

**CAUSE-SPECIFIC MORTALITY AND SURVIVAL AFTER MAJOR  
COMPLICATIONS IN TYPE 1 DIABETES**

**Az 1-es típusú diabetes ok-specifikus halálozása és a major szövődmények  
túlélését befolyásoló tényezők**

**Doktori (PhD) értekezés tézisei**

**Dr. Bosnyák Zsolt**

Pittsburghi Állami Egyetem  
Népegészségügyi Iskola, Epidemiológiai Intézet

Pécsi Tudományegyetem  
Általános Orvostudományi Kar, Gyermekklinika

**Programvezető:** Prof. Dr. Nagy Judit  
Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar

**Témevezető:** Prof. Dr. Soltész Gyula  
Pécsi Tudományegyetem, Gyermekklinika

**2009, Pécs**

## **Bevezetés**

Az 1-es típusú diabetes mellitus a gyermekkor leggyakoribb chronicus megbetegedései közé tartozik. Az esetek többségében a Langerhans szigetek B-sejteinek károsodásával járó autoimmun formával találkozunk, de az utóbbi években egyre gyakrabban fordulnak elő a nem autoimmun háttérű diabetes formák (pl. MODY) is.

### *Az 1-es típusú diabetes epidemiológiája*

Gyermekkorban az 1-es típusú diabetes az egyik leggyakrabban előforduló betegségforma. A 19 éves kornál fiatalabbakban az éves incidenciája kb. 17-18/100.000 beteg-év. A betegség prevalenciája emelkedik, hiszen az éves incidenciája emelkedése mellett a mortalitás csökken. A világ különböző területein mért incidenciája és prevalencia adatok változásainak az elemzése a jelen epidemiológiai vizsgálatok egyik legérdekesebb területei közé tartozik. A legalacsonyabb incidenciával (kb. 1/100.000 beteg-év) Ázsiában, Japánban, Kínában és Koreában találkozunk, míg a Skandináv országokban, elsősorban Finnországban ill. e mellett Szardíniában is ez a hányados a gyermek és serdülő korosztályban a 40/100.000 beteg-évet is elérheti. A földrajzi különbségek háttere egyelőre tisztázatlan. Annak ellenére, hogy a genetikailag érzékeny haplotípusok gyakoribb előfordulása feltehetően szerepet játszik a különböző etnikai háttérű populációkban, ezek hasonló gyakorisággal más populációkban is előfordulnak. Így a genetikai különbségek mellett az emelkedő incidenciájának hátterében az egyébként még megerősítésre váró környezeti faktorok szerepe is meghatározó lehet. Az össz diabeteses populáció kb. 5-15%-a tartozik az 1-es típusba. Ezen egyének nagy részénél (>60%) a betegség a 20. életév betöltése előtt jelentkezik, bár jelenleg egyre nagyobb figyelem irányul a felnőttkorban észlelt 1-es típusú diabetesre is. A gyermekkori formában a diagnózis átlagosan 8 éves korban történik. További incidenciacsúcs látható serdülőkorban, ami lányoknál az életkort tekintve valamivel korábban észlelhető. Az utóbbi években jelentős éves incidenciájának emelkedését írtak le 5 évnél fiatalabb gyermekekben, a nemi megoszlás szignifikáns különözösége nélkül.

### *Az 1-es típusú diabeteses gyermekek kilátásai*

Az utóbbi másfél évtized kutatás-fejlesztése jelentős fejlődést hozott a betegek ellátásának területén. Az egyik ilyen legfontosabb, a betegek, különösen az iskolás korú gyerekek és a serdülő korosztály életviteli, kényelmi szempontjait is figyelembe vevő újdonság a rövid és hosszú hatású analóg inzulinok, a könnyen használható, pontos adagoló készülékek megjelenése ill. a vércukormérők, folyamatos glukózszenzorok és inzulin infúziós pumpák széles körű elterjedése volt. Sajnos az utóbbi évek látványos technikai és diabetesz ellátásbeli fejlődése ellenére az 1-es típusú diabeteses betegek még mindig jelentős korai halálozási rizikónak vannak kitéve. Az 1-es típusú gyermekek körében észlelt, a háttérpopulációhoz viszonyított magas kora-felnőttkori halálozások nagy részéért a diabeteses szövődmények tehetők felelőssé. A Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) eredményei egyértelműen dokumentálták, hogy a hosszú távú glikémiás kontroll szignifikánsan csökkenti a microvascularis szövődmények előfordulását és súlyosságát. Keveset tudunk azonban a háttérpopulációhoz képest magas mortalitás hátterében álló tényezőkről, a diabeteses szövődmények szerepéről illetve az utóbbi évtizedek tendenciáiról. A többlet mortalitás, a rosszabb túlélési esélyek okainak feltárásához epidemiológiai vizsgálatok szükségesek, melyek a demográfiai adatok, korai markerek, rizikófaktorok, komplikációk és mortalitási mutatók közötti összefüggésekre is rávilágíthatnak.

### **Célkitűzések**

Jelen vizsgálataink során az 1-es típusú diabetes ok-specifikus mortalitási mutatóinak valamint a major szövődmények túlélési adatainak elemzését tűztük ki célul, a részleteket illetően célunk volt

1. a Pittsburgh Metropolitan Area (Allegheny County, Pennsylvania, USA) regiszter adatai alapján a mortalitási mutatók, az acut és chronikus szövődmények (különös tekintettel a nephropathia es a coronaria betegség) alakulásának vizsgálata

2. egymástól szociális és egészségügyi szempontból merőben eltérő népességcsoportban (Allegheny County vs Havanna regiszter) a mortalitási mutatók vizsgálata
3. az 1-es típusú diabetes háttérpopulációra vonatkoztatott relatív mortalitásának kor és diabetes tartam szerinti vizsgálata, néhány diabetológiai jellegzetesség (életkor a felfedezéskor, diagnózis éve) tanulmányozása mindkét populációban
4. az etnikai (Kaukázusi, Afro-amerikai, Hispán) és nemi jellegzetességek feltárása az egyes népcsoportok összehasonlítása kapcsán
5. a coronaria betegség és a nephropathia diabetica (microalbuminuria (MA), macroalbuminuria-előrehaladott nephropathia (ON), végstádiumú veseelégtelenség (ESRD)) előfordulásának, prediktorainak tanulmányozása ill. a terápiás beavatkozások (coronaria revascularizatio (PTCA, CABG) ill. vesepótló kezelés (dialysis, vesetransplantatio)) eredményességének epidemiológiai szemléletű elemzése

## **Betegek és Módszerek**

A vizsgálatban Pittsburgh város és vonzáskörzete, Allegheny megye (Pennsylvania, USA), Havanna (Kuba) illetve Pécs 1-es típusú diabéteszes betegeinek adatát elemeztük, négy, jól meghatározott diabetes regiszter és prospektív epidemiológiai vizsgálat alapján: **1.** Diabetes Epidemiology Research International (DERI) Study; **2.** Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications (EDC) Study; **3.** Havana City cohort; **4.** Pécsi Tudományegyetem, Gyermekklinika, albuminuria szűrés.

