy a magas glükóztartalmú vizelet több óráig a hólyagban tartózkodhat, és így *in loco* karcinogenezist okozhat. Ráadásul amikor a dapagliflozint új gyógyszerként kérelmezték az amerikai Élelmiszerbiztonsági és Gyógyszerészeti Hivatalánál (FDA), a benyújtott dokumentumok

szerint a hólyagrákos esetek száma számszerűen magasabb volt a dapagliflozin kezelés esetében (9/5478 vs. 1/3156) (109).

Egy későbbi meta-analízis viszont már azt mutatta, hogy az SGLT2i nem növelte a hólyagrák vagy a veserák kockázatát (110). A CANVAS vizsgálatban nem találtak különbséget a canagliflozinnal és a placebóval kezelt esetek között; azonban az EMPA-REG OUTCOMES vizsgálatban a betegek nagyobb hányadánál alakult ki hólyagrák (9 vs. 0), bár az összesített előfordulási arány (9/7028) meglehetősen alacsony volt (109, 111).

A mi vizsgálatunkban a húgyúti rosszindulatú daganatos esetek száma nem volt magasabb a SGLT2i karon, sőt a kockázat meglepő módon szignifikánsan alacsonyabb, mint a DPP-4i kohorszban. Hangsúlyozandó, hogy ez az eredmény a húgyúti rákos megbetegedések kombinált végpontjára - beleértve a hólyag- és vesekarcinómát - teljesült.

A glükózfelvétel gátlása a húgyutakat bélelő sejtekben feltehetően védelmet nyújt a magas glükóz-szint által vezérelt karcinogenezissel szemben is. A való élet adataink és a randomizált kontrollált vizsgálatok eredményei között észlelt eltérés hátterében a „detection bias” és a „time-leg bias” állhat, mely a randomizált kontrollált vizsgálatokban problémát jelenthet.

Esetünkben a torzítás különböző típusait ki tudtuk küszöbölni a megfelelő kutatási terv kidolgozásával, a valós adatok gyűjtésével, egyéb statisztikai módszerek alkalmazásával és azon betegek kizárásával, akiknél az indexdátumot megelőző egy éven belül történt valamilyen esemény.

Vizsgálatunk valószínűleg legmeglepőbb eredménye, hogy az SGLT2i-karon szignifikánsan alacsonyabb volt a hematológiai rosszindulatú daganatok kockázata, mint a DPP-4i-karon [HR: 0,50 (95% CI 0,28-0,88)]. Azt még széles körben nem vizsgálták, hogy az SGLT2 a limfoid

vagy a myeloid sejtekben expresszálódik-e. Egy tanulmány kvantitatív polimeráz láncreakció (PCR; TaqMan) alkalmazásával kimutatta, hogy a nátrium-mio-inozitol ko-transzporter (SMIT) és az SGLT5, valamint kisebb mértékben az SGLT2 is expresszálódik a mandulába, mely a nyirokrendszer része (112).

A Humán Fehérje Atlasz (The Human Protein Atlas) adatai szerint bár mRNS expresszió jelen van, de fehérjeexpressziót nem sikerült kimutatni a perifériás vér mononukleáris sejtjeiben, pontosabban a T-limfociták és az NK-sejtek esetében. A szív immunsejtjei, a vese T-sejtei és makrofágjai, a máj T- és B-sejtjei, a tüdő makrofágjai, a bőr makrofágjai és T-sejtjei és a vér regulációs T-sejtjei, a memória CD4 és CD8 T-sejtjei és az NK sejtei gyenge SGLT2 RNS-pozitivitást mutatnak áramlási citometriás vizsgálat alapján (113). Másrészt viszont úgy tűnik, hogy az SGLT1 nem expresszálódik a vérsejtekben (112, 113). Az irodalomban még nem áll rendelkezésre adat az SGLT2 expressziójáról a humán hematológiai malignitásokban.

A DPP4-i egy meta-analízis szerint nem fokozta a hematológiai daganatok [RR: 1,05 (95% CI 0,65-1,68)], a leukémia [RR: 0,93 (95% CI 0,45- 1,93)], a limfóma [RR: 1,29 (95% CI 0,67-2,49)] vagy a Hodgkin-kór [RR: 0,20 (95% CI 0,01-4,13)] kockázatát (99). A DPP-4i-k közül a vildagliptin és a szaxagliptinre vonatkozóan állnak rendelkezésre adatok, melyek szerint a myeloma-sejtek proliferációját gátolják, valószínűleg a DPP-8 modulációján keresztül, azonban más DPP4-i-ről, mint például a szitagliptinről, alogliptinről és a linagliptinről nem írtak még le ilyen hatást (114). Mindegyik DPP-4i elérhető volt Magyarországon az elemzésünk idején. Az SGLT2i- és a DPP-4i-karok hematológiai betegség kockázatában mutatkozó különbségek magyarázatára további vizsgálatok elvégzésére van szükség.

A vizsgálatunkból származó másik érdekes megfigyelés a Kaplan-Meier-féle túlélési görbék alakjára vonatkozik. Hangsúlyozandó, hogy az eredmények csak a húgyúti betegségek és a

hematológiai rosszindulatú daganatokra vonatkozóan szignifikánsak. Ezektől eltekintve, ha csak a görbék szétválásának formáját vesszük figyelembe, megfigyelhető, hogy a 2A-C ábrákon a görbék késői szétválást mutatnak, a 18-30. hónapok közötti időszakban; a 2D-F ábrák tekintetében a görbék átfedik egymást, a 2G-I. ábrák esetében pedig egy relatív korai szétválás figyelhető meg körülbelül a 6. hónaptól. A túlélési elemzés során a görbék egymáshoz való viszonya (átfedő, kereszteződő, eltérő, majd konvergáló görbék, vagy egyértelműen szétváló görbék) fontos lehet (115). Keveset tudunk azonban a korán elváló és a későn elváló görbék közötti különbség jelentőségéről. Az onkológiában a késői szétválású túlélési görbéket immunterápia esetén figyelték meg, mely feltehetően ezek jótékony hatását mutatják a lassan progrediáló betegeknél (116).

Többféle lehetséges magyarázata is lehet a görbék szétválási különbségének: egyrészt elképzelhető, hogy a korán szétváló görbéjű rákos betegek daganat sejtjei gyorsabban proliferálnak és progrediálnak, míg a későn szétváló görbéjű daganatok sejtjei lassabban osztódnak, ezért a kezelés kedvező hatása csak később jelentkezik, másrészt elképzelhető, hogy az eltérő daganattípusok között különbség vannak a gyógyszeres kezelésre (ebben az esetben SGLT2i vs. DPP-4i) adott reakciót illetően, továbbá előfordulhat, hogy a vizsgált antidiabetikumok a különböző daganatos sejttípusok különböző patológiai rendellenességeit képesek befolyásolni.

Az inzulin-rezisztencia és a hiperinsulinémia együtt a MAP-kináz jelátviteli útvonalának túlstimulációján keresztül az inzulin mitogén hatásához vezet. Ezek az események fokozzák más növekedési faktorok mitogén hatását is, ezáltal elősegítve a daganatos folyamatok és az érelmeszesedés progresszióját (117). Tekintettel arra, hogy a rákos megbetegedések kialakulása többnyire multifaktoriális, azaz mutagén és mitogén változásokkal jár (118), a görbék korai

szétválása összefüggésben állhat a mitogén hatással, míg a későn szétváló görbék pedig a mutagenezis hatásának következményeként alakulhatnak ki.

A SGLT2i daganatra gyakorolt kedvező hatásának hátterében részben az anyagcserét befolyásoló hatásuk állhat. Korábbi vizsgálatok szerint az időszakos koplalás vagy éhezés pozitív hatással lehet a daganat kialakulásának kockázatára (58). Továbbá az immunrendszer daganatellenes hatását is befolyásolhatja a glükóz-anyagcserét célzó terápia azáltal, hogy megváltoztatja a daganatot infiltráló CD8+ T-limfociták és a fehérvérsejtek más alcsoportjainak mennyiségét és aktivitását (119). A tumorsejtek reaktív oxigéngyököket (ROS) termelhetnek, melyek aktiválják a hipoxia-indukálható 1-alfa faktort (HIF-1a), a nukleáris kappa-B faktort (NFkB) és következésképpen fokozhatják a laktát termelést a környező fibroblasztokban, ami végül a rákos sejtek gyorsabb növekedéséhez vezet (120).

