

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, Prof. Dr. Molnár Gergő Attila

**Daganat megjelenésének kockázata az incidens és a
prevalens 2-es típusú cukorbetegség körében
Magyarországon**

Doktori (PhD) értekezés

Abonyi-Tóth Zsolt



Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar

II. sz. belgyógyászati Klinika és Nefrológiai, Diabetológiai Centrum

Pécs, 2025

1 Bevezetés

A kettes típusú diabétesz (T2DM) világszerte magas prevalenciát mutat. A betegséghez kardiovaszkuláris kockázatok társulnak, továbbá magasabb daganat incidencia is megfigyelhető.

A daganat világszerte egyre nagyobb terhet jelent, bár a különböző földrajzi területek eltérő mértékben érintettek. Magyarországon a daganat incidenciája a becslések szerint évente 0–0.9%-kal csökken.

A daganatoknak és a T2DM-nek számos közös rizikófaktor van. A glükotoxicitás, a hyperinsulinaemia, a gyulladás és az oxidatív stressz a fő felelősei a T2DM hosszútávú szövődményei kialakulásának. Az elhízás tovább növeli a T2DM és a daganatok kockázatát.

A témában a legtöbb adat a prevalens T2DM betegek esetén áll rendelkezésre. Az újonnan felfedezett T2DM betegek esetén a daganat incidenciájának a vizsgálata mélyebb betekintést engedhet ezen betegségek tulajdonságaiba. A daganatok korai megjelenése a T2DM diagnózisa után utalhat arra, hogy a betegség kialakulása akár évekkkel is megelőzheti magát a diagnózist.

Ebben a dolgozatban megvizsgáltuk a frissen diagnosztizált T2DM-betegek esetén a daganatok megjelenését. A diagnózis után csak egy évet vizsgáltunk, így a hosszú távú antidiabetikum kezelésnek a hatása a daganatok kialakulására még elhanyagolható. A daganat kialakulásának esélye nagy elemszámú kontrollcsoporthoz hasonlítható. A dolgozatban nem csak a T2DM, hanem a nem és a kor kapcsolatát is vizsgáltuk a daganatok kialakulásának a kockázatával.

A daganat világszerte a második leggyakoribb halálok, de a fejlett országokban az első, emiatt a prevalens T2DM-betegek esetén is indokoltnak láttuk a daganatok epidemiológiájának vizsgálatát.

A korábbi vizsgálatok többsége csak egy daganattípusra koncentrált vagy egy kisebb betegcsoportot vizsgált, ebben a dolgozatban azonban robusztus, az egész országra kiterjedő vizsgálatot mutatunk be a daganatok megjelenéséről a T2DM-betegek körében. Megvizsgáltuk a nem és a kor hatását, az időbeni változást több mint 20 daganattípusra.

2 Célkitűzések

2.1 A daganatos betegségek incidenciájának vizsgálata az újonnan diagnosztizált, incidens T2DM betegek körében, a nem-diabéteszes populációhoz viszonyítva.

1. Hogyan alakult a daganat megjelenésének a kockázata az újonnan diagnosztizált T2DM-betegek esetén a diabéteszmentes populációhoz viszonyítva?
2. Hogyan alakult a daganat megjelenésének a kockázata az újonnan diagnosztizált T2DM-betegek esetén a diabéteszmentes populációhoz viszonyítva nemi és korcsoportos bontásban?
3. Változott-e a vizsgált időszakban a daganat megjelenésének a kockázata az újonnan diagnosztizált T2DM-betegek, illetve a diabéteszmentes populáció esetén?
4. Volt-e különbség a trendben a két alpopuláció között?
5. Melyek voltak a leggyakoribb daganattípusok a két alpopulációban?

2.2 A daganatos betegségek incidenciájának vizsgálata a korábban diagnosztizált, prevalens T2DM-betegek körében, a nemdiabéteszes populációhoz viszonyítva.

1. Hogyan alakult a daganat megjelenésének a kockázata a prevalens T2DM-betegek esetén a diabéteszmentes populációhoz viszonyítva?
2. Hogyan alakult a daganat megjelenésének a kockázata a prevalens T2DM-betegek esetén a diabéteszmentes populációhoz viszonyítva nemi és korcsoportos bontásban?
3. Változott-e a vizsgált időszakban a daganat megjelenésének a kockázata a prevalens T2DM-betegek, illetve a diabéteszmentes populáció esetén?
4. Volt-e különbség a trendben a két alpopuláció között?
5. Melyek voltak a leggyakoribb daganattípusok a két alpopulációban?

3 Anyag és módszer

A vizsgálatot a TUKEB (Tudományos Kutatásetikai Bizottság) a BMEÜ/325-1/2022/EKU számú engedélyben hagyta jóvá

Tíz éves korcsoportokat határoztunk meg amikor a daganatokat a lokalizációtól függetlenül vizsgáltuk. Az egyes daganattípusok esetén csak a 18–59 és 60– korcsoportokat különítettünk el, mert egyrészt ez szerepel a WHO ajánlásban az idősebb populáció meghatározásához, másrészt a 60– korcsoportba tartozott a kockázatnak kitett nem diabéteszes populáció negyede, így a vizsgálathoz kellően nagy elemszám állt rendelkezésre. A NEAK a 10 alatti betegcsoportok esetén nem ad ki adatokat, ezért részletesebb korcsoportbontás nem volt lehetséges.