**1.** A DERI vizsgálat az egyik legnagyobb mortalitás vizsgálat 1-es típusú diabetesben, mely 1986-ban indult azzal a céllal, hogy összehasonlító elemzést adjon 4, geográfiailag és társadalmilag különböző ország (USA, Finnország, Japán, Izrael) mortalitási mutatóiról. Jelen elemzés céljaira azonban kizárólag a vizsgálat amerikai részének adatai kerültek elemzésre. A beválogatási kritériumok a következők voltak: **1.** 1965. január 1 és 1979. december 31. között, gyermekkorban (<18 év) diagnosztizált diabetes, **2.** inzulinra állítás a diagnózis időpontjában, **3.** Allegheny megyei állandó lakos. 1980 január 1-vel

bezárolag, ennek alapján 1075 beteg adata került regisztrálásra, ami 95% feletti megbízhatósági értéket jelent.

**2.** A Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications (EDC) study egy reprezentatív, eredetileg 10 éves követésre tervezett, jelenleg a 20. követési évbe lépett, prospektív vizsgálat, mely az egyes diabeteses szövődmények prevalenciájának, incidenciájának vizsgálatát, az egyes rizikótényezők és szövődmények kapcsolatának elemzését tűzte ki célul. Az alapvizsgálat 1986 és 1988 között zajlott, majd ez követték a rendszeres kétévenkénti kontroll vizitek, vizsgálatok. Összesen 1124 beteg került az adatbázisba az alábbi kritériumok alapján: 1. diabetes diagnózis 1950 január és 1980 május között a Pittsburghi Gyermekkorházban ill. megjelenés az intézményben a diagnózist követő egy éven belül, 2. állandó lakos a város vonzáskörzetében (100 mérföldön ill. 2.5 óra utazáson belül), 3. inzulinkezelés a kórházból való elbocsátáskor. Az 1124 beteg közül összesen 658 (325 nő és 333 férfi) vett részt az alapvizsgálaton (átlegéletkor: 28 év, diabetesz tartam: 19 év).

Egy szélesebb betegpopulációt átfogó mortalitás vizsgálat céljából, standardizált procedúra alapján, a DERI study beteganyagát az EDC kohort megfelelő betegeivel egészítettük ki. Ennek megfelelően a kombinált kohortba bevont egyének az alábbi kritériumoknak kellett hogy megfeleljenek: 1. 1-es típusú diabetes diagnózis 1965 január 1. és 1979 december 31. között, 2. <17 éves kor a diagnózis idején, 3. inzulinkezelés a kórházból való elbocsátáskor, 4. Allegheny megyei állandó lakos vagy lakcím Pittsburgh vonzáskörzetében (100 mérföldön belül). Így összesen 1261 beteg került az adatbázisba akik közül 754 az Allegheny megyei regiszterből, 245 a Pittsburghi Gyermekkorház regiszteréből került beválogatásra. További 262 egyén adata eredetileg mindkét regiszterben megtalálható volt.

**3.** A Havana city kohort a kubai 1-es típusú diabeteses populáció Havanna város körzetében élő részének mortalitását, túlélési adatait vizsgálta, számba véve a közvetlen halálokokat és az ahhoz vezető tényezőket. A kohortba tartozó egyének az alábbi kritériumoknak feleltek meg: 1. 15 év alatti életkor a diagnózis idején, 2. Havanna városhoz ill. vonzáskörzetéhez tartozó állandó lakhely, 3. 1965 január 1. és 1980 december 31. közötti diagnózis. A vizsgálati kohortba való beválogatás a diagnózis felállításával kezdődött, ezt követően a betegek követése a bekövetkezett halál időpontjával, az esetleges kivándorlással illetve 1991 január 1-i dátummal ért véget. A

kivándorolt, az országot elhagyó egyének státusza a kivándorlás időpontjával rögzült. A rendkívül pontos és megbízható kubai azonosító rendszernek köszönhetően, a regiszter gyakorlatilag az összes, fenti kritériumoknak megfelelő 1-es típusú beteg adatát tartalmazza vagyis teljesnek mondható (100%-os megbíhatósági hányados). Annak érdekében, hogy ezen kohort adatait az USA megfelelő populáció alapú regiszterével (Allegheny megye) összehasonlíthatóvá tegyük, standardizált procedúra szerint az alábbi kritériumoknak megfelelő kombinált kohortot hoztuk létre: 1. diabétesz dokumentált orvosi diagnózisa, 2. napi inzulinkezelés alkalmazása a 15 éves életkor betöltése előtt, 3. az inzulinraállítás idején az adott regiszternek megfelelő földrajzi területen állandó lakos.

4. 1997-ben a Pécsi Tudományegyetem Gyermekklinikáján a korai microalbuminuria vizsgálatára standard eljárás alapján szűrőmódszert valamint 5 évenként a szűrést célzó kontrollvizsgálatot vezettünk be. 107, 1-es típusú cukorbeteg gyermeket (44 fiú és 63 lány) vettünk nyilvántartásba. Az általános anyagcsere-felmérésen és inzulinbeállításon túl a kórházi tartózkodás alatt minden esetben szövödményfelmérés (pl. szemészeti fundusvizsgálat) is történt.