Az SGLT2i csökkenti a HIF-1a aktivitását a vesében (121, 122). A vesére vonatkozó tanulmányok arra utalnak, hogy a hiperglikémia abnormális anyagcseréhez vezethet, amely magas hexokináz és piruvát-kináz M2 aktivitást, alacsony Sirtuin-3 szinteket és a Warburg-effektushoz hasonló aberráns glikolízist eredményezhet a daganatos sejtekben, továbbá aktiválja a STAT3 és HIF1a jelátviteli útvonalakat is. Az empagliflozin normalizálja a fenti jelátviteli anomáliákat (123). Ezen megfigyelések alapján feltételezhető, hogy az SGLT2i képes gátolni a HIF-1a-t és ezáltal megváltoztatni a rákos sejtek vagy a stromális fibroblasztok anyagcseréjét. Továbbá valószínűsíthető, hogy ezáltal a daganatsejtek lassabban tudnak osztódni, a mitogenezis ráta csökken, ami pedig hozzájárulhat a vizsgálatunkban tapasztalt korai szétválású daganatos túlélési görbékhez. Szerepet játszhat az is, hogy az SGLT2i-k csökkentik az inzulin-rezisztenciát és nem okoznak hiperinzulinémiát.

Összefoglalva: országos vizsgálatunkban az SGLT2i-vel és DPP-4i-vel kezelt 2-es típusú cukorbetegeket hasonlítottuk össze és azt találtuk, hogy az SGLT2i-vel kezelt páciensek alacsonyabb daganatos incidenciája hátterében a szignifikánsan alacsonyabb húgyúti- és hematológiai daganatos kockázat áll. A többi daganattípus esetében is – néhány kivételtől eltekintve - az SGLT2i karon volt alacsonyabb daganatos előfordulás, de ezek az eredmények statisztikailag nem voltak szignifikánsak. Szintén érdekes megfigyelés a korai és a késői szétválású túlélési görbék megjelenése az egyes daganattípusok esetében.

Vizsgálatunknak voltak korlátai. Annak ellenére, hogy országos vizsgálatot végeztünk, a szelektált betegpopuláció és időintervallum limitált volta miatt a vizsgálatba bevonható esetek száma korlátozott volt. Az elemszámot tovább kényszerültünk csökkenteni a propensity score (PS) matching módszertana miatt. Így a daganatos események száma alacsony volt, és néhány daganattípus esetén ez lehetett az oka a széles konfidencia intervallumoknak és a nem szignifikáns eredményeknek. Egyes klinikai paraméterek korlátozottan voltak vizsgálhatók a NEAK adatbázisban rendelkezésre álló adatok jellege miatt, ezért például a HbA_{1c} szintet és a dohányzást nem tudtuk figyelembe venni. Továbbá, mivel a testsúlyra és a testtömegindexre (BMI) vonatkozó adatok szintén nem álltak rendelkezésre az adatbázisban, ezért nem lehetett megállapítani, hogy a testsúlycsökkenés vagy az elhízásban mutatkozó különbség mennyiben járult hozzá a két hatóanyagcsoport között megfigyelt különbségekhez. Mindezek zavaró tényezők lehettek az elemzésünkben.

9. Téziseim

I. „A morbiditás és mortalitás kockázatainak vizsgálata a 1-es és 2-es típusú diabéteszes fiatal felnőtt betegpopulációkban" kutatásra vonatkozóan (Zoltán Kiss, **György Rokszin*,** Zsolt Abonyi-Tóth, György Jermendy, Péter Kempler, László Barkai, István Wittmann: Young adult patients with type 1 diabetes have a higher risk of mortality than those of similar age with type 2 diabetes: A nationwide analysis in Hungary. Diabetes/Metabolism Research and Reviews (2019))***:***

*Megosztott elsőszerzőség

IF: 3,314

1. Az 1-es típusú diabéteszes betegek bármely okból bekövetkező halálozási kockázata (all-cause mortality) szignifikánsan magasabb volt, mint a 2-es típusú diabéteszesekénél. Az 1-es típusú diabéteszes betegek 10-éves túlélése alacsonyabb volt a 2-es típusú diabéteszes betegekénél, mely a 167 hónapos utánkövetés végén 1,65%-os különbséget jelentett.

2. Nem találtunk szignifikáns különbséget az AMI és a stroke kockázatának tekintetében a két betegpopuláció között.

3. Az 1-es típusú diabéteszes betegeknél a daganat kialakulásának kockázata szignifikánsan magasabb volt, mint a 2-es típusú diabéteszes betegpopulációban.

4. A diabéteszes ketoacidózis, a hipoglikémia és a dialízis igény kockázata szignifikánsan magasabb volt az 1-es típusú diabétesszel rendelkezők körében, mint a 2-es típusú diabéteszes betegeknél.

II. „A daganatok kialakulásának kockázata SGLT2i, valamint DPP-4i kezelésben részesült betegpopulációkban" vizsgálatra vonatkozóan (**György Rokszin,** Zoltán Kiss, Gábor Sütő, Péter Kempler, György Jermendy, Ibolya Fábián, Zoltán Szekanecz, Gyula Poór, István Wittmann, Gergő Attila Molnár: Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors May Change the Development of Urinary Tract and Hematological Malignancies as Compared With Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors: Data of the Post-Hoc Analysis of a Nationwide Study. Frontiers in Oncology (2021)):

IF: 5,738

1. Nem volt szignifikáns kockázatbeli különbség a tüdő, gége-, alsó gasztrointesztinális, rektális, hasnyálmirigy, emlő, prosztata, női nemi szervi, egyéb, valamint a nem-melanoma bőr tumorok esetén a két különböző antidiabetikum kezelésben részesült betegpopulációk között.

2. Szignifikánsan alacsonyabb volt a húgyúti és hematológiai daganatok kialakulásának kockázata az SGLT2i-vel kezeltek között.

3. Az SGLT2i kezelés egyik daganat kialakulásának a kockázatát sem emelte szignifikánsan a DPP-4i kezelésben részesültekhez képest.

4. A tüdő, gége, alsó gasztrointesztinális és emlő tumorok esetében az abszolút daganatos rizikó különbséget bemutató görbék esetén késői rizikó csökkenést tapasztaltunk, míg a prosztata, a hematológiai, valamint a húgyúti tumorok esetén az abszolút daganatos rizikó különbséget bemutató görbék esetén a szétválás korán, már a 2-12. hónap között bekövetkezett.

10. Konklúziók

Kutatásunk során retrospektív, országos szintű elemzéseket végeztünk különböző – 1-es és 2-es típusú - hazai cukorbeteg populációkon. A kutatásunk erősségei közé tartozik a közel-teljes hazai lakosságra vonatkozó adatok elérhetősége a vizsgálatok során, a valós adatokból (RWE) végzett elemzések, melyek kiküszöbölik a randomizált kontrollált vizsgálatok egyes hátrányait, valamint egy újszerű módszer, a propensity score (PS) matching alkalmazása a 2. elemzésünk során, melynek lényege az összehasonlítandó betegcsoportok egyszerre több paraméter tekintetében történő illesztése, mely ezáltal a vizsgálati eredményeink validitását jelentősen növelte.

Először a fiatalkorú, 40 év alatti 1-es és 2-es típusú diabéteszes felnőtt betegpopulációk halálozási és megbetegedési kockázatainak különbségeit vizsgáltuk. Kutatásunk során megállapítottuk, hogy az 1-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegek bármely-okból bekövetkező halálozása szignifikánsan magasabb a 2-es típusú diabéteszesekénél, míg a szív- és érrendszeri betegségek kialakulása tekintetében nem volt szignifikáns kockázatbeli különbség, azonban a diabéteszes ketoacidózis, a hipoglikémia, a dialízis igény és a daganatos megbetegedés kialakulására jelentősen emelkedett kockázata volt az 1-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegeknek.

Eredményeink arra utalnak, hogy az 1-es típusú cukorbetegekben megfigyelt gyakoribb diabéteszes ketoacidózis és hipoglikémia előfordulás, valamint a dialízis-igény és a daganat kialakulásának magasabb kockázatai okozhatják a magasabb halálozási kockázatot ebben a betegcsoportban.

Az SGLT2i és a DPP-4i antidiabetikus kezelések hatását vizsgáló elemzésünk eredményei azt mutatták, hogy az SGLT2i kezelésben részesülő 2-es típusú diabéteszes betegpopulációnál lényegesen alacsonyabb volt a daganatos megbetegedési kockázat. Ez utóbbi megfigyelés hátterében a húgyúti és a hematológiai malignitások szignifikánsan alacsonyabb kockázata állhatott. Továbbá megfigyeltük a daganatmentes túlélési görbék korai, valamint késői szétválását a különböző daganattípusok esetében, ennek okának felderítésére további vizsgálatok szükségesek.