A vizsgálatban két adatbázist használtunk. A felnőtt T2DM, illetve daganatos betegek adatai a NEAK (Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő) adatbázisából származtak. A teljes magyar populáció létszámához a KSH (Központi Statisztikai Hivatal) honlapján szereplő adatokat használtuk. A kettő összevetésével tudtuk meghatározni a diabétesz- és daganatmentes populáció létszámát az egyes években.

Az általunk fejlesztett algoritmus a lejelentett BNO (Betegségek Nemzetközi Osztályozása, 10-es verzió) kódok és kiváltott gyógyszerek alapján képes meghatározni a diabétesz diagnózisának időpontját, illetve a típusát. Egy hét lépéses hierarchikus algoritmus alapján meghatároztuk a T1DM-betegeket, akiknek kizárásával kaptam a vizsgált T2DM-betegkört. A vizsgálatba a felnőtt betegeket válogattuk be. Az elemzésből kizártuk azokat, akiknél 2009 és 2014 között daganatot diagnosztizáltak. A daganat típusának és megjelenési idejének meghatározásához is egy korábban általunk kidolgozott módszert használtunk.

Az index időpontot úgy határoztuk meg, hogy az egy éves utánkövetési időszak ne nyúljon bele a 2020-as évbe, amikor a COVID miatti lezárások torzíthatják az eredményeket. Ez az incidens betegek esetén 2015–2018, míg a prevalensek esetén 2015–2019 volt.

A diabéteszmentes populáció létszámát úgy határoztuk meg minden naptári év elején, hogy a KSH által jelentett populációból kivontuk a NEAK adatbázis alapján már ismert diabéteszes, vagy abban az évben diabétesszel diagnosztizált betegek számát.

3.1 Statisztikai elemzés

Az elemzés az R 4.3.1 verziójával, a MASS csomag 7.3-60 verziójának felhasználásával készült.

A kutatás során azt vizsgáltuk, hogy az index időpontot követő 365 napon belül megjelent-e daganatos betegség. A T2DM-betegeket és a kontrollcsoportot logisztikus regresszióval hasonlítottuk össze, ahol a célváltozó a daganat megjelenése volt, magyarázó változók a diabétesz jelenléte, az index év, a nem és a korcsoport, valamint ezek interakciói voltak. Ily módon a regressziós modell segítségével meg tudtuk becsülni az egyes nemek és korcsoportok esetén a daganat kockázatát, valamint a T2DM-betegyek és a kontrollcsoport közti esélyhányadost (OR), valamint a kockázat éves változását. Amikor az egyes daganattípusokat vizsgáltuk, akkor pozitív esetnek csak az adott daganattípus megjelenését tekintettük.

A fenti mérőszámokat a nemekre, korcsoportokra és a teljes magyar populációra összegezve is kiszámoltuk. Ehhez paraméteres bootstrap szimulációt használtunk. A regressziós modell becsléseit és azok standard hibáját, valamint a modell kovarianciamátrixát felhasználva egy millió ismétléssel becsültük az egyes csoportokban a kockázatokat. Az összegzésnél az egyes korcsoportok és nemek átlagos létszámával súlyoztunk. Ily módon nemre és korra korrigált, a magyar populációra érvényes becsléseket, konfidencia-intervallumokat és p-értékeket kaptunk. A becslésekben nem okozott torzítást az, hogy a diabéteszes és a diabétesz mentes körben a korcsoport megoszlás nagyon különböző volt.

Az elemzés egy-egy része több összehasonlítást is tartalmazott, emiatt felmerülhet az alfa-infláció jelensége. Ennek kiküszöbölésére az egyes részelemzések esetén a Benjamini-Hochberg eljárást használtuk. Az 5% FDR (False Discovery Rate) mellett minden esetben meghatároztuk azt a p-értéket, amelynél kisebbeket szignifikánsnak tekintve az esetek legfeljebb 5%-ában követünk el elsőfajú hibát.

4 Eredmények

4.1 Incidens cukorbetegség incidens daganatai

A 2015–2018 években 54 851, 52 592, 48 947, valamint 47 464 újonnan diagnosztizált felnőtt T2DM beteget találtunk, akiknél akkor még nem volt ismert daganatos betegség. A kontrollcsoportba 7 171 520, 7 115 034, 7 050 703, illetve 7 002 327 fő került.

4.1.1 A korcsoportok megoszlása

A kockázatnak kitett csoportot tekintve a nem diabéteszesek 39,35%-a 40 év alatti, az egyes korcsoportok aránya monoton csökkent, a 80–korcsoportban már csak 3,98%. Az incidens T2DM betegek esetén a korcsoport megoszlása egész más volt. A 40 év alattiak aránya csak 4,49%, mely emelkedett és a 60–69 évesek körében érte el a maximumot, 31,45%-ot, majd csökkent 9,35%-ra a 80 év felettiekénél. Az új daganatos betegek között a két betegcsoport koreloszlása sokkal jobban hasonlított.

4.1.2 Nyers incidencia

Az 1000 kockázatnak kitett főre jutó nyers esetszám a 40 év alatti T2DM-betegeknél 3,57–4,32 között mozgott, míg csak 0,86–0,95 volt a nem diabéteszes populációban. A 70 év feletti két korcsoportban volt a legnagyobb a kockázat. A T2DM-betegeknél 38,72–48,37 közötti értékeket láttunk, míg a nem diabéteszesek esetén ennek nagyjából a fele, 19,90–21,74 volt a nyers incidencia.