#### **Vitális státusz és a halálhoz vezető okok megállapítása**

Az amerikai kohortban a vitális státusz felmérése 1999. január 1-vel kezdődően postai kérdőívek, telefonos megkeresések (DERI) illetve a kétévenkénti kontrollvizsgálatokon való megjelenés segítségével történt. 1183 egyénnél (94%) sikerült a vitális státuszt megerősíteni, közöttük 200 halálesetet regisztráltunk. A kubai kohortban a korábban már említett országos azonosító rendszer (populációs regiszter, minden haláleset és elvándorlás bejegyzésre került) alapján rögzítettük a vitális státuszt 1991. január 1-ig visszamenőleg. A halál közvetlen okát, az ahhoz vezető tényezőket valamint a diabéteszes szövödmények szerepét a rendelkezésre álló orvosi dokumentáció (halotti bizonyítvány, kórházi orvosi dokumentáció, boncolási jegyzőkönyv, halottkém jelentés) alapján, az e célra kidolgozott standardizált protokoll szerint egy szakértői bizottság állapította meg a végső feldolgozás számára. Az ok-specifikus mortalitás vizsgálatához a halál közvetlen okai a következők szerint lettek csoportosítva: acut diabéteszes szövödmények (diabéteszes ketoacidózis, hyperglycaemia, hypoglycaemia és nem meghatározott eredetű coma) okozta halálesetek, chronicus diabéteszes szövödmények (vese betegség, cardiovascularis betegségek, fertőzés vagy más diabéteszrel összefüggő probléma) okozta halálozás, egyéb okokból (diabétestől független okok pl. baleset, öngyilkosság, rákos megbetegedés,

postoperatív komplikációk) fakadó halálozás. Az analízis során az ok-specifikus mortalitást 100 000 beteg-évre vonatkoztatva adtuk meg. A 20 éves mortalitási mutatókat illetve trendeket etnikai és nemi hovatartozás szerint is elemeztük. Kaplan-Meier szerinti „Lifetable” analízist végeztünk, a görbék összehasonlításához log-rank tesztet használtunk. A mortalitási adatok, beleértve a standardizált mortalitási hányadost (specifikus mortalitás a háttérpopulációra vonatkoztatva) származási hely szerint is értékelésre kerültek. A túlélési adatokat túlélési görbék elemzésével és Cox-hazard analízissel értékeltük ki.

### **Szövődmény státusz**

A DERI vizsgálatban a szövődmény státusz meghatározása egy, a vitális státuszt felmérő postai levél mellé csatolt kérdőív segítségével történt, ami vese-, szem-, szív- és érrendszeri betegségekről gyűjtött információt. A kérdőíven a betegség kialakulásának időpontjáról is érdeklődtünk. A coronaria betegség diagnózisa a korábban lezajlott myocardialis infarctus ill. revascularizációs kezelés megtörténte valamint a halotti bizonyítvány szerinti coronaria betegség mint halálok alapján lett felállítva. Ehhez hasonló módon, a végstádiumú veseelégtelenség diagnózisa a vesepótló kezelés (dialysis ill. vese vagy vese-pancreas transplantatio) bevezetésének időpontjával lett definiálva.

Az EDC vizsgálatban a coronaria betegség diagnózisát a következők alapján állítottuk fel: myocardialis infarctus az anamnézisben, erre utaló EKG eltérések a részletes vizsgálat (2 évente) alkalmával, orvosi dokumentáció erre utaló adatai (standardizált módszer alapján), angina pectoris klinikai diagnózisa, ischaemiás EKG vagy 50% feletti coronaria szűkület az angiogramon. Előrehaladott nephropathiát veseelégtelenség vagy 200 µg/min feletti albuminürítés (legalább két egymást követő mintában) esetén állapítottunk meg. Cox regressziós analízist végeztünk az egyes szövődmények és független változók kapcsolatának meghatározására.

A Pécsi Egyetem albuminuria szűrés vizsgálatában a microalbuminuria (MA) diagnosztikája három, egymást követő, 24 órás vizeletgyűjtés eredményének átlaga alapján történt (átlag AER $\geq$ 30mg/nap). Középték feletti albuminuriát (median MA) véleményeztünk abban az esetben, ha az átlag AER érték a vizsgált kohort albuminuria középtékét (öt éves követés) elérte vagy meghaladta (átlag AER $\geq$ 14,5mg/nap). Logisztikus regresszió alapuló modellekben vizsgálatuk a MA valamint a median MA független változókkal való összefüggéseit.

## Eredmények

### Mortalitási mutatók ill. az ok-specifikus mortalitás alakulása a Pittsburgh Metropolitan Area regiszterében

A kohortban összesen 200 halálesetet (16.8%) regisztráltunk. Az elhunytak átlagéletkora szignifikánsan ( $p < 0.001$ ) alacsonyabb volt, rövidebb diabetes tartam mellett, a diabetes felfedezésekor idősebbek voltak, és a diagnózis ideje a korábbi évekre esett. Nemi különbséget nem találtunk, de az etnikai hovatartozást illetően az afro-amerikai betegek halálozási rizikója (hazard ratio=3.3, 95% CI: 2.2-5.0) messze meghaladta a kaukázusi népcsoportét. Cox regressziós modell alapján, a diabetes felfedezésének ételkora, a diagnózis éve és az etnikai háttér befolyásolta szignifikánsan (hazard ratio: 1.1 (95% CI=1.0-1.3), 0.90 (0.86-0.94), 3.3 (2.2-5.0), a felsoroltak sorrendjében) a teljes mortalitást. Azon 164 haláleset közül, akik halálukról információval rendelkezünk, 19% ( $n=31$ ) acut diabeteses komplikáció következtében, 101 beteg chronicus szövődmény miatt, 15% (25 beteg) más nem diabeteszel összefüggő ok következtében hunyt el. 7 esetben a meglévő információk ellenére a halálhoz vezető közvetlen ok nem volt megállapítható. A vezető halálokok közül a cardiovascularis betegségek, elsősorban a coronaria betegség illetve az acut komplikációk közül a diabeteses ketoacidosis szerepe kiemelendő. Infekciók, és veseszövődmények szintén nagy számban járultak hozzá a halálozáshoz. Nemek szerinti jelentős eltérést a mortalitási mintában nem tapasztaltunk, bár a 20 éves ok-specifikus analízis férfiak esetében nagyobb arányú nem diabetes eredetű (elsősorban baleset/öngyilkosság) halálozást mutatott. Az afro-amerikai populáció acut komplikáció okozta (elsősorban ketoacidoticus coma) halálozása meghaladta a kaukázusi etnikumét. Az afro-amerikai csoportban jelentkező ezen jellegű többlet mortalitás mindkét nemet illetően megfigyelhető volt, habár szignifikáns különbséget csak a nőkben adott. Nem láttunk különbséget kor illetve diabetes tartam szerint sem, de a leggyakoribb vezető halálokok mindkét etnikum esetében a ketoacidosis volt. Az egyéb diabeteszel összefüggő és nem összefüggő mortalitási mutatók nem különböztek jelentősen etnikai háttér szerint. Az acut szövődményekhez köthető halálozás kumulatív kockázati görbéje szignifikánsan rosszabb képet mutatott az afro-amerikaiak számára, lefutása már 10 éves diabetes tartam után elvált a kaukázusi populáció hasonló görbétől. Nem láttunk viszont különbséget a chronicus komplikációk okozta halálozás kockázati körbénének lefutásában a két etnikum