Kutatási munkánk relevanciája, hogy egy a magyar lakosság jelentős hányadát érintő és egészségüket erősen meghatározó betegséggel rendelkező páciensek, a cukorbetegek morbiditási és mortalitási kockázatait vizsgálta.

A 2-es típusú cukorbetegek daganatos megbetegedésének jelentősége emelkedik, feltehetően a hosszabban megélt betegség időtartam miatt, és egyes tanulmányok szerint a kardiovaszkuláris-okból bekövetkező halálozást meg is előzik. Ez a trend pedig a cukorbetegség és az antidiabetikus szerek daganatra kifejtett hatásának vizsgálatait helyezik a tudományos vizsgálatok figyelmének a középpontjába.

Ahogy egyre fiatalabb betegpopulációkat érint a 2-es típusú cukorbetegség, az antidiabetikus terápiák hosszútávú hatásainak feltérképezése egyre nagyobb jelentőségűvé válik. Az SGLT2i-ket övező kezdeti félelem, mely szerint glükozuriás hatásuk a húgyúti daganatok gyakoribb előfordulásával járhat, mára eloszlani látszik, ahogy egyre több bizonyíték áll rendelkezésre ennek megcáfolására. Amíg a kezdeti vizsgálatok elsősorban az SGLT2i és a DPP-4-i kardiovaszkuláris biztonságosságát értékelték és a daganat kialakulására kifejtett hatásuk csak később került előtérbe, mára már - felismerve az SGLT2 potenciális szerepét a daganatos folyamatokban – az SGLT2i-k potenciális tumorellenes hatásait vizsgálják *in vitro* és *in vivo* kísérletekben. Tekintettel az elhízásra és a 2-es típusú cukorbetegségre, melyek rizikótényezői

több daganattípusnak, a testsúlycsökkentő hatással bíró SGLT2i kiemelkedő jelentőségű szernek bizonyulhat a további vizsgálatokban.

Érzékelve a fent említett, cukorbetegség szövődményeire és az antidiabetikus kezelésre vonatkozó trendeket, tettünk fel és válaszoltunk meg releváns kutatási kérdéseket.

Az országos-szintű valós vizsgálati adatok (RWE) – amire a mi kutatásunk is irányult - jelentősége elsősorban abban van, hogy rámutatnak egyes betegségekre, ezek szövődményeire és a terápiát érintő fontos összefüggésekre, másodsorban alapot szolgáltatnak és ezáltal elősegítik a primer és szekunder prevencióban rejlő lehetőségek felkutatását és kijelölhetik a lehetséges gyógyszer- és egészségfejlesztési irányokat egyaránt.

Kutatásunk eredményei tehát egyrészt kiindulási alapot jelenthetnek további populációs szintű elemzéseknek a diabéteszes, illetve daganatos betegek körében, másrészt irányt mutathatnak a cukorbetegek ellátásának javítását célzó intézkedésekhez.

11. Referenciák

1. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9. Diabetes Res Clin Pract. 2019;157:107843.
2. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. Diabetes Res Clin Pract. 2021:109119.
3. Yang JJ, Yu D, Wen W, Saito E, Rahman S, Shu XO, et al. Association of Diabetes With All-Cause and Cause-Specific Mortality in Asia: A Pooled Analysis of More Than 1 Million Participants. JAMA Netw Open. 2019;2(4):e192696.
4. Bragg F, Holmes MV, Iona A, Guo Y, Du H, Chen Y, et al. Association Between Diabetes and Cause-Specific Mortality in Rural and Urban Areas of China. Jama. 2017;317(3):280-9.
5. Policardo L, Seghieri G, Anichini R, De Bellis A, Franconi F, Francesconi P, et al. Effect of diabetes on hospitalization for ischemic stroke and related in-hospital mortality: a study in Tuscany, Italy, over years 2004-2011. Diabetes Metab Res Rev. 2015;31(3):280-6.
6. Patterson CC, Harjutsalo V, Rosenbauer J, Neu A, Cinek O, Skrivarhaug T, et al. Trends and cyclical variation in the incidence of childhood type 1 diabetes in 26 European centres in the 25 year period 1989-2013: a multicentre prospective registration study. Diabetologia. 2019;62(3):408-17.
7. Wang L, Gao P, Zhang M, Huang Z, Zhang D, Deng Q, et al. Prevalence and Ethnic Pattern of Diabetes and Prediabetes in China in 2013. Jama. 2017;317(24):2515-23.
8. Dwyer-Lindgren L, Mackenbach JP, van Lenthe FJ, Flaxman AD, Mokdad AH. Diagnosed and Undiagnosed Diabetes Prevalence by County in the U.S., 1999-2012. Diabetes Care. 2016;39(9):1556-62.
9. Lin X, Xu Y, Pan X, Xu J, Ding Y, Sun X, et al. Global, regional, and national burden and trend of diabetes in 195 countries and territories: an analysis from 1990 to 2025. Sci Rep. 2020;10(1):14790.
10. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G, Group ES. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. Lancet. 2009;373(9680):2027-33.
11. Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. Lancet. 2017;389(10085):2239-51.
12. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424.
13. Pearson-Stuttard J, Bennett J, Cheng YJ, Vamos EP, Cross AJ, Ezzati M, et al. Trends in predominant causes of death in individuals with and without diabetes in England from 2001 to 2018: an epidemiological analysis of linked primary care records. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021;9(3):165-73.
14. Államtitkárság EEMEF, EGÉSZSÉGÜGYI SZAKMAI KOLLÉGIUM. A diabetes mellitus kórismézéséről, a cukorbetegek antihyperglykaemiás kezeléséről és gondozásáról felnőttkorban: Emberi Erőforrások Minisztériuma
Egészségügyért Felelős Államtitkárság; 2020. július 16. [Available from: https://kollegium.aeek.hu/Iranyelvek/Index.

15. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2011;34 Suppl 1(Suppl 1):S62-9.
16. Maahs DM, West NA, Lawrence JM, Mayer-Davis EJ. Epidemiology of type 1 diabetes. Endocrinol Metab Clin North Am. 2010;39(3):481-97.
17. Eisenbarth GS. Type I diabetes mellitus. A chronic autoimmune disease. N Engl J Med. 1986;314(21):1360-8.
18. Dabelea D, Rewers A, Stafford JM, Standiford DA, Lawrence JM, Saydah S, et al. Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the SEARCH for diabetes in youth study. Pediatrics. 2014;133(4):e938-45.
19. DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. Lancet. 2018;391(10138):2449-62.
20. Cameron FJ, Wherrett DK. Care of diabetes in children and adolescents: controversies, changes, and consensus. Lancet. 2015;385(9982):2096-106.
21. Feltbower RG, Bodansky HJ, Patterson CC, Parslow RC, Stephenson CR, Reynolds C, et al. Acute complications and drug misuse are important causes of death for children and young adults with type 1 diabetes: results from the Yorkshire Register of diabetes in children and young adults. Diabetes Care. 2008;31(5):922-6.
22. Patterson CC, Dahlquist G, Harjutsalo V, Joner G, Feltbower RG, Svensson J, et al. Early mortality in EURODIAB population-based cohorts of type 1 diabetes diagnosed in childhood since 1989. Diabetologia. 2007;50(12):2439-42.
23. Huo L, Shaw JE, Wong E, Harding JL, Peeters A, Magliano DJ. Burden of diabetes in Australia: life expectancy and disability-free life expectancy in adults with diabetes. Diabetologia. 2016;59(7):1437-45.
24. Livingstone SJ, Levin D, Looker HC, Lindsay RS, Wild SH, Joss N, et al. Estimated life expectancy in a Scottish cohort with type 1 diabetes, 2008-2010. Jama. 2015;313(1):37-44.
25. Silvia P, Simona Z, Ernesto M, Raffaella B. "H" for Heterogeneity in the Algorithm for Type 2 Diabetes Management. Curr Diab Rep. 2020;20(5):14.
26. Viigimaa M, Sachinidis A, Toumpourleka M, Koutsampasopoulos K, Alliksoo S, Titma T. Macrovascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. Curr Vasc Pharmacol. 2020;18(2):110-6.
27. Brownrigg JR, Hughes CO, Burleigh D, Karthikesalingam A, Patterson BO, Holt PJ, et al. Microvascular disease and risk of cardiovascular events among individuals with type 2 diabetes: a population-level cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016;4(7):588-97.
28. Gagnum V, Stene LC, Sandvik L, Fagerland MW, Njølstad PR, Joner G, et al. All-cause mortality in a nationwide cohort of childhood-onset diabetes in Norway 1973-2013. Diabetologia. 2015;58(8):1779-86.
29. Lind M, Svensson AM, Kosiborod M, Gudbjörnsdottir S, Pivodic A, Wedel H, et al. Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. N Engl J Med. 2014;371(21):1972-82.
30. Jørgensen ME, Almdal TP, Carstensen B. Time trends in mortality rates in type 1 diabetes from 2002 to 2011. Diabetologia. 2013;56(11):2401-4.
31. Lung TW, Hayes AJ, Herman WH, Si L, Palmer AJ, Clarke PM. A meta-analysis of the relative risk of mortality for type 1 diabetes patients compared to the general population: exploring temporal changes in relative mortality. PLoS One. 2014;9(11):e113635.
32. Rawshani A, Gudbjörnsdottir S. Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 377. United States2017. p. 300-1.
33. Podar T, Solntsev A, Reunanen A, Urbonaite B, Zalinkevicius R, Karvonen M, et al. Mortality in patients with childhood-onset type 1 diabetes in Finland, Estonia, and Lithuania: follow-up of nationwide cohorts. Diabetes Care. 2000;23(3):290-4.