4.1.3 A daganatok megjelenéséig eltelt idő a T2DM-betegek körében

Az egy éven belül előforduló daganatok 30%-a a cukorbetegség diagnózisa után rendkívül rövid idő alatt, egy hónapon belül megtörtént, az időarányosan várt 8% helyett. A daganattípustól függően ez az érték 16,5% és 48,5% között változott. Legnagyobb arányban a nyelőcső daganatot észlelték egy hónapon belül. Minden daganattípusra jellemző volt az időarányosnál nagyobb gyakoriság már az első hónapban. A megjelenésig eltelt idő átlagosan 117,9 nap volt.

4.1.4 Keresztmetszeti kép, minden daganat

A daganat megjelenésének esélyhányadosa 4,32 (4,14–4,53; $p<0,0001$) volt a teljes populációban. A férfiak esetén az esélyhányados 4,7 (4,43–5,02; $p<0,0001$), míg a nők esetén 3,94 (3,70–4,22; $p<0,0001$) volt. A nemek között nem volt szignifikáns eltérés.

Korcsoport bontásban jelentős különbséget láttunk a fiatalok és az idősök között. A 18–39 évesek esetén volt a legnagyobb a többletkockázat, $OR=4,22$ (2,45–7,92). Az idősebbek felé haladva az esélyhányados monoton módon csökkent, de még a 80 év felettiekénél is 1,97 (1,75–2,22) volt.

A férfiak esélyhányadosa a teljes populációban 20%-kal magasabb volt, mint a nőké. Kor szerinti bontásban a legnagyobb különbség a 40–49 éves férfiak és nők között volt. 50 és 69 év között gyakorlatilag nem volt különbség, majd 80 év felett a T2DM-es férfiak többletkockázata már csak 70%-a volt a T2DM-es nők többletkockázatának.

4.1.5 Tendencia, minden daganat

A nem cukorbeteg csoportban a kockázat átlagos éves változása -1,86% (-2,29%–-1,44%; $p<0,0001$) volt, nemi bontásban -1,94% (-2,55%–-1,34%; $p<0,0001$) volt a férfiaknál és -1,79% (-2,38%–-1,20%; $p<0,0001$) a nőknél, azaz a vizsgált négyéves időszakban az incidencia határozott csökkenését láttuk.

A fentiekkel szemben a frissen diagnosztizált T2DM-betegek esetén a teljes populációban enyhe, de nem szignifikáns növekedés volt észlelhető, évente 0,27% (-2,32%–2,60%; $p=0,9291$). Ez azonban nem különbözött szignifikánsan a nem cukorbeteg trendjétől ($ORR=1,02$; 0,99–1,05; $p=0,1174$). A jóval kisebb esetszám miatt a becslések sokkal bizonytalanabbak, ez is oka annak, hogy szignifikáns különbségeket nem találtunk.

A T2DM-betegek esetén a 40–49 éves korcsoportban láttunk kicsit nagyobb csökkenést a többihez képest, mely nem volt szignifikáns. A nem diabéteszes populációban a 70–79 éves korosztály változása tért el a többiek átlagától, mert kevésbé csökkent náluk.

4.1.6 Korcsoportmegoszlás az egyes daganattípusok esetén

A melanóma és az emlőrák esetén 0,5 alatti arányt figyeltünk meg, ezeknél a fiatalabb T2DM-betegek alulreprezentáltak voltak. Az arány 0,7 felett volt a tüdőrák, a Non-Hodgkin szindróma, a hasnyálmirigyrák, a méhrák, a vese- és a prosztatarák esetén. Ezeknél az átlaghoz képest nagyobb volt a T2DM-betegek körében a fiatalabbak aránya.

4.1.7 A daganattípusok megoszlása az incidens T2DM-betegek és a nem diabéteszesek között.

A daganatok megoszlása között szembetűnő különbség volt az emlődaganat esetén, ahol az incidens T2DM-betegek esetén az arány csak 8% volt a nem diabéteszeseknél látható 13,8% helyett. A hasnyálmirigy daganat aránya viszont 11,7% volt a T2DM esetén a 3%-hoz képest.

Legalább egy százalékponttal gyakoribb volt a T2DM-betegeknél még a vese- (4,5% vs. 3,1%) és a májdaganat (2,5% vs. 1,3%). A nem diabéteszes populációban gyakoribb volt a melanoma (2,1% vs. 4,2%), a szájüreg- (1,8% vs. 4,1%) és a méhnyakrák (0,8% vs. 2%).

4.1.8 Keresztmetszeti kép, daganatok szerinti bontásban

Amennyiben az egyes daganatok előfordulását vizsgáltuk, jelentős eltéréseket tapasztaltunk. Kiemelkedően magas volt az esélyhányados a hasnyálmirigy-daganat esetén: 17,43. Ezt követte a máj (8,81), a vese (6,67), a méh (5,99), az epehólyag (5,52), a húgyhólyag (5,47), a gyomor (5,12) és az agy daganata (5,10), melyeknél az esélyhányados meghaladta az ötöt.

4.1.9 Tendencia, daganatok szerinti bontásban

A nem cukorbeteg csoportban többnyire csökkenést láttunk, nyolc daganat esetén szignifikáns mértékben. Nemi és korcsoportos bontásban is előfordultak szignifikáns változások. Ezek közül kilógott az emlődaganat a 18–59 éves korosztályban, ahol növekedett a kockázat. A fentiekkel szemben a frissen diagnosztizált T2DM-betegek esetén vegyes volt a kép. Szignifikáns változás egyedül a 18–59 éves csoportban volt a myeloma esetén.