között. A diabetes diagnózisának éve szerint értékelt 20 éves mortalitási adatok jelentős, szignifikáns javulást mutattak a későbbi években diagnosztizált egyének javára mind a teljes mind a chronicus szövödményekhez köthető mortalitást illetően. Etnikum szerint azonban, szignifikáns csökkenő tendencia csak a kaukázusi populáció chronicus szövödményekkel kapcsolatos halálozásában volt detektálható.

### **Különbségek a mortalitási mutatókban – Kuba és USA ill. etnikumok összehasonlítása**

A kumulatív túlélési elemzések 20 évre vonatkozta Havannában alacsonyabb túlélési esélyeket mutattak (84% Havannában vs. 91% Allegheny megyében). A teljes mortalitás Kubában mindkét nemet illetően szignifikánsan magasabbnak (fő,  $p<0.01$ ; nő,  $p=0.05$ ) bizonyult. A standardizált mortalitási hányados (SMR) szintén mindkét nemből magasabb volt Kubában az USA-hoz viszonyítva. Az USA-ban a legtöbb halálok akut komplikációhoz volt köthető, míg Havannában, egy hasonló karakterisztikájú népességsz csoportban a vezető halálok a nephropathia (a halálesetek közel 50%-ért felelős) volt. Érdekes módon a akut szövödmény okozta halálozás (bár nem szignifikánsan) az USA-hoz képest Kubában alacsonyabb volt, míg a veseszövödmény eredetű mortalitás 8x magasabb volt Kubában (430 vs. 53 /100,000 beteg-év). Többlet mortalitás volt látható az afro-amerikai populáció körében az akut szövödményekhez (406/100,000) és a fertőzőes megbetegedésekhez (271/100,000) köthető halálozást illetően az USA fehér népességével illetve a kubai kohorttal összehasonlítva. Kumulatív túlélésben az afro-amerikai népesség a kaukázusival összehasonlítva rosszabbnak bizonyult, de a hispán lakossággal nagyban hasonló mutatókkal rendelkezett. Ezen különbségeket az SMR értékek is megerősítették. Kortól, nemtől, születési évtől ill. a diagnózis évétől függetlenül az afro-amerikai betegek teljes halálozási rizikója 2.8-szorosa (95%-CI=1.5-5.4,  $p=0.002$ ) volt a kaukázusi etnikuménak. Kubában a teljes mortalitás minden diagnózis szerinti korszakban magasabb volt (0–4 éves korban diagnosztizáltak:  $p=0.08$ ; 5–9 éves:  $p<0.01$ ; 10–14 éves:  $p<0.01$ ). A diagnózis évét illetően, az 1970-es években diagnosztizáltak között a különbségek (teljes mortalitás és SMR) még drámaibbak voltak ( $p=0.28$  a 1965–1970-ben diagnosztizáltakban;  $p<0.01$  a 1971–1980-es szubkohortban), bár mindkét országban örömteli csökkenő tendencia mutatkozott a későbbi években diagnosztizáltak felé haladva.

## **A coronaria betegség (CAD) és a nephropathia (MA, ON, ESRD) incidenciája**

A DERI vizsgálatban a CAD kumulatív incidenciája 25 éves diabetes tartamnál 9.1% volt (0.7% 15 évnél, 3% 20 évnél és 28.1% 30 évnél). Az incidencia sűrűség 325/100,000 beteg-évnél bizonyult. Nem és etnikum szerinti különbséget az incidenciát illetően nem találtunk. A diabetes diagnózisa szerinti csoportosításban (1965-69, 1970-74 és 1975-79-ben diagnosztizáltak) az 1975-79 között diagnosztizált egyéneknél a diabetes felfedezésekor az átlagéletkor ( $11.5 \pm 5.6$  év) szignifikánsan ( $p=0.01$ ) magasabb volt a korábbi években diagnosztizált (1965-69:  $10.6 \pm 4.4$  év és 1970-74:  $10.7 \pm 4.1$  év) betegekéhez képest, nemi és etnikai különbségek nélkül. A CAD kumulatív incidenciája nem különbözött lényegesen a fenti diagnózis-év kategóriák szerint. A követés ideje alatt 104 egyénnél (13%) találtunk végstádiumú veseelégtelenséget (ESRD, incidencia sűrűség: 521/100,000 beteg-év, kumulatív incidencia: 11.3 % 25 éves diabetes tartamnál, átlagos diabetes tartam:  $25.0 \pm 5.6$  év). A 20 éves ESRD incidencia a diabetes felfedezésének éve szerint a következőképpen alakult: 1965-69: 9.1%, 1970-74: 4.7%, 1975-79: 3.6%). Ezen incidencia különbségek szignifikánsnak bizonyultak: 1965-69 vs. 1970-74 ( $p=0.0073$ ) és 1965-69 vs. 1975-79 ( $p=0.0091$ ), a 3 túlélési görbére vonatkoztatva:  $p=0.006$ . Afro-amerikaiakban a 20 éves incidencia szignifikánsan magasabb (21.9% vs. 5.2%;  $p<0.0001$ ) volt mint a kaukázusi népcsoportban. Cox modell alapján a diabetes felfedezésekor alacsonyabb életkor (OR=0.90/év, 95% CI: 0.85-0.95,  $p=0.001$ ), a későbbi években diagnosztizált diabetes (OR=0.55 (1970-74 vs. 1965-69), 95% CI: 0.34-0.88,  $p=0.013$ , és OR=0.39 (1975-79 vs. 1965-69), 95% CI: 0.20-0.74,  $p=0.0041$ ) és a kaukázusi etnikum (OR=0.60 (kaukázusi vs. afro-amerikai), 95% CI: 0.46-0.77,  $p<0.0001$ ) bizonyult protektívnek az ESRD kialakulására nézve.