34. Hillier TA, Pedula KL. Complications in young adults with early-onset type 2 diabetes: losing the relative protection of youth. Diabetes Care. 2003;26(11):2999-3005.
35. Dart AB, Sellers EA, Martens PJ, Rigatto C, Brownell MD, Dean HJ. High burden of kidney disease in youth-onset type 2 diabetes. Diabetes Care. 2012;35(6):1265-71 doi: 10 2337/dc11-12 Epub 012 Mar 19.
36. Al-Saeed AH, Constantino MI, Molyneaux L, D'Souza M, Limacher-Gisler F, Luo C, et al. An Inverse Relationship Between Age of Type 2 Diabetes Onset and Complication Risk and Mortality: The Impact of Youth-Onset Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2016;39(5):823-9.
37. Eppens MC, Craig ME, Cusumano J, Hing S, Chan AK, Howard NJ, et al. Prevalence of diabetes complications in adolescents with type 2 compared with type 1 diabetes. Diabetes Care. 2006;29(6):1300-6.
38. López-Cuenca A, Gómez-Molina M, Flores-Blanco PJ, Sánchez-Martínez M, García-Narbon A, De Las Heras-Gómez I, et al. Comparison between type-2 and type-1 myocardial infarction: clinical features, treatment strategies and outcomes. J Geriatr Cardiol. 2016;13(1):15-22 doi: 10 11909/j issn 1671-5411 2016 01 014.
39. Constantino MI, Molyneaux L, Limacher-Gisler F, Al-Saeed A, Luo C, Wu T, et al. Long-term complications and mortality in young-onset diabetes: type 2 diabetes is more hazardous and lethal than type 1 diabetes. Diabetes Care. 2013;36(12):3863-9 doi: 10 2337/dc12-455 Epub 013 Jul 11.
40. Wibell L, Nyström L, Ostman J, Arnqvist H, Blohmé G, Lithner F, et al. Increased mortality in diabetes during the first 10 years of the disease. A population-based study (DISS) in Swedish adults 15-34 years old at diagnosis. J Intern Med. 2001;249(3):263-70.
41. Luk AO, Lau ES, So WY, Ma RC, Kong AP, Ozaki R, et al. Prospective study on the incidences of cardiovascular-renal complications in Chinese patients with young-onset type 1 and type 2 diabetes. Diabetes Care. 2014;37(1):149-57.
42. Yokoyama H, Okudaira M, Otani T, Sato A, Miura J, Takaike H, et al. Higher incidence of diabetic nephropathy in type 2 than in type 1 diabetes in early-onset diabetes in Japan. Kidney Int. 2000;58(1):302-11.
43. Barski L, Nevzorov R, Jotkowitz A, Rabaev E, Zektser M, Zeller L, et al. Comparison of diabetic ketoacidosis in patients with type-1 and type-2 diabetes mellitus. Am J Med Sci. 2013;345(4):326-30.
44. 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.
45. Kiss Z, Rokszin G, Abonyi-Tóth Z, Jermendy G, Kempler P, Aradi D, 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.
46. Raghavan S, Vassy JL, Ho YL, Song RJ, Gagnon DR, Cho K, et al. Diabetes Mellitus-Related All-Cause and Cardiovascular Mortality in a National Cohort of Adults. J Am Heart Assoc. 2019;8(4):e011295.
47. Xu G, You D, Wong L, Duan D, Kong F, Zhang X, et al. Risk of all-cause and CHD mortality in women versus men with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Eur J Endocrinol. 2019;180(4):243-55.
48. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2019;380(4):347-57.
49. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015;373(22):2117-28.

50. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. Diabetes Care. 2010;33(7):1674-85 doi: 10 2337/dc10-0666.
51. Shlomai G, Neel B, LeRoith D, Gallagher EJ. Type 2 Diabetes Mellitus and Cancer: The Role of Pharmacotherapy. J Clin Oncol. 2016;34(35):4261-9 doi: 10 1200/JCO 2016 67 4044 Epub 2016 Nov 7.
52. Cohen DH, LeRoith D. Obesity, type 2 diabetes, and cancer: the insulin and IGF connection. Endocr Relat Cancer. 2012;19(5):F27-45.
53. Gordon-Dseagu VL, Shelton N, Mindell JS. Epidemiological evidence of a relationship between type-1 diabetes mellitus and cancer: a review of the existing literature. Int J Cancer. 2013;132(3):501-8 doi: 10 1002/ijc 27703 Epub 2012 Jul 20.
54. Jermendy G, Kempler P, Abonyi-Tóth Z, Rokszin G, Wittmann I. [Changes in features of diabetes care in Hungary in the period of years 2001-2014. Aims and methods of the database analysis of the National Health Insurance Fund]. Orv Hetil. 2016;157(32):1259-65 doi: 10 556/650 2016 30519.
55. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes Care. 2021;44(Suppl 1):S125-s50.
56. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, et al. Correction to: 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of diabetes (EASD). Diabetologia. 63. Germany2020. p. 1667.
57. Liu YC, Nguyen PA, Humayun A, Chien SC, Yang HC, Asdary RN, et al. Does long-term use of antidiabetic drugs changes cancer risk? Medicine (Baltimore). 2019;98(40):e17461 doi: 10 1097/MD 0000000000017461.
58. Deligiorgi MV, Liapi C, Trafalis DT. How Far Are We from Prescribing Fasting as Anticancer Medicine? Int J Mol Sci. 2020;21(23).
59. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2018;41(12):2669-701.
60. Simes BC, MacGregor GG. Sodium-Glucose Cotransporter-2 (SGLT2) Inhibitors: A Clinician's Guide. Diabetes Metab Syndr Obes. 2019;12:2125-36.
61. Hothorn T, Bretz F, Westfall P. Simultaneous inference in general parametric models. Biom J. 2008;50(3):346-63.
62. Sütő G, Molnár GA, Rokszin G, Fábián I, Kiss Z, Szekanecz Z, et al. Risk of morbidity and mortality in patients with type 2 diabetes treated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor and/or dipeptidyl peptidase-4 inhibitor: a nationwide study. BMJ Open Diabetes Res Care. 2021;9(1).
63. Jermendy G, Nádas 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(2):151-6.
64. IDF. IDF Diabetes Atlas 2022 [Available from: https://diabetesatlas.org/data/en/country/91/hu.html.
65. Wong J, Constantino M, Yue DK. Morbidity and mortality in young-onset type 2 diabetes in comparison to type 1 diabetes: where are we now? Curr Diab Rep. 2015;15(1):566.
66. Scibilia J, Finegold D, Dorman J, Becker D, Drash A. Why do children with diabetes die? Acta Endocrinol Suppl (Copenh). 1986;279:326-33.
67. Edge JA, Ford-Adams ME, Dunger DB. Causes of death in children with insulin dependent diabetes 1990-96. Arch Dis Child. 1999;81(4):318-23.