Amennyiben nemek szerint bontottuk a két populációt, akkor a nem diabéteszes csoportban a myeloma incidenciája növekedett a férfiaknál és csökkent a nőknél. Más szignifikáns különbség nem volt a nemek között.

A T2DM-beteg és a nem diabéteszes populációt daganatonként összehasonlítva egyedül a vastagbél-daganat esetén volt szignifikáns különbség, ahol a T2DM-betegek esetén növekedett az incidencia, míg a nem diabéteszeseknél csökkent.

4.2 Prevalens cukorbetegség incidens daganatai

A 2015–2019 években 564 486, 584 891, 602 844, 615 259, valamint 625 811 prevalens felnőtt T2DM-beteget találtunk, akiknek akkor még nem volt ismert daganatos betegsége. A kontrollcsoportba 7 171 520, 7 115 034, 7 050 703, 7 002 327, illetve 6 973 636 fő került.

4.2.1 A korcsoportok megoszlása

A kockázatnak kitett csoportot tekintve a nem diabéteszesek 39,06%-a volt 40 év alatti, az egyes korcsoportok aránya monoton csökkent, a 80–korcsoportban már csak 3,97% volt.

A prevalens T2DM betegek esetén a korcsoport megoszlás egész más volt. A 40 év alattiak aránya csak 0,19% volt, mely emelkedett és a 70–79 évesek körében érte el a maximumot, 38,03%-ot, majd csökkent 16,9%-ra a 80 év felettiekénél. Az új daganatos betegek között a két betegcsoport koreloszlása sokkal jobban hasonlított, mint a kockázatnak kitettek között.

4.2.2 Nyers incidencia

Az 1000 kockázatnak kitett főre jutó nyers esetszámokat az egyes években, nemi bontásban és egyben azt találtuk, hogy ez 1,55–2,51 között mozgott a 40 év alatti T2DM-betegeknél, míg csak 0,81–0,95 között a nem diabéteszes populációban. A 70 év feletti két korcsoportban volt a legnagyobb a kockázat. A T2DM betegeknél 20,01–23,29 közötti értékeket láttunk, a nem diabéteszesek esetén ehhez hasonlóan 19,52–21,74 volt a nyers incidencia.

4.2.3 A daganatok megjelenéséig eltelt idő

A daganatok megjelenését minden évben a január elsejét követő 365 napban vizsgáltuk. Ez idő alatt a daganatok megjelenése lényegében egyenletesen történt. Az egy hónapon belüli megjelenések aránya 8,2 és 10,4% között volt, az összes daganatra nézve 8,9%. A megjelenésig eltelt idő átlagosan 178,4 nap volt, az érték a különböző daganattípusok esetén 168,9 és 186,4 között mozgott.

4.2.4 Keresztmetszeti kép, minden daganat

A daganat megjelenésének esélyhányadosa 2,50 (2,46–2,55; $p < 0,0001$) volt a teljes populációban. A férfiak esetén az esélyhányados 2,76 (2,70–2,82; $p < 0,0001$), míg a nők esetén 2,27 (2,22–2,33; $p < 0,0001$) volt. A nemek között szignifikáns eltérés volt, a férfiak többletkockázata volt magasabb.

Korcsoportos bontásban is jelentős különbséget láttunk a fiatalok és az idősek között. A 18–39 évesek esetén volt a legnagyobb a többletkockázat, $OR = 2,23$ (1,58–3,25; $p < 0,0001$). Az idősebbek felé haladva az esélyhányados jellemzően csökkent: 1,26, illetve 1,27 volt a 40–49 és az 50–59 éves korcsoportban, majd 1,08 a 60–69 és a 70–79 éves korcsoportban egyaránt. A 80 év felettiéknél már nem volt szignifikáns különbség: $OR = 0,98$ (0,94–1,03; $p = 0,4568$).

4.2.5 Tendencia, minden daganat

A kontrollcsoportban a kockázat átlagos éves változása -1,79% (-2,07%–1,52%; $p < 0,0001$) volt, nemi bontásban -1,91% (-2,31%–1,52%; $p < 0,0001$) a férfiaknál és -1,68% (-2,06%–1,29%; $p < 0,0001$) a nőknél, azaz a vizsgált ötéves időszakban is az incidencia határozott csökkenését láttuk. Korcsoport bontásban, de nemi bontás nélkül a 70–79 éves csoport kivételével mindenütt szignifikáns csökkenést tapasztaltunk.

A prevalens T2DM-betegek esetén a teljes populációban is enyhe, de nem szignifikáns csökkenés volt észlelhető, évente -0,50% (-1,12%–0,10%; $p = 0,0991$). Korcsoportos bontásban az 50–59 évesek körében szignifikáns csökkenés adódott (-2,63%; -4,59%–0,66%; $p = 0,0091$).

4.2.6 Korcsoportmegoszlás az egyes daganattípusok esetén

A prevalens T2DM-betegek esetén a nagyobb esetszámok miatt részletesebben tudtuk vizsgálni a korcsoportmegoszlást.

Minden daganattípus esetén azt láttuk, hogy a nem-diabéteszesek körében volt nagyobb a fiatalkori daganat aránya. A legnagyobb különbség a méhnyakrák és a melanóma esetén volt tapasztalható.