Az EDC studyban a 6 éves követési idő alatt, az alapvizsgálaton pozitív esetek ( $n=53$ ) és a követés alatt kiesett ( $n=19$ ) egyének kizárása után 15% (56/382)-nál találtunk újonnan kialakult CAD-t. Hasonló módszerrel, 294 eredetileg nephropathia mentes egyén közül 29 új előrehaladott nephropathiát (ON) találtunk. A teljes követés időtartama alatt a CAD incidencia sűrűsége valamivel magasabbnak bizonyult (CAD: 24.6/1000 beteg-év vs. ON: 17.3/1000 beteg-év).

A Pécsi Egyetem albuminuria szűrése során 107 gyermekkorban diagnosztizált 1-es típusú diabeteses betegnél (átlagéletkor a felfedezéskor:  $6.4 \pm 3.9$  év) az 5 és 10 éves MA incidencia 18% ( $n=19/107$ ) és 23% ( $n=10/44$ ) volt. Az öt éves median-MA

( $\geq 14.5$ mg/nap) 39% volt. Nemi különbség egyik esetben sem volt észlelhető. Az 5 éves MA incidencia a kisgyermekkorban (0-4 éves) diagnosztizált diabeteses esetekben szignifikánsan (chi square trend  $p < 0.01$ ) alacsonyabb volt a magasabb életkorban (5-9, 10-17 éves) diagnosztizált betegek hasonló incidencia értékeihez viszonyítva. Az öt éves longitudinális elemzés során normoalbuminuria-MA progressziót a betegek 30%-ban észleltünk, míg fordított irányú javulás az albuminuria státuszban csak 2 esetben volt megfigyelhető.

### **A coronaria betegség (CAD) and a nephropathia (MA, ON) rizikófaktorai és prediktorai**

Az EDC vizsgálat adatai alapján a CAD betegek átlagéletkora, diabetes tartama, HbA1 szintje, össz- és LDL-cholesterin, triglicerid szintje, systolés vérnyomása, Beck depresszió értéke, fehérvérsejt száma, valamint fibrinogén szintje magasabb, ezzel együtt eGDR (számított inzulin érzékenység) értéke alacsonyabb volt a kontroll csoporthoz viszonyítva. A nephropathiás eseteknél magasabb HbA1 és triglicerid szinteket találtunk és, az előzővel egyezően, az eGDR itt is alacsonyabb volt a kontroll csoportban mérhető képest. Szignifikánsan nagyobb arányú hypertonia előfordulást regisztráltunk az új CAD és ON esetek körében azokhoz viszonyítva, akiknél nem volt coronaria és vese szövődmény megtalálható. Mind a PAI-1 mind a tPA-PAI-1 komplex koncentrációja magasabb volt az ON csoportban, bár csak az utóbbi esetében volt szignifikáns a különbség. Ez az összefüggés némiképp erősebbé vált ( $p = 0.02$ ), amikor tisztán a csak ON (CAD nélkül) eseteket analizáltuk. A tPA-PAI-1 komplex tertílisei szerint vizsgálva az ON előfordulását, szignifikáns növekvő trendet ( $p < 0.01$ ) figyeltünk meg. Az inzulinrezisztenciával való kapcsolatot elemezve, mindkét szövődmény kialakulása szignifikánsan csökkenő tendenciát ( $p < 0.01$ ) mutatott az eGDR (tertílis) növekedésével (nagyobb inzulin érzékenység). Cox regressziós modellben viszont, CAD-ra vonatkoztatva csak az életkor (RR=1.05, 95% CI: 1.0-1.2,  $p = 0.025$ ) és a triglicerid szint (RR=14.2, CI: 1.5-22.2,  $p < 0.001$ , ON esetében a HbA1 (RR=1.4, CI: 1.1-1.9,  $p = 0.022$ ) és az eGDR (RR=0.7, CI: 0.3-0.9,  $p = 0.001$ ) bizonyult a szövődmények független prediktorának.

A pécsi albuminuria szűrés kohortjában az 5 éves keresztmetszeti elemzés alapján az albuminuria szignifikánsan korrelált az életkorral ( $r = 0.23$ ,  $p < 0.05$ ) és a MA csoportban a betegek idősebbek és Tanner szerint érettebbek voltak ( $p < 0.01$ ). A pubertás

szempontjából érettebbeknek (Tanner 4-5) majdnem 3x nagyobb esélyük (OR=2.7, 95% CI:1.0-7.8, p=0.05) volt a MA kialakulására, éretlenebb (Tanner 1-3) társaikkal összehasonlítva. Multivariációs modellben viszont a paraméterek közül csak az életkor bizonyult a MA (RR=1.4, 95% CI: 1.1-1.8) független prediktorának. A kóros progressziót (normoalbuminuria-MA) mutató betegek csoportjában tendenciózusan magasabb HbA1c, systolés vérnyomás, inzulin szükséglet és Tanner-érték volt kimutatható. A szexuális fejlettséget érintő különbség a 14.5 mg/nap albuminuria progressziót mutató betegekre nézve szignifikánsnak bizonyult (p<0.05).

### **Coronaria betegséget (CAD) és revascularisatiós (RV) kezelést követő túlélés**

A DERI vizsgálatban a nem fatális myocardialis infarctus (MI) és a revascularisatiós kezelés incidenciája 25 éves diabetes tartamot követően drámaian emelkedett, míg a fatális MI előfordulása relative stabilan, jelentősen az előző kettő alatt maradt. A MI-on átesett betegek 5 éves kumulatív túlélése revascularisatiót követően 76%, míg RV nélkül szignifikánsan (p<0.01) alacsonyabb, 53% volt. Az MI meglététől függetlenül, mindazok akik RV-n (PTCA vagy bypass) estek át szignifikánsan (p=0.003 ill. p=0.04) kedvezőbb túlélésre számíthattak azokhoz képest, akik anamnézisében infarctus szerepelt RV intervenció nélkül.