68. Karges B, Rosenbauer J, Holterhus PM, Beyer P, Seithe H, Vogel C, et al. Hospital admission for diabetic ketoacidosis or severe hypoglycemia in 31,330 young patients with type 1 diabetes. Eur J Endocrinol. 2015;173(3):341-50.
69. Karges B, Schwandt A, Heidtmann B, Kordonouri O, Binder E, Schierloh U, et al. Association of Insulin Pump Therapy vs Insulin Injection Therapy With Severe Hypoglycemia, Ketoacidosis, and Glycemic Control Among Children, Adolescents, and Young Adults With Type 1 Diabetes. Jama. 2017;318(14):1358-66.
70. Rawshani A, Sattar N, Franzén S, Hattersley AT, Svensson AM, Eliasson B, et al. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study. Lancet. 2018;392(10146):477-86.
71. Carstensen B, Rønn PF, Jørgensen ME. Prevalence, incidence and mortality of type 1 and type 2 diabetes in Denmark 1996-2016. BMJ Open Diabetes Res Care. 2020;8(1).
72. Holman N, Wild SH, Gregg EW, Valabhji J, Sattar N, Khunti K. Comparison of mortality in people with type 1 and type 2 diabetes by age of diagnosis: an incident population-based study in England and Wales. Lancet Diabetes Endocrinol. 2022;10(2):95-7.
73. Ling J, Koye D, Buizen L, Khunti K, Montvida O, Paul SK. Temporal trends in co-morbidities and cardiometabolic risk factors at the time of type 2 diabetes diagnosis in the UK. Diabetes Obes Metab. 2021;23(5):1150-61.
74. Bjornstad P, Drews KL, Caprio S, Gubitosi-Klug R, Nathan DM, Tesfaldet B, et al. Long-Term Complications in Youth-Onset Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2021;385(5):416-26.
75. Draznin B. Mechanism of the mitogenic influence of hyperinsulinemia. Diabetol Metab Syndr. 2011;3(1):10.
76. Sasaoka T, Rose DW, Jhun BH, Saltiel AR, Draznin B, Olefsky JM. Evidence for a functional role of Shc proteins in mitogenic signaling induced by insulin, insulin-like growth factor-1, and epidermal growth factor. J Biol Chem. 1994;269(18):13689-94.
77. Goalstone ML, Leitner JW, Wall K, Dolgonos L, Rother KI, Accili D, et al. Effect of insulin on farnesyltransferase. Specificity of insulin action and potentiation of nuclear effects of insulin-like growth factor-1, epidermal growth factor, and platelet-derived growth factor. J Biol Chem. 1998;273(37):23892-6.
78. Hua F, Yu JJ, Hu ZW. Diabetes and cancer, common threads and missing links. Cancer Lett. 2016;374(1):54-61.
79. Neal B, Perkovic V, Matthews DR. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 377. United States2017. p. 2099.
80. Suh S, Kim KW. Diabetes and Cancer: Cancer Should Be Screened in Routine Diabetes Assessment. Diabetes Metab J. 2019;43(6):733-43.
81. Barclay AW, Petocz P, McMillan-Price J, Flood VM, Prvan T, Mitchell P, et al. Glycemic index, glycemic load, and chronic disease risk--a meta-analysis of observational studies. Am J Clin Nutr. 2008;87(3):627-37.
82. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. Nat Rev Cancer. 2004;4(8):579-91.
83. Ricart W, Fernández-Real JM. No decrease in free IGF-I with increasing insulin in obesity-related insulin resistance. Obes Res. 2001;9(10):631-6.
84. Collins KK. The diabetes-cancer link. Diabetes Spectr. 2014;27(4):276-80.
85. Pearson-Stuttard J, Zhou B, Kontis V, Bentham J, Gunter MJ, Ezzati M. Worldwide burden of cancer attributable to diabetes and high body-mass index: a comparative risk assessment. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6(2):95-104.
86. Peila R, Rohan TE. Diabetes, Glycated Hemoglobin, and Risk of Cancer in the UK Biobank Study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2020;29(6):1107-19.

87. Ahrén B. Emerging dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of diabetes. Expert Opin Emerg Drugs. 2008;13(4):593-607.
88. Leroith D, Scheinman EJ, Bitton-Worms K. The Role of Insulin and Insulin-like Growth Factors in the Increased Risk of Cancer in Diabetes. Rambam Maimonides Med J. 2011;2(2):e0043.
89. Kawakita E, Koya D, Kanasaki K. CD26/DPP-4: Type 2 Diabetes Drug Target with Potential Influence on Cancer Biology. Cancers (Basel). 2021;13(9).
90. Kawakita E, Yang F, Kumagai A, Takagaki Y, Kitada M, Yoshitomi Y, et al. Metformin Mitigates DPP-4 Inhibitor-Induced Breast Cancer Metastasis via Suppression of mTOR Signaling. Mol Cancer Res. 2021;19(1):61-73.
91. Bishnoi R, Hong YR, Shah C, Ali A, Skelton WPt, Huo J, et al. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors as novel agents in improving survival in diabetic patients with colorectal cancer and lung cancer: A Surveillance Epidemiology and Endpoint Research Medicare study. Cancer Med. 2019;8(8):3918-27.
92. Shah C, Hong YR, Bishnoi R, Ali A, Skelton WPt, Dang LH, et al. Impact of DPP4 Inhibitors in Survival of Patients With Prostate, Pancreas, and Breast Cancer. Front Oncol. 2020;10:405.
93. Choi YJ, Kim DJ, Shin S. Incident cancer risk in dipeptidyl peptidase-4 inhibitor-treated patients with type 2 diabetes mellitus. Cancer Manag Res. 2019;11:7427-38.
94. Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, Elashoff R, Butler PC. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. Gastroenterology. 2011;141(1):150-6.
95. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015;373(3):232-42.
96. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2013;369(14):1317-26.
97. Leiter LA, Teoh H, Mosenzon O, Cahn A, Hirshberg B, Stahre CA, et al. Frequency of cancer events with saxagliptin in the SAVOR-TIMI 53 trial. Diabetes Obes Metab. 2016;18(2):186-90.
98. Ueki K, Tanizawa Y, Nakamura J, Yamada Y, Inagaki N, Watada H, et al. Long-term safety and efficacy of alogliptin, a DPP-4 inhibitor, in patients with type 2 diabetes: a 3-year prospective, controlled, observational study (J-BRAND Registry). BMJ Open Diabetes Res Care. 2021;9(1).
99. Zhao M, Chen J, Yuan Y, Zou Z, Lai X, Rahmani DM, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cancer risk in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. Sci Rep. 2017;7(1):8273.
100. Dicembrini I, Nreu B, Montereggi C, Mannucci E, Monami M. Risk of cancer in patients treated with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: an extensive meta-analysis of randomized controlled trials. Acta Diabetol. 2020;57(6):689-96.
101. Ali A, Fuentes A, Skelton WI, Wang Y, McGorray S, Shah C, et al. A multi-center retrospective analysis of the effect of DPP4 inhibitors on progression-free survival in advanced airway and colorectal cancers. Mol Clin Oncol. 2019;10(1):118-24.
102. Madunić IV, Madunić J, Breljak D, Karaica D, Sabolić I. Sodium-glucose cotransporters: new targets of cancer therapy? Arh Hig Rada Toksikol. 2018;69(4):278-85.
103. Wright EM. SGLT2 and cancer. Pflugers Arch. 2020;472(9):1407-14.
104. Nasiri AR, Rodrigues MR, Li Z, Leitner BP, Perry RJ. SGLT2 inhibition slows tumor growth in mice by reversing hyperinsulinemia. Cancer Metab. 2019;7:10.