4.2.7 A daganattípusok megoszlása a prevalens T2DM-betegek és a nem diabéteszesek között.

A daganatok megoszlása között szembetűnő különbség volt az emlődaganat esetén, ahol az incidens T2DM-betegek esetén az arány csak 7,9% volt a nem diabéteszeseknél látható 13,8% helyett. A hasnyálmirigy daganat aránya viszont 11,9% volt a T2DM esetén a 3%-hoz képest.

Legalább egy százalékponttal gyakoribb volt a T2DM-betegeknél még a vese- (4,6% vs. 3,1%) és a májdaganat (2,5% vs. 1,3%). A nem diabéteszes populációban gyakoribb volt a melanóma (2,1% vs. 4,2%), a szájüregi (1,8% vs. 4,8%) és a méhnyakrák (0,7% vs. 2%).

4.2.8 Keresztmetszeti kép, daganatok szerinti bontásban

Amennyiben az egyes daganatok előfordulását vizsgáltuk, jelentős eltéréseket tapasztaltunk. A sort itt is a máj- és a hasnyálmirigy-daganat vezette, de most a májdaganat került az első helyre: OR=5,65 (5,08–6,29; $p<0,0001$) illetve 4,35 (4,06–4,67; $p<0,0001$). Ezeket követte az epehólyag (3,66; 3,17–4,28; $p<0,0001$), a méh (3,60; 3,20–4,06; $p<0,0001$), a vese (3,40; 3,11–3,73; $p<0,0001$) és a gyomor (3,13; 2,83–3,48; $p<0,0001$) daganata, melyeknél az esélyhányados meghaladta a hármat. A vizsgált daganatok esetén itt is a méhnyak és a herék esetén láttunk eltérő viselkedést, ezeknél az esély kisebb volt a diabéteszes betegekben, mint a kontrollban, utóbbi szignifikánsan: (0,87; 0,67–1,14; $p=0,3203$, valamint 0,49; 0,36–0,67; $p<0,0001$).

A fiatalok esetén jelentősen nagyobb volt az epehólyag többletkockázata. Ezt követi a prosztata, a vese, a méh, a tüdő, a hasnyálmirigy, a nyelőcső és a vastagbél daganata, ahol a fiatalabbak többletkockázata szignifikánsan nagyobb volt, legalább háromszoros.

Egyedül a heredaganat az, ahol a fiatalabbak kockázata lényegesen kisebbnek tűnt, de a két csoport különbsége nem volt szignifikáns.

A nemek között kisebb különbségek voltak. A melanóma, a máj daganata, a húgyhólyag, a vastagbél és a tüdő daganata esetén volt szignifikánsan nagyobb a férfiak többletkockázata, míg a szájüregi daganatok esetén a nőké.

4.2.9 Tendencia, daganatok szerinti bontásban

A nem cukorbeteg csoportban többnyire csökkenést láttunk, tíz daganat esetén szignifikáns mértékben, míg a non-Hodgkin limfóma incidenciája növekvő tendenciát mutatott. Nemi és korcsoportos bontásban is előfordultak szignifikáns változások. Ezek közül az emlő- és a pajzsmirigydaganat esetén a 18–59 éves korosztályban növekedett a kockázat.

A fentiekkel szemben a prevalens T2DM-betegek esetén vegyes volt a kép. Szignifikáns változás a 60-éves csoportban és a férfiaknál, valamint összességében volt a gyomorrák esetén. A fiatalok esetén csökkent a májrák kockázata. Megfigyelhető volt, hogy a jóval kisebb esetszám miatt a becslések sokkal bizonytalanabbak, ez is oka annak, hogy szignifikáns különbségeket nem találtunk.

A T2DM-betegek esetén a 18–59 éves és az idősebb korcsoport között szignifikáns különbség volt a májrák esetén. Az incidencia jobban csökkent a fiatalabbak körében.

A nem diabéteszes populációban a máj, a tüdő, az emlő, a pajzsmirigy, a szájüreg, a gége és a méhnyak daganata mutatott szignifikánsan eltérő trendet a két korcsoportban. Az emlő- és pajzsmirigydaganat esetén a fiatalabbaknál növekedés volt, a többi esetben viszont az ő trendjük volt kedvezőbb. Amennyiben a nemek szerint bontottuk a két populációt, akkor a nem diabéteszes csoportban a tüdőrák incidenciája jobban csökkent a férfiaknál, mint a nőknél. Más szignifikáns különbség nem volt a nemek között.

5 Megbeszélés

A vizsgálatunk fő erőssége, hogy a NEAK és a KSH adatai alapján a teljes felnőtt magyar populációt fel tudtuk térképezni. Az egészségbiztosító adatai alapján elég pontosan megállapítható, hogy kik és mióta szenvednek diagnosztizált cukor- illetve daganatos betegségben, így a vizsgálat eredményei pontos becslést adnak a teljes felnőtt, magyar populációra. Lehetőségünk volt a nemi, életkori különbségek kimutatására egyben és az egyes érintett szervek esetén is, keresztmetszeti képet és időbeni változást egyaránt vizsgálva.

Limitáció azonban az, hogy a NEAK adatvédelmi szabályai miatt 10 főnél kisebb betegcsoportokra nem ad ki adatot, így a ritka esetek vizsgálata nem volt lehetséges. További korlát, hogy labordiagnosztikai eredmények vagy a betegek státuszára vonatkozó adatok (például BMI, testsúly), sem pedig klinikai és laborvizsgálati eredmények (például HbA_{1c}) nem érhetőek el az adatbázisban, így ezekre a modellekben nem lehetett korrigálni. A vizsgálat az alacsony esetszám miatt a T1DM betegekre nem tartalmaz adatokat, mint ahogy a gyermekekre sem. Nagy különbség volt a két csoport életkori megoszlásában, de ezeket a különbségeket a statisztikai módszer kiválasztásával kezelni tudtuk.