### **Végstádiumú vesebetegség (ESRD) és vesepótló kezelés (RRT) utáni túlélés**

A DERI vizsgálatban a kumulatív túlélési ráta 5 ill. 10 évvel az RRT bevezetését követően 66.5% ill. 51.2% volt. A diabetes diagnózisának éve szerint az 5 éves túlélés kedvezően alakult, az alábbiak szerint: 1965-69: 58.8%, 1970-74: 73.5% és 1975-79: 87.5%. Vizsgáltuk az 5 éves túlélést a vesepótló kezelés fajtája szerint is: dialysis önmagában: 32.8%, dialysist követő vesetransplantatio: 85.8%, sikeres vesetransplantatio önmagában: 62.0% illetve sikertelen transplantatiót követő dialysis: 80%. A trasplantation átesett betegek kumulatív 5 éves túlélése közel 80% volt, ami szignifikánsan jobbnak bizonyult a dialysált betegek átlagos túlélésénél (32.8%, p=0.0002). Cox modellben a halálozási rizikót vizsgálva a transplantált betegek negyed akkora rizikóval (RR=0.25 (95% CI: 0.13-0.47), p<0.001) számolhattak mint kizárólag dialysisen átesett vesebeteg társaik. A transplantált betegek között a kombinált pancreas-vese transplantatio túlélés szempontjából előnyösebbnek bizonyult (RR=0.51 (95% CI: 0.14-1.8), p=0.29) az önálló veseátültetéshez képest.

## Megbeszélés

Mortalitási adatainkat populáció valamint kórházi alapú 1-es típusú diabetes regiszterek felhasználásával nyertük. Ismerve a halotti bizonyítványon alapuló haláloki adatszerzés korábban már bizonyított inadequat voltát, rendkívül fontosnak tartjuk, hogy a DERI vizsgálatban alkalmazott standardizált adatgyűjtés és mortalitás klasszifikáció jelentősen hozzájárulhatott a korábban ismert haláloki tényezők átrendeződéséhez és egy sokkal megbízhatóbb ok-specifikus mortalitási kép felállításához. Ennek fontos eleme, az acut komplikációk okozta halálozás felértékelődése, hiszen ez korábban lényegesen alábecsült volt. A chronicus szívödmények okozta halálozással kapcsolatos adataink megfelelnek az irodalomban találtaknak, megerősítve, hogy a cardiovascularis és renalis szövödmények a 26 éves diabetes tartam feletti betegek korai halálozásának többségéért felelőssé tehető. Adataink az USA-hoz képest drámaian magas mortalitási értékeket mutattak Kubában, bár az halálhoz vezető okok megoszlása lényegesen eltérő a két országban. Míg az USA-ban az acut diabeteses komplikációk több halálesethez vezettek mint bármely más diabetezzel összefüggő vagy attól független megbetegedés, a kubai populációban a vezető halálok a nephropathia volt, a halálesetek mintegy felét okozva. Érdekes észrevétel, hogy Havannában az acut szövödményekből eredő halálozás alacsonyabb volt mint Allegheny megyében, ami részben a Kubában általánosan szélesebb körű egészségügyi hozzáférhetőséggel, az egészségügyi ellátás könnyebb elérhetőségével magyarázható. Ezzel ellentétben a költséges eljárásokhoz (dialysis) való hozzáférés az adatgyűjtés idején Kubában feltehetőleg limitáltabb volt. Etnikai alapú vizsgálati eredményeink megerősítik a korábban már észlelt 20 éves diabetes tartamra vonatkozott mortalitás többletet az afro-amerikai populációban. Ezen túl, adataink jól mutatják, hogy ez az etnikai alapú többlet legfőképp a acut szövödményekhez köthető magasabb halálozásból fakad. Mivelhogy a teljes mortalitás a háttér (nem diabeteses) afro-amerikai populációban is némileg magasabb, vagyis az SMR hasonló a két etnikai csoportban, feltételezhetjük, hogy a diabeteses afro-amerikaiak kedvezőtlenebb mutatói elsősorban egy általános etnikai alapú szocioekonomiai diszparitáshoz és egészségügyi ellátásbeli valamint viselkedési különbözőségekhez köthetők. Az USA-ban élő afro-amerikaiak mortalitási mutatói hasonlóak voltak a Kubában élő hispán lakosság mutatóihoz, azzal a különbséggel, hogy az acut komplikációk okozta halálozás inkább a feketékhez, míg a

nephropathia okozta halálozás inkább a hispánokhoz volt köthető. Ennek magyarázata a korábbiak alapján elsősorban az egészségügyi rendszerek különbözőségeiben keresendő. Eredményeink bizakodásra okot adó javulást mutattak az utóbbi évtizedek chronikus szövődmények okozta mortalitásában, ami a diabetes therapia javulásával a szövődmények mind eredményesebb prevenciójával magyarázható. Szintén szignifikáns javulás látható az afro-amerikaiak acut szövődményekhez köthető halálozásában, míg ebben a kategóriában ilyen elmozdulás a fehér népességben nem figyelhető meg.

Meglepő módon, az egyes irodalmi adatokkal ellentétesen, jelen vizsgálatunk során nem tudunk csökkenést kimutatni a későbbi évtizedek CAD-ra vonatkozó incidenciájában. A javuló diabetes ellátás előnyei, ezek szerint, egyelőre nem jelentek meg a szövődmény morbiditásában, bár az ok-specifikus mortalitást (CAD) illetően jelentős javulás látható. A korai MA öt éves prevalenciáját illetően eredményeink az irodalomban közöltekkel nagyságrendileg megegyeznek. A MA prevalenciáját nagymértékben befolyásolja a pubertással összefüggő hormonális változások megjelenése, amit jelen vizsgálatunk is megerősített. Epidemiológiai adatok az 1960-as évek közepe után diagnosztizált diabetesesekben a teljes mortalitás valamint a veseelégtelenség előfordulásának jelentős csökkenését mutatják. Az ESRD tendenciáit illetően, jelen vizsgálatunk hasonló, kedvező irányú elmozdulást igazolt.