105. Kuang H, Liao L, Chen H, Kang Q, Shu X, Wang Y. Therapeutic Effect of Sodium Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor Dapagliflozin on Renal Cell Carcinoma. Med Sci Monit. 2017;23:3737-45.
106. Kaji K, Nishimura N, Seki K, Sato S, Saikawa S, Nakanishi K, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitor canagliflozin attenuates liver cancer cell growth and angiogenic activity by inhibiting glucose uptake. Int J Cancer. 2018;142(8):1712-22.
107. Dicembrini I, Nreu B, Mannucci E, Monami M. Sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibitors and cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Obes Metab. 2019;21(8):1871-7.
108. Heerspink HJL, Sjöström CD, Jongs N, Chertow GM, Kosiborod M, Hou FF, et al. Effects of dapagliflozin on mortality in patients with chronic kidney disease: a pre-specified analysis from the DAPA-CKD randomized controlled trial. Eur Heart J. 2021;42(13):1216-27.
109. Ptaszynska A, Cohen SM, Messing EM, Reilly TP, Johnsson E, Johnsson K. Assessing Bladder Cancer Risk in Type 2 Diabetes Clinical Trials: the Dapagliflozin Drug Development Program as a 'Case Study'. Diabetes Ther. 2015;6(3):357-75.
110. Tang H, Dai Q, Shi W, Zhai S, Song Y, Han J. SGLT2 inhibitors and risk of cancer in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Diabetologia. 2017;60(10):1862-72.
111. Filippas-Ntekouan S, Filippatos TD, Elisaf MS. SGLT2 inhibitors: are they safe? Postgrad Med. 2018;130(1):72-82.
112. Chen J, Williams S, Ho S, Loraine H, Hagan D, Whaley JM, et al. Quantitative PCR tissue expression profiling of the human SGLT2 gene and related family members. Diabetes Ther. 2010;1(2):57-92.
113. Uhlén M, Fagerberg L, Hallström BM, Lindskog C, Oksvold P, Mardinoglu A, et al. Proteomics. Tissue-based map of the human proteome. Science. 2015;347(6220):1260419.
114. Sato T, Tatekoshi A, Takada K, Iyama S, Kamihara Y, Jawaid P, et al. DPP8 is a novel therapeutic target for multiple myeloma. Sci Rep. 2019;9(1):18094.
115. Dehbi HM, Royston P, Hackshaw A. Life expectancy difference and life expectancy ratio: two measures of treatment effects in randomised trials with non-proportional hazards. Bmj. 2017;357:j2250.
116. Thorén FB, Anderson H, Strannegård Ö. Late divergence of survival curves in cancer immunotherapy trials: interpretation and implications. Cancer Immunol Immunother. 2013;62(10):1547-51.
117. Muntoni S, Draznin B. Effects of chronic hyperinsulinemia in insulin-resistant patients. Curr Diab Rep. 2008;8(3):233-8.
118. Frank SA. Commentary: The nature of cancer research. Int J Epidemiol. 2016;45(3):638-45.
119. Okawa T, Nagai M, Hase K. Dietary Intervention Impacts Immune Cell Functions and Dynamics by Inducing Metabolic Rewiring. Front Immunol. 2020;11:623989.
120. Wilde L, Roche M, Domingo-Vidal M, Tanson K, Philp N, Curry J, et al. Metabolic coupling and the Reverse Warburg Effect in cancer: Implications for novel biomarker and anticancer agent development. Semin Oncol. 2017;44(3):198-203.
121. Packer M. Mechanisms Leading to Differential Hypoxia-Inducible Factor Signaling in the Diabetic Kidney: Modulation by SGLT2 Inhibitors and Hypoxia Mimetics. Am J Kidney Dis. 2021;77(2):280-6.
122. Bessho R, Takiyama Y, Takiyama T, Kitsunai H, Takeda Y, Sakagami H, et al. Hypoxia-inducible factor-1α is the therapeutic target of the SGLT2 inhibitor for diabetic nephropathy. Sci Rep. 2019;9(1):14754.

123. Li J, Liu H, Takagi S, Nitta K, Kitada M, Srivastava SP, et al. Renal protective effects of empagliflozin via inhibition of EMT and aberrant glycolysis in proximal tubules. JCI Insight. 2020;5(6).

12. Publikációk

12.1 A tézisekhez kapcsolódó publikációk

Zoltán Kiss, **György Rokszin***, Zsolt Abonyi-Tóth, György Jermendy, Péter Kempler, László Barkai, István Wittmann:

Young adult patients with type 1 diabetes have a higher risk of mortality than those of similar age with type 2 diabetes: A nationwide analysis in Hungary

Diabetes/Metabolism Research and Reviews (2019)

DOI: 10.1002/dmrr.3190

*Megosztott elsőszerzőség

IF: 3,314

György Rokszin, Zoltán Kiss, Gábor Sütő, Péter Kempler, György Jermendy, Ibolya Fábián, Zoltán Szekanecz, Gyula Poór, István Wittmann, Gergő Attila Molnár:

Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors May Change the Development of Urinary Tract and Hematological Malignancies as Compared With Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors: Data of the Post-Hoc Analysis of a Nationwide Study

Frontiers in Oncology (2021)

DOI: 0.3389/fonc.2021.725465

IF: 5,738

A tézisekhez kapcsolódó összesített impakt faktor: 9,052

Az összes publikáció összesített impakt faktora: 113,974

12.2 A tézisekhez nem kapcsolódó publikációk

Vokó, Zoltán; Kiss, Zoltán; Surján, György; Surján, Orsolya; Barcza, Zsófia; Wittmann, István; Molnár, Gergő A.; Nagy, Dávid; Müller, Veronika; Bogos, Krisztina et al.: Effectiveness and waning of protection with different SARS-CoV-2 primary and booster vaccines during the Delta pandemic wave in 2021 in Hungary (HUN-VE 3 study) FRONTIERS IN IMMUNOLOGY (2022)

Gábor Sütő, Gergő A Molnár, György Rokszin, Ibolya Fábián, Zoltan Kiss, Zoltán Szekanecz, Gyula Poór, György Jermendy, Peter Kempler, István Wittmann: Risk of morbidity and mortality in patients with type 2 diabetes treated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor and/or dipeptidyl peptidase-4 inhibitor: a nationwide study. BMJ OPEN DIABETES RESEARCH & CARE (2021)

Boér Katalin; Rubovszky Gábor; Rokszin György; Abonyi-Tóth Zsolt; Földesi Csenge; Dank Magdolna: Demographic Characteristics and Treatment Patterns Among Patients Receiving Palbociclib for HR+/HER2- Advanced Breast Cancer: A Nationwide Real-World Experience ONCOTARGETS AND THERAPY 14 pp. 3971-3981., 11 p. (2021)

Bogos Krisztina; Kiss, Zoltan*; Tamasi Lilla; Ostoros Gyula; Muller Veronika; Urban Laszlo; Bittner Nora; Sarosi Veronika; Vastag Aladar; Polanyi Zoltan et al: Improvement in Lung Cancer Survival: 6-Year Trends of Overall Survival at Hungarian Patients Diagnosed in 2011–2016 PATHOLOGY AND ONCOLOGY RESEARCH 27 Paper: 603937, 9 p. (2021)

Gálff Gabriella; Vastag Aladár; Bogos Krisztina; Kiss Zoltán; Ostoros Gyula; Müller Veronika; Urbán László; Bittner Nóra; Sárosi Veronika; Polányi Zoltán et al.: Significant Regional Differences in Lung Cancer Incidence in Hungary: Epidemiological Study Between 2011 and 2016 PATHOLOGY AND ONCOLOGY RESEARCH 27 Paper: 1609916, 11 p. (2021)

Kiss Zoltán; Márk László; Herczeg Béla; Aradi Dániel; Rokszin György; Fábián Ibolya; Horváth Krisztián; Wittmann István; Kiss Róbert; Dézsi Csaba et al.: Improvement in age- and sex-dependent mortality in patients with atrial fibrillation between 2011 and 2016 – a nationwide retrospective study from Hungary ARCHIVES OF MEDICAL SCIENCE (2021)

Liszkay Gabriella; Kiss, Zoltan*; Gyulai Roland; Oláh Judit; Holló Péter; Emri Gabriella; Csejtei András; Kenessey István; Benedek Angéla; Polányi Zoltán et al.: Changing Trends in Melanoma Incidence and Decreasing Melanoma Mortality in Hungary Between 2011 and 2019: A Nationwide Epidemiological Study FRONTIERS IN ONCOLOGY 10 Paper: 612459, 10 p. (2021)

Tamási Lilla; Horváth Krisztián*; Kiss Zoltán; Bogos Krisztina; Ostoros Gyula; Müller Veronika; Urbán László; Bittner Nóra; Sárosi Veronika; Vastag Aladár et al.: Age and Gender Specific Lung Cancer Incidence and Mortality in Hungary: Trends from 2011 Through 2016 PATHOLOGY AND ONCOLOGY RESEARCH 27 Paper: 598862, 9 p. (2021)

Várnai Máté; Kiss, Zoltán; Gyulai Rolland; Oláh Judit; Holló Péter; Emri Gabriella; Csejtei András; Kenessey István; Benedek,Angéla; Polányi Zoltán et al.: Improving Quality Indicator of Melanoma Management – Change of Melanoma Mortality-to-Incidence Rate Ratio Based

on a Hungarian Nationwide Retrospective Study FRONTIERS IN ONCOLOGY 11 Paper: 745550 , 10 p. (2021)

Barkai László; Kiss Zoltán; Rokszin György; Abonyi-Tóth Zsolt; Jermendy György; Wittmann István; Kempler Péter: Az 1-es és 2-es típusú cukorbetegség országos népességalapú incidenciája és prevalenciája gyermekek és serdülők körében Magyarországon 2001 és 2016 között DIABETOLOGIA HUNGARICA 28: Suppl.1 pp. 7-8., 2 p. (2020)

Barkai László; Kiss Zoltán; Rokszin György; Abonyi-Tóth Zsolt; Jermendy György; Wittmann István; Kempler Péter: Changes in the incidence and prevalence of type 1 and type 2 diabetes among 2 million children and adolescents in Hungary between 2001 and 2016 – a nationwide population-based study ARCHIVES OF MEDICAL SCIENCE 16: 1 pp. 34-41., 8 p. (2020)