Az újonnan felfedezett és a prevalens T2DM-betegeket egyaránt vizsgáltuk. Bár a két csoportban a többletkockázat abszolút értékben eltérő volt a cukorbetegség-mentes kontrollcsoporthoz képest, a megfigyelések azonosak voltak: a cukorbetegség fokozott kockázatnak voltak kitéve, mely 2015-től növekedett, ugyanis a kontrollcsoportban a daganat incidenciája enyhe csökkenést mutatott, míg a cukorbetegre ez nem teljesült. A különböző szervek hasonló arányban voltak érintettek a régi és az új betegek között, míg a cukorbetegség-mentes populációban ettől eltérő arányokat tapasztaltunk.

A dolgozat fontos megállapítása, hogy a fiatalabb cukorbetegre esetén a többletkockázat magasabb, körükben az időben elvégzett szűrővizsgálatok életet menthetnek annak ellenére, hogy az alacsony abszolút kockázat miatt kevesebb a tényleges megbetegedés, mint az idősebb korosztályokban.

5.1 Incidens cukorbetegség incidens daganatai

Az általános és a szervspecifikus daganatincidenciát, illetve annak éves változását vizsgáltuk az újonnan diagnosztizált T2DM-betegek körében a diagnózist követő első évben a diabéteszmentes populációhoz viszonyítva 2015 és 2018 között. Az eredményeket nemre és korra korrigáltuk. A kontrollcsoport a teljes magyar diabéteszmentes populáció volt. Tudomásunk szerint ez az első olyan vizsgálat, ahol kifejezetten a T2DM betegek daganatincidenciáját vizsgálták meg négy egymást követő évben.

A vizsgálat során azt tapasztaltuk, hogy a diabéteszes betegek esetén az 1 000 főre eső megbetegedések száma 32,11 volt, míg a kontroll esetén lényegesen kevesebb, csak 6,75, az esélyhányados 4,32 volt.

Szinte minden daganattípus esetén emelkedett kockázatot tapasztaltunk, a méhnyak- és a hererák kivételével. Ebben a vizsgálatban is a hasnyálmirigyrák többletkockázata volt a legnagyobb.

A daganat diagnosztizálása az esetek 30%-ában már az első hónapban megtörtént. Ennek hátterében az is állhat, hogy maga a diabétesz későn kerül felfedezésre, amikor már a szövődményei is kialakultak. Az is előfordulhat, hogy a daganat kerül előbb felfedezésre. A hiperglikémiával összefüggő metabolikus változások elősegíthetik a daganatok kifejlődését már a prediabéteszes állapotban is, amint erre az irodalomban is vannak már bizonyítékok.

Figyelembe kell azonban venni, hogy fordított ok-okozati összefüggés is lehetséges, főleg a hasnyálmirigy daganata esetén, amikor az inzulintermelésért és -szekrécióért felelős béta-sejtek károsodnak és működésképtelenné válnak, ami cukorbetegséghez vezet. Az utóbbi lehetőség más daganattípusok esetén sem zárható ki.

Másrészről a T2DM diagnózist néhány hónapon belül követő daganat megjelenést okozhatja torzítás is. A T2DM diagnózisa után ugyanis rutinszerűen egy alaposabb kivizsgálás következik, melynek során egy már meglevő, de még nem diagnosztizált daganatot észrevehetnek. Ez az epidemiológia kutatásokban ugyan torzításokat okozhat, de orvosi szempontból rendkívül fontos lehet. Nevezetesen, a T2DM diagnózisa után hat hónapon belül feltétlenül érdemes lehet az alapvető daganatszűrési eljárások (hasi ultrahang, mellkasröntgen, székletvérteszt, nőgyógyászati szűrés, stb.) elvégzése.

Tekintettel arra, hogy a T2DM incidenciája a fiatalok körében is növekszik, a szűrésük a jövőben egyre több időben diagnosztizált daganathoz és ezáltal megmentett éllethez vezethet. Ugyanazt a mintázatot láttuk ugyanis a fiatal, új T2DM-es betegek körében itt is, mint ami a kardiovaszkuláris komorbiditás és mortalitás esetén is megfigyelhető.

Azt találtuk, hogy a daganatok incidenciája a vizsgált négy esztendő alatt nem változott a friss T2DM-betegek körében, miközben enyhén csökkent a diabéteszmentes populációban. Utóbbi összecseng a daganatok (melanóma nélkül) korstandardizált incidenciarátájának becsült nagyon enyhe éves csökkenésével, amely világszinten -0,2% (KI: -0,9%–0,5%) és Magyarországon is -0,9% és 0% között volt 2010 és 2019 között. Ebből az látszik, hogy a stagnáláshoz hozzájárulhatnak a T2DM-betegek.

5.2 Prevalens cukorbetegség incidens daganatai

Az általános és a szervspecifikus daganatincidenciát illetve annak éves változását vizsgáltuk a prevalens T2DM-betegek körében a diabéteszmentes populációhoz viszonyítva 2015 és 2019 között. Az eredményeket nemre és korra korrigáltuk. A kontrollcsoport a teljes magyar diabéteszmentes felnőtt populáció volt.