Longitudinális vizsgálatunkban, korábban már ismert, tradicionális rizikófaktorok befolyásolták a CAD megjelenését, míg a nephropathia kialakulását a glycaemiás státusz és az inzulinrezisztencia határozta meg. Adataink további bizonyítékul szolgálnak arra vonatkozólag, hogy az inzulinrezisztencia jelentős szerepet játszhat (1-es típusú diabetesben is) a szövődmények, különösen a nephropathia kialakulásában. Korábbi tanulmányok eredményével ellentétben, vizsgálatunkban a hyperglycaemia és más tradicionális rizikófaktorok jelenléte nem determinálta a korai MA kialakulását, de adataink megerősítették, hogy a pubertás jelentősen akcelerálhatja a MA kifejlődését.

Feltehetően a revascularisációs technikák fejlődéséből és a konzervatív-preventív stratégiák elterjedéséből fakadóan a coronaria betegségben szenvedő diabetesesek között a fatális myocardialis infarctus incidenciája relative stabil marad 25 éves diabetes tartamot követően. Jelen vizsgálati eredményeink alapján, a revascularisatio mindkét fajtája (bypass, PTCA) eredményesnek tűnik infarctus lezajlását megelőzően is diabeteses betegekben, ezáltal támogatva a korai eszközös beavatkozás létjogosultságát coronaria

betegekben. A végstádiumú vesebetegség kumulatív túlélése jelentősen javult az utóbbi évtizedekben, feltehetően a jobb therapiás hozzáférésnek és ellátásnak köszönhetően. A transzplantált betegek túlélése sokkal jobbnak bizonyul a kizárólag dialysisben részesülőkhöz viszonyítva, ami nem utolsó sorban azzal magyarázható, hogy relatíve jobb állapotú, egészségesebb betegek kerülnek inkább transzplantációs várólistára.

## **Új eredmények, tézisek**

- a) A gyermekkorban diagnosztizált 1-es típusú cukorbetegséggel összefüggő korai halálozáshoz a coronaria betegség és a végstádiumú vesebetegség mellett igen jelentős mértékben hozzájárulnak az akut szövődmények is.
- b) Az ok-specifikus mortalitást illetően jelentős etnikumhoz köthető különbségek figyelhetők meg. Az afro-amerikai 1-es típusú cukorbetegség igen nagy számban akut szövődmény, elsősorban ketoacidózis következtében halnak meg. E körülmény az akut ellátás hiányosságaira utal, jóllehet, ennek javítása viszonylag könnyebben kivitelezhető lenne. A Kubában élő hispán származású betegek esetében a vezető halálok a nephropathia volt. Míg az USA-ban a többlet mortalitás elsősorban az akut ellátáshoz köthető, a kubai eredmények a chronicus ellátás hiányosságait húzzák alá, ami jól jelzi a különböző egészségügyi rendszerekből fakadó eltérő preventív stratégia kialakításának szükségességét.
- c) Számottevő javulás látható a későbbi években diagnosztizált diabéteszesek mortalitási mutatóiban, különösen a kaukázusi népcsoport chronicus szövődeményekhez köthető halálozását illetően. Az afro-amerikai lakosság körében még mindig nagy arányú diabéteszhez kötődő halálozást látunk, bár ez elsősorban az akut szövődmények ellátásának javításával, ezek prevenciójával javítható lenne.
- d) A nephropathia incidenciája az utóbbi időszakban számottevően csökkent. Hasonló csökkenés a coronaria betegség esetében nem volt megfigyelhető, ugyanakkor igazolható volt az utóbbival kapcsolatos halálozás csökkenése.

Ezen megfigyelés részben a két entitás kifejlődését meghatározó tényezők különbözőségével magyarázható, pl. a glycaemiás kontroll a nephropathia kialakulásában nagyobb szerepet játszik, míg a coronaria betegség kifejlődésében az inzulinrezisztenciának lehet nagyobb szerepe.

- e) Gyermekkorban a korai microalbuminuria megjelenése jelentős lehet már 5 évvel a diabétesz kialakulását követően is. A pubertáskori érettség, valamint a diabetes jelentkezésének idején betöltött életkor jelentős mértékben meghatározza a gyermekkorban manifesztálódó diabetesesekben a microalbuminuria kialakulását. A HbA1c kevésbé meghatározónak tűnő szerepe ellenére, hosszabb távon a pubertás után a későbbi szövődmények (nephropathia, vascularis betegségek) kialakulásában jelentős szerepet tölthet be.
  
- f) Mind a bypass műtét, mind pedig a percutan transluminaris coronaria angioplastica hatékonyan alkalmazható a túlélés és az életminőség javítására tercier preventív beavatkozásként myocardialis infarctuson átesett 1-es típusú cukorbetegségben. Ugyanezen beavatkozások hatékonysága megerősíthető myocardialis infarctust megelőzően secunder preventióként végezve is. A vesepótló kezelések közül a dialízis amúgy is kedvező hatását a vesetranszplantáció és különösen a kombinált pancreas- és vesetranszplantáció szignifikánsan tovább javítja

## **Köszönetnyilvánítás**

Köszönetet szeretnék mondani első mentoraimnak, **Prof. Dr. Tamás Gyulának** és **Dr. Kerényi Zsuzsának** azért, hogy megnyitották az utat előttem mind a diabetológiai kutatás mind a diabetológia klinikai gyakorlata irányába. Külön köszönettel tartozom korábbi mentoromnak, **Prof. Dr. Trevor Orchardnak**, aki lehetőséget biztosított számomra, hogy résztvegyek az ADA postgraduális ösztöndíj programjában a Pittsburgi Állami Egyetem, Epidemiológiai tanszékén, ahol fiatal orvosként megkezdhettem epidemiológiai tanulmányaimat. A kutatási munkáimhoz kapcsolódóan szeretném megköszönni az elméleti segítséget *Alberto Barcelonak és Rimei Nishimurának*, valamint *Melissa Hagan Hughes, Georgia Pambianco, Lesa Thomas (†), Nancy Silvers, Idamae Gower and Robb Wilson* kollégáknak, hogy munkájukkal nagyban elősegítették az adatgyűjtés és adatfeldolgozás gördülékeny menetét. Ugyancsak köszönöm minden kutatásban résztvevő betegnek és családtagjaiknak a segítő közreműködést. Végül, de nem utolsó sorban, szeretném kifejezni hálámat jelenlegi mentoromnak, **Prof. Dr. Soltész Gyulának**, aki lehetőséget biztosított számomra a Pécsi Egyetemen zajló epidemiológiai kutatásban valamint a doktori programban való részvételhez. Legvégül, külön köszönöm a lehetőséget szüleimnek és feleségemnek, akik minden esetben támogatták és erősítették elkötelezettségemet a diabetológia és epidemiológia iránt.