Bogos Krisztina; Kiss Zoltan; Tamasi Lilla; Ostoros Gyula; Muller Veronika; Judit Szabone; Bittner Nora; Sarosi Veronika; Vastag Aladar; Nagy-Erdei Zsofia Maria; Polanyi Zoltan et al.: Improvement in lung cancer survival: Six-year survival analysis of patients diagnosed between 2011 and 2016 in Hungary. JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY 38: 15 Paper: e21582, 2 p. (2020)

Bogos Krisztina; Kiss Zoltán; Tamási Lilla; Ostoros Gyula; Müller Veronika; Urbán László; Bittner Nóra; Sárosi Veronika; Vastag Aladár; Polányi Zoltán et al.: A magyar tüdőkarcinómás betegek javuló túlélése: 6 éves analízis a NEAK adatbázis alapján MEDICINA THORACALIS (BUDAPEST) 73: 1 pp. 11-11., 1 p. (2020)

Bogos Krisztina; Kiss Zoltán; Gálffy Gabriella; Tamási Lilla; Ostoros Gyula; Müller Veronika; Urbán László; Bittner Nóra; Sárosi Veronika; Vastag Aladár et al.: A tüdőrák hazai epidemiológiai adatai új megközelítésben MAGYAR ONKOLÓGIA 64: 3 pp. 175-181., 7 p. (2020)

Bogos Krisztina; Kiss,Zoltán; Gálffy Gabriella; Tamási Lilla; Ostoros Gyula; Müller Veronika; Urbán László; Bittner Nóra; Sárosi Veronika; Vastag Aladár et al.: Lung Cancer in Hungary JOURNAL OF THORACIC ONCOLOGY 15 : 5 pp. 692-699., 8 p. (2020)

Galffy Gabriella; Kiss Zoltan; Bogos Krisztina; Moldvay Judit; Bittner Nora; Vastag Aladar; Nagy-Erdei Zsofia Maria; Rokszin Gyorgy; Ostoros Gyula; Szabone Muller Veronika Judit et al.: Age and gender specific lung cancer incidence and mortality in Hungary: Trends from 2011 through 2016 JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY 38: 15 Paper: e21572, 1 p. (2020)

Gálffy Gabriella; Bogos Krisztina; Kiss Zoltán; Ostoros Gyula; Müller Veronika; Urbán László; Bittner Nóra; Sárosi Veronika; Vastag Aladár; Polányi Zoltán et al.: A tüdőrák nemzeti és regionális incidenciája és mortalitása Magyarországon 2011 és 2016 között MEDICINA THORACALIS (BUDAPEST) 73: 1 pp. 33-33., 1 p. (2020)

Géczi Lajos; Bodoky György; Rokszin György; Fábián Ibolya; Torday László: Survival Benefits of Second-line Axitinib Versus Everolimus After First Line Sunitinib Treatment in Metastatic Renal Cell Carcinoma PATHOLOGY AND ONCOLOGY RESEARCH 26: 4 pp. 2201-2207., 8 p. (2020)

Jermendy György; Kiss Zoltán; Rokszin György; Fábián Ibolya; Wittmann István; Kempler Péter: Antidiabetikummal kezelt T2DM-es betegek mortalitási adatainak változása Magyarországon 2001–2016 között DIABETOLOGIA HUNGARICA 28: Suppl.1 pp. 55-56., 2 p. (2020)

Jermendy György; Kiss Zoltán*; Rokszin György; Fábián Ibolya; Wittmann István; Kempler Péter: Changes in mortality rates and ratios in people with pharmacologically treated type 2 diabetes mellitus between 2001 and 2016 in Hungary DIABETES RESEARCH AND CLINICAL PRACTICE 163 Paper: 108134, 9 p. (2020)

Kiss Zoltán; Rokszin György; Abonyi-Tóth Zsolt; Jermendy György; Kempler Peter; Barkai László; Wittmann István: A fiatal felnőtt, 1-es típusú cukorbetegségben szenvedők halálozási kockázata magasabb, mint hasonló korú, 2-es típusú diabeteses társaiké: átfogó, reprezentatív hazai felmérés eredményei DIABETOLOGIA HUNGARICA 28: 5 pp. 297-304., 8 p. (2020)

Bogos Krisztina; Kiss Zoltán*; Gálffy Gabriella; Tamási Lilla; Ostoros Gyula; Müller Veronika; Urbán László; Bittner Nóra; Sárosi Veronika; Vastag Aladár et al.: Revising Incidence and Mortality of Lung Cancer in Central Europe: An Epidemiology Review From Hungary FRONTIERS IN ONCOLOGY 9 Paper: 1051, 8 p. (2019)

Jermendy Gy; Kiss Z; Rokszin Gy; Abonyi-Tóth Zs; Wittmann,I; Kempler P: Decreasing incidence of pharmacologically treated type 2 diabetes in Hungary from 2001-2016: a nationwide cohort study DIABETES 68 : Suppl. 1 Paper: 1654-P (2019)

Jermendy Gy; Kiss Z; Rokszin Gy; Abonyi-Tóth Zs; Wittmann I; Kempler P: Biztató változások a 2-es típusú diabetes epidemiológiai adataiban Magyarországon 2001–2016 között: a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő adatbázisának elemzése DIABETOLOGIA HUNGARICA 27: Suppl. 1 pp. 25-25., 1 p. (2019)

Jermendy György; Kiss Zoltán; Rokszin György; Abonyi-Tóth Zsolt; Wittmann István; Kempler Péter: Antidiabetikummal kezelt 2-es típusú cukorbetegek epidemiológiai adatai Magyarországon 2016-ban - központi regiszter adatbázisának elemzése DIABETOLOGIA HUNGARICA 27: 4 pp. 205-211., 7 p. (2019)

Jermendy György; Kiss Zoltán; Rokszin György; Abonyi-Tóth Zsolt; Wittmann István; Kempler P: Új, innovatív antidiabetikumok (DPP-4-gátlók, SGLT-2-gátlók, GLP-1-receptorantagonisták) perzisztenciavizsgálata 2-es típusú diabetesben - országos adatbázis-elemzés eredményei DIABETOLOGIA HUNGARICA 27: 1 pp. 11-18., 8 p. (2019)

Jermendy György; Kiss Zoltán; Rokszin György; Abonyi-Tóth Zsolt; Wittmann István; Kempler Péter: Decreasing incidence of pharmacologically treated Type 2 diabetes in Hungary from 2001 to 2016: a nationwide cohort study DIABETES RESEARCH AND CLINICAL PRACTICE 155 Paper: 107788, 9 p. (2019)

Kiss Robert; Aradi Daniel; Rokszin Gyorgy; Fabian Ibolya; Dezsi Csaba Andras; Merkely Bela: The impact of bleeding and comorbidities on the risk of mortality in patients with atrial fibrillation JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY 73: 9 p. 541 (2019)

Kiss Z; Rokszin G; Abonyi-Tóth Zsolt; Jermendy G; Kempler P; Aradi D; Wittmann I: A 2-es típusú cukorbetegség kardiovaszkuláris megbetegedésre és összmortalitásra kifejtett korfüggő hatása: országos elemzés a NEAK adatbázisa alapján DIABETOLOGIA HUNGARICA 27: 1 pp. 19-27., 9 p. (2019)

Kiss Zoltan; Rokszin Gyorgy; Abonyi-Toth Zsolt; Jermendy Gyorgy; Kempler Peter; Wittmann Istvan: 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 FRONTIERS IN ENDOCRINOLOGY 10 Paper: 170, 5 p. (2019)

Wittmann István; Kiss Zoltán; Rokszin György; Abonyi-Tóth Zsolt; Jermendy György; Kempler Péter; Barkai László: A dialízis és mortalitás kockázata 1-es és 2-es típusú cukorbetegségekben. Széleskörű hazai felmérés DIABETOLOGIA HUNGARICA 27: Supplementum 1. pp. 67-68., 1 p. (2019)

Jermendy G; Kiss Z; Rokszin G; Abonyi-Toth Z; Wittmann I; Kempler P: Persistence to Treatment with Novel Antidiabetic Drugs (Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors, Sodium-Glucose Co-Transporter-2 Inhibitors, and Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists) in People with Type 2 Diabetes: A Nationwide Cohort Study DIABETES THERAPY 9: 5 pp. 2133-2141., 9 p. (2018)

Jermendy Gy; Kiss Z; Rokszin Gy; Abonyi-Tóth Zs; Wittmann I; Kempler P: Az új, innovatív antidiabetikumok (DPP-4-gátlók, SGLT2-gátlók, GLP-1-receptoragonisták) perzisztenciája 2-es típusú diabetesben DIABETOLOGIA HUNGARICA 26 pp. 47-48., 2 p. (2018)