Azt tapasztaltuk, hogy a T2DM-beteg férfiak többletkockázata magasabb, mint a nőké. A különböző korcsoportok másként voltak érintettek a T2DM- és a kontrollcsoportban. A diabéteszmentes populációban a daganat incidencia csökkent, ami több korcsoportban külön is kimutatható volt, miközben a T2DM csoportban hasonló jelenség nem volt igazolható.

A daganattal érintett szervek megoszlása is különböző volt a két csoportban, például a vese-, a hasnyálmirigy- és a májdaganat gyakoribb, míg az emlő- és a heredaganat ritkább a T2DM-betegek körében. A legnagyobb többletkockázata sorrendben a máj, a hasnyálmirigy, az epehólyag, a méh, a vese és a gyomor daganatának volt.

A legtöbb daganattípusnál a fiatalabbak többletkockázata nagyobb volt, mint az idősebbeké. A nem diabéteszes csoportban az epehólyag, a gyomor, a vastagbél, a húgyhólyag, a tüdő, a nyelőcső, a szájüreg, a gége és a méhnyak daganatának incidenciája csökken szignifikánsan, míg a T2DM-betegek esetén csak a gyomordaganaté. Szignifikáns növekedés egyedül a diabéteszmenteseknél a non-Hodgkin limfóma esetén volt látható.

Ellenőriztük, hogy fennáll-e az irodalom által feltételezett pozitív asszociáció a T2DM és a daganatok között. Az általunk mért többletkockázat a T2DM-betegség esetén jellemzően magasabb volt, mint ami az irodalomban található, és ennek számos oka lehet. Az elhízás például jól ismert rizikófaktor mind a daganat, mind a T2DM kialakulásában, és confounder-ként jelenhet meg a T2DM és a daganatok közti összefüggés vizsgálatakor. Több vizsgálatban is korrigáltak különböző markerekre, például a BMI-re, mely az elhízás markere, és ez jelentősen megváltoztathatta az eredményeiket. Ebben a vizsgálatban mi nem korrigáltunk sem a BMI-re, sem más anthropometriai paraméterre, a NEAK adatbázisa ugyanis nem tartalmaz efféle adatot. Ez például okozhatja az adataink és az irodalmi adatok közti eltérést. Ezekon kívül demográfiai és etnikai tényezők is befolyásolhatják a különbségeket más országok adataihoz képest.

Az adataink szerint a diabéteszmentes populációban szinte minden korcsoportban a daganat incidenciájának csökkenése volt látható a vizsgált öt évben., míg a T2DM csoportban összességében nem volt igazolható változás. Csak az 50–59 korcsoportban volt szignifikáns csökkenés. A metabolizmussal összefüggő daganatok világszerte növekvő trendet mutatnak (AAPC=0,74; 0,71–0,76). A „Global Burden of Disease” tanulmány Magyarországot a -0,9–0%-os átlagos évenkénti százalékos változás kategóriába helyezte el, míg adataink szerint ez az érték -1,78 a diabéteszmentes és -0,5 a T2DM populációra.

6 Téziseim

I. „A daganatos betegségek incidenciájának vizsgálata az újonnan diagnosztizált, incidens T2DM betegek körében, a nem-diabéteszes populációhoz viszonyítva” kutatásra vonatkozóan: (Abonyi-Tóth, Z., Rokszin, G., Fábián, I., Kiss, Z., Jermendy, G., Kempler, P., Lengyel C., Wittmann I., Molnár G. A., Sütő, G. (2024). Incident Cancer Risk in Patients with Incident Type 2 Diabetes Mellitus in Hungary (Part 1). *CANCERS*, 16(9). <http://doi.org/10.3390/cancers16091745>)

IF: 4,5

1. A frissen diagnosztizált felnőtt T2DM-betegek esetén egy daganat egy éven belüli felfedezésének esélye 4,32-szor nagyobb, mint a diabéteszmentes embereknek.
2. Korcsoportos bontásban a 18–39 évesek esetén a legnagyobb a többletkockázat (OR=4,22), mely az idősebbek felé haladva monoton csökken, még a 80 év felettiek esetén is 1,97.
3. A férfiak és nők többletkockázata nem különbözik szignifikánsan.
4. Az új T2DM-betegek esetén az incidencia enyhén, de nem szignifikánsan növekszik, míg a diabéteszmentesek között szignifikánsan csökken.
5. Az egyes daganattípusok között jelentős különbségek vannak. A legnagyobb többletkockázata a hasnyálmirigy, a máj és a vese daganatának van.
6. Az időarányosan várt 8% helyett az egy éven belül felfedezett daganatok 30%-a már az első hónapban megjelenik.

II. „A daganatos betegségek incidenciájának vizsgálata a korábban diagnosztizált, prevalens T2DM-betegek körében, a nem diabéteszes populációhoz viszonyítva” kutatásra vonatkozóan: (Abonyi-Tóth, Z., Rokszin, G., Sütő, G., Fábián, I., Kiss, Z., Jermendy, G., Kempler P., Lengyel C., Wittmann I., Molnár, G. A. (2024). Incident Cancer Risk of Patients with Prevalent Type 2 Diabetes Mellitus in Hungary (Part 2). *CANCERS*, 16(13). <http://doi.org/10.3390/cancers16132414>)

IF: 4,5

1. A prevalens felnőtt T2DM-betegek esetén egy daganat egy éven belüli felfedezésének esélye 2,5-szer nagyobb, mint a diabéteszmentes embereknek.

2. Korcsoport bontásban a 18–39 évesek esetén a legnagyobb a többletkockázat ($OR=2,33$), mely az idősebbek felé haladva csökken, a 80 év felettiek esetén már nem szignifikáns, 0,98 értékű.
3. A férfiak többletkockázata szignifikánsan nagyobb, mint a nőké.
4. A prevalens T2DM-betegek esetén az incidencia enyhén, de nem szignifikánsan, míg a diabéteszmentesek között szignifikánsan csökken.
5. Az egyes daganattípusok között jelentős különbségek vannak. A legnagyobb többletkockázata a máj, a hasnyálmirigy és az epehólyag daganatának van.

7 Következtetések

Összességében az incidens T2DM-betegek esetén a daganatok előfordulásának többletkockázata 4,45-szoros volt. Tizennyolc olyan szerv volt, melynek daganata gyakoribb a diabéteszes betegek esetén, köztük a hasnyálmirigy, a máj és a vese esetén volt a legnagyobb a többletkockázat. A fiatal betegek esetén lényegesen nagyobb többletkockázat volt megfigyelhető, hasonlóan a kardiovaszkuláris eseményekhez. A daganat incidencia enyhén csökkent a diabéteszmentes populációban, de stagnált a friss T2DM-betegek körében. A kor-, nem- és szervspecifikus eredmények további vizsgálatokat igényelnek. Érdekes lehet újraértékelni a jelenlegi szűrési stratégiát a friss T2DM-betegek, közülük főként a fiatalabbak esetén.

A prevalens T2DM-betegek között is két és félszeres többletkockázatot figyeltünk meg. Az eredményeink azt mutatják, hogy a korcsoport megoszlás, illetve a daganattal érintett szervek megoszlása eltér a kontrollcsoportéhoz képest. Az időbeni csökkenés is kisebb a T2DM-betegek esetén. Összességében megállapítható, hogy a T2DM-betegek daganat szempontjából kockázati csoportba tartoznak, ezért célszerű a rendszeres daganatszűrésük.

8 Publikációk

8.1 A tézisekhez kapcsolódó publikációk

Abonyi-Tóth, Z., Rokszin, G., Fábíán, I., Kiss, Z., Jermendy, G., Kempler, P., Lengyel C., Wittmann I., Molnár G. A., Sütő, G. (2024). Incident Cancer Risk in Patients with Incident Type 2 Diabetes Mellitus in Hungary (Part 1). *CANCERS*, 16(9). <http://doi.org/10.3390/cancers16091745> (impakt faktor = 4,5)

Abonyi-Tóth, Z., Rokszin, G., Sütő, G., Fábíán, I., Kiss, Z., Jermendy, G., Kempler P., Lengyel C., Wittmann I., Molnár, G. A. (2024). Incident Cancer Risk of Patients with Prevalent Type 2 Diabetes Mellitus in Hungary (Part 2). *CANCERS*, 16(13). <http://doi.org/10.3390/cancers16132414> (impakt faktor = 4,5)

A tézisekhez kapcsolódó publikációk összesített impakt faktora 9.

8.2 A tézisekhez nem kapcsolódó publikációk

Batar, P., Alizadeh, H., Rokszin, G., Abonyi-Toth, Z., & Demeter, J. (2024). Comorbidities and outcomes of patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors: a real-world, nationwide, retrospective study from Hungary. *PATHOLOGY AND ONCOLOGY RESEARCH*, 30. <http://doi.org/10.3389/pore.2024.1611497>

Gálffy, G., Szabó, G. T., Tamási, L., Müller, V., Moldvay, J., Sárosi, V., ... Bogos, K. (2024). Decreasing incidence and mortality of lung cancer in Hungary between 2011 and 2021 revealed by robust estimates reconciling multiple data sources. *PATHOLOGY AND ONCOLOGY RESEARCH*, 30. <http://doi.org/10.3389/pore.2024.1611754>

Kiss, Z., Szabó, T. G., Polgár, C., Horváth, Z., Nagy, P., Fábíán, I., ... Vokó, Z. (2024). Revising cancer incidence in a Central European country: a Hungarian nationwide study between 2011–2019 based on a health insurance fund database. *FRONTIERS IN ONCOLOGY*, 14. <http://doi.org/10.3389/fonc.2024.1393132>

Lázár, Z., Horváth, A., Kiss-Dala, S., Abonyi-Tóth, Z., Csoma, B., Kontz, K., ... Müller, V. (2024). Assessment of bronchodilator responsiveness to salbutamol or ipratropium using different criteria in treatment-naïve patients with asthma and COPD. *EUROPEAN CLINICAL RESPIRATORY JOURNAL*, 11(1). <http://doi.org/10.1080/20018525.2024.2328434>

Pazar, P., Csondes, J., Abonyi-Toth, Z., Kaba, A., Molnar, V., & Balogh, N. (2024). Reference intervals for selected blood and urinary parameters related to renal function in clinically healthy ferrets (*Mustela putorius furo*). *JOURNAL OF EXOTIC PET MEDICINE*, 50, 15–18. <http://doi.org/10.1053/j.jepm.2024.04.005>

Südi, A., Santa, B., Horváth, A., Tomisa, G., Abonyi-Tóth, Z., Rokszin, G., ... Tamási, L. (2024). The Real-World Efficacy of Fixed Triple Inhalation Therapy in the Treatment of Moderate COPD Patients (RATIONALE