## A szerző publikációs listája

### Témához kapcsolódó közlemények

Barceló A, **Bosnyak Z**, Orchard T: A cohort analysis of type 1 diabetes mortality in Havana and Allegheny County, Pittsburgh, PA. *Diab Research and Clin Pract*, Volume 75 (2): 214-219, 2007. **IF: 1.837**

**Bosnyak Zs**, Kozári A, Erhardt É, Soltész Gy: Korai mikroalbuminuria gyermekkorban diagnosztizált 1-es típusú diabéteszben: 10 éves követés eredményei (Early Microalbuminuria in Patients with Childhood Onset Type 1 Diabetes: Results of a 10-year Follow-up). *Diabetologia Hungarica*, Volume 14 (4): 313-321, 2006

**Bosnyak Z**, Nishimura R, Hughes MH, Tajima N, Becker D, Tuomilehto J, Orchard TJ: Excess Mortality in Black vs White Patients with Type 1 Diabetes: An Examination of Underlying Causes. *Diabetic Medicine*, Volume 22: 1636-1641, 2005. **IF: 2.725**

Nishimura R, Dorman JS, **Bosnyak Z**, Tajima N, Becker DJ, Orchard TJ: Incidence of End Stage Renal Disease and Survival after Renal Replacement Therapy in Subjects with Type 1 Diabetes. A Report from the Allegheny County Registry. *American Journal of Kidney Diseases*, Volume 42 (1): 117-124, 2003. **IF: 3.897**

**Bosnyak Z**, Forrest KY-Z, Maser RE, Becker D, Orchard TJ: Does Plasminogen Activator Inhibitor (PAI-1) or Tissue Plasminogen Activator PAI-1 Complexes Predict Complications in Type 1 Diabetes: The Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetic Medicine*, Volume 20 (2): 147-151, 2003. **IF: 2.235**

### Egyéb, a témához szorosan nem kapcsolódó közlemények

Tabák AGy, Tamás Gy, Péterfalvi A, **Bosnyak Zs**, Madarász E, Rákóczi I, and Kerényi Zs: The effect of paternal and maternal history of diabetes mellitus on the development of gestational diabetes mellitus. *Journal of Endocrinological Investigation*, 2009 under revision **IF: 2.021**

Chang Yu P, **Bosnyak Z**, Ceriello A: The continued importance of improving glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2009 submitted. **IF: 5.822**

Costacou T, **Bosnyak Z**, Harger GF, Markovic N, Silvers N, Orchard T: Postpartum adiponectin concentration, insulin resistance and the metabolic syndrome among women with pregnancy-induced disturbances. *Preventive Cardiology*, Volume 11: 106-115, 2008.

**IF: 1.423**

Madarász E, Tamás Gy, Tabák Á.Gy., **Bosnyák Zs**, Tóth K, Szalay J, Csákány Gy.M., Kerényi Zs: 2-es típusú diabetes, szénhidrátanyagcsere-zavar és cardiovascularis rizikófaktorok előfordulása korábbi gestatiós diabetest követően: négyéves utánkövetés (Prevalence of Type 2 Diabetes, Glucose Intolerance and Cardiovascular Risk Factors following prior Gestational Diabetes: 4-year follow-up). *Diabetologia Hungarica*, Volume 14 (2): 153-162, 2006.

**Bosnyák Zs**, Kerényi Zs: A csökkent glükóztolerancia cardiovascularis következményei – áttekintés a STOP-NIDDM vizsgálat tükrében. (Cardiovascular Aspects of Impaired Glucose Tolerance: overview through the STOP-NIDDM Trial). *Lege Artis Medicinae*, Volume 14 (1): 57-58, 2004

**Bosnyák Zs**, Stella P: Az Amerikai Diabetes Társaság 63.Tudományos Konferenciája (Overview about the 63<sup>rd</sup> Annual Scientific Sessions of the American Diabetes Association). *Lege Artis Medicinae* Volume 13(6): 471-472, 2003.

Tabák Á.Gy., Kerényi Zs, Nagy E, **Bosnyák Zs**, Madarász E, Tamás Gy: Height and Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetic Medicine*, Volume 19: 344-345, 2002.**IF: 2.678**

Kerényi Z, Stella P, Tabák AGy, Nádasdi Á, Madarász E, **Bosnyák Z**, Baranyi É, Csákány MGy, Karádi I, Tamás G: Gestational Diabetes Mellitus: Early Manifestation or Predictor of the Metabolic Syndrome. *Diabetologia Hungarica*, Volume 10 (Suppl 2.): 32-36, 2002.

Kerényi Z, Tabák ÁGy, Stella P, **Bosnyák Z**, Simon K, Karádi I, Tamás G: Association Between Socioeconomic Factors and the Metabolic Syndrome in Women with Prior Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, Volume 23: 1444-1445, 2000. **IF: 5.076**

**Bosnyák Zs**, Kerényi Zs, Stella P, Tabák ÁGy, Madarász E, Tóth K, Tamás Gy: Hypertonia gesztációs diabéteszben: a későbbi magasvérnyomás betegség előjelzője? (High Blood Pressure in Gestational Diabetes: Predictor of the Later Hypertension?). *Hypertonia és Nephrologia* Volume 4 (4): 198-209, 2000.

Kerényi Z, P. Stella, **Bosnyák Z**, Tabák AG, Tamás G: Association Between Central Adiposity and Multimetabolic Syndrome in a Special Cohort of Women with Prior Gestational Diabetes. *Diabetes Care*, Volume 22: 876-877, 1999. **IF: 5.076**

Kerényi Zs, Pánczél P, Tabák ÁGy, **Bosnyák Zs**, Bíbok Gy, Nádasi Á, Stella P, Tamás Gy: Terhesség kapcsán észlelt “enyhe” diabéteszformák reklassifikációja: szigetsejt- és GAD-ellenes antitestek gyakorisága az utánkövetéskor (Reclassification of “Mild” Diabetes Forms detected during Pregnancy: Frequency of Islet Cell and GAD Antibodies at Follow-up). *Magyar Belorvosi Archivum* 52: 369-374, 1999.

**Közlemények összesített impakt faktora: 25.0**