Jermendy Gy; Rokszin Gy; Abonyi-Tóth Zs; Wittmann I; Kempler P: Persistence to treatment with DPP-4 inhibitors, SGLT-2 inhibitors, and GLP-1-RAs compared with insulin after failure with first antidiabetic drug in T2DM patients DIABETES 67 p. 2321 (2018)

Kiss Z; Rokszin G; Abonyi-Toth Z; Jermendy G; Kempler P; Aradi D; Wittmann I: Dissimilar impact of type 2 diabetes on cardiovascular outcomes according to age categories: a nationwide population study from Hungary CARDIOVASCULAR DIABETOLOGY 17: 1 Paper: 107, 8 p. (2018)

Torday László; Rokszin György; Fábián Ibolya; Bodoky György; Gécz, Lajos: A hazánkban finanszírozott kezelési szekvenciák túlélési adatai világossejtes veserák palliatív kezelésében KLINIKAI ONKOLÓGIA 5: 3. ksz. p. 15 Paper: O123 (2018)

Wittmann I; Kiss Z; Rokszin Gy; Abonyi-Tóth Zs; Aradi D; Jermendy Gy; Kempler P: A kor jelentősége az összmortalitás és a kardiovaszkuláris morbiditás kockázatának kialakulásában 2-es típusú cukorbetegségben hazánkban DIABETOLOGIA HUNGARICA 26 pp. 103-104., 2 p. (2018)

János G. Pitter; Beáta Horváth; Zsolt Abonyi-Tóth; György Rokszin; Petra Fadgyas-Freyler; Gábor Kovács; Nándor Ács; Zoltán Kaló; Zoltán Vokó: Drug-associated miscarriage, teratogenicity and low birthweight risks: Methods for population-based case–control studies in Hungary REPRODUCTIVE TOXICOLOGY 72 pp. 26-26., 1 p. (2017)

Jermendy G; Kiss Z; Rokszin G; Abonyi-Toth Z; Wittmann I; Kempler P: A 2-es típusú diabetes antihyperglykaemiás kezelésének alakulása Magyarországon 2001–2014 között – az

Országos Egészségbiztosítási Pénztár adatbázis-elemzésének eredményei ORVOSI HETILAP 158: 20 pp. 770-778., 9 p. (2017)

Kaló Z; Abonyi-Tóth Z; Rokszin G; Ágh T; Inotai A: Impact of multiple switching on health care costs and outcomes in generic drug policies: The Hungarian case of losartan
ACTA POLONIAE PHARMACEUTICA: DRUG RESEARCH 74: 4 pp. 1295-1300., 6 p. (2017)

Jermendy G; Kempler P; Abonyi-Toth Z; Rokszin G; Wittmann I: A cukorbeteg-ellátás mutatóinak alakulása Magyarországon 2001–2014 között: Az Országos Egészségbiztosítási Pénztár adatbázis-elemzésének célja és módszertana ORVOSI HETILAP 157: 32 pp. 1259-1265., 7 p. (2016)

Kempler P; Putz Zs; Tabák Gy Á; Kiss Z; Wittmann I; Abonyi-Tóth Zs; Rokszin Gy; Jermendy Gy: A 2-es típusú diabetes mellitus prevalenciája, szövődményei és költségei hazánkban, valamint az időskori cukorbetegség sajátosságai IDŐSGYÓGYÁSZAT 1: 1 pp. 52-52., 1 p. (2016)

Kempler Péter; Putz Zsuzsanna; Kiss Zoltán; Wittmann István; Abonyi-Tóth Zsolt; Rokszin György; Jermendy György: A 2-es típusú diabetes előfordulása és költségterheinek alakulása Magyarországon 2001–2014 között – az Országos Egészségbiztosítási Pénztár adatbázis-elemzésének eredményei DIABETOLOGIA HUNGARICA 24: 3 pp. 177-188., 12 p. (2016)

Inotai A; Abonyi-Tóth Z; Rokszin G; Vokó Z: Prognosis, Cost, and Occurrence of Colorectal, Lung, Breast, and Prostate Cancer in Hungary VALUE IN HEALTH REGIONAL ISSUES 7 pp. 1-8., 8 p. (2015)

Moldvay J; Rokszin Gy; Abonyi-Tóth Zs; Katona L; Fábián K; Kovács G: Lung cancer drug therapy in Hungary - 3-year experience ONCOTARGETS AND THERAPY 8 pp. 1031-1038., 8 p. (2015)

Inotai A; Abonyi-Toth Z; Rokszin G; Voko Z: Occurrence, survival and annual cost of colorectal-, breast-, prostate- and lung cancer in Hungary VALUE IN HEALTH 17: 7 pp. A553-A553. Paper: PRM57 (2014)

Abonyi-Tóth Z; Kalo Z; Ágh T; Inotai A; Katona L; Rokszin G; Jozwiak-Hagymásy J: Assessment of generic drug policy implementation by measuring persistence with antihypertensive drug therapies after patent expiry VALUE IN HEALTH 16: 7 p. A537 (2013)

Kalo Z; Abonyi-Tóth Z; Rokszin G; Katona L; Ágh T; Inotai A: Impact of Switching on Health Care Costs and Outcomes in Generic Drug Policies VALUE IN HEALTH 16: 7 p. A537 Paper: PCV147 (2013)

Kiss Z; Nagy L; Reiber I; Paragh G; Molnár M P; Rokszin G; Abonyi-Tóth Z; Márk L: Persistence with statin therapy in Hungary ARCHIVES OF MEDICAL SCIENCE 9: 3 pp. 409-417., 9 p. (2013)

Moldvay J; Rokszin Gy; Abonyi-Tóth Zs; Katona L; Kovács G: A tüdőrák hazai gyógyszeres kezelésének elemzése MAGYAR ONKOLÓGIA 57: 1 pp. 33-38., 6 p. (2013)

Jermendy G; Wittmann I; Nagy L; Kiss Z; Rokszin G; Abonyi-Toth Z; Katona L; Paragh G; Karadi I; Merkely B: Persistence of initial oral antidiabetic treatment in patients with type 2 diabetes mellitus MEDICAL SCIENCE MONITOR 18: 2 pp. CR72-CR77. (2012)

Tomcsányi János; Bózsik Béla; Rokszin György; Abonyi-Tóth Zsolt; Katona Lajos: A pitvarfibrilláció prevalenciája Magyarországon ORVOSI HETILAP 153: 9 pp. 339-342., 4 p. (2012)

Jermendy G; Wittmann I; Nagy L; Kiss Z; Rokszin G; Abonyi-Toth Z; Katona L; Paragh G; Karadi I; Merkely B: Persistence of initial treatment with metformin and/or sulphonylureas in patients with type 2 diabetes DIABETOLOGIA 54: S1 pp. S382-S382. (2011)

Jermendy Gy; Wittman I; Nagy L; Kiss Z; Rokszin Gy; Abonyi-Tóth Zs; Katona L; Parragh Gy; Karádi I; Merkely B: Az orális antidiabetikum terápia perzisztenciája hazai cukorbetegek körében, 2007-2009 között METABOLIZMUS 9: 1 pp. 21-27., 7 p. (2011)

Bogos, Krisztina; Kiss, Zoltan; Kerpel Fronius, Anna; Temesi, Gabriella; Elek, Jenő; Madurka, Ildikó; Cselkó, Zsuzsanna; Csányi, Péter; Abonyi-Tóth, Zsolt; Rokszin, György et al.: Different Trends in Excess Mortality in a Central European Country Compared to Main European Regions in the Year of the COVID-19 Pandemic (2020): a Hungarian Analysis PATHOLOGY AND ONCOLOGY RESEARCH 27 Paper: 1609774, 9 p. (2021)

13. Köszönetnyilvánítás

Köszönöm családom töretlen támogatását (édesanyámnak és Ádám fiamnak), de mindenekelőtt köszönöm feleségemnek, Editnek, hogy mindvégig mellettem állt, bátorított és támogatott.

Szeretném kifejezni végtelen hálámat témavezetőmnek, Wittmann István Professzor Úrnak, a bátorításáért, az iránymutatásáért, a támogatásáért és az emberségéért.

Mély tisztelettel tartozom szerzőtársaimnak, akik nélkül nem valósulhatott volna meg a kutatási munka.

Különösen hálás vagyok Fábián Ibolya és Abonyi-Tóth Zsolt matematikus/biostatisztikus kollégáimnak, akik kreativitása és szaktudása nélkül a NEAK adatokon végzett kutatásaink nem jöhettek volna létre.

Köszönettel tartozom Bodor Enikőnek a szervezésben nyújtott sok-sok segítségéért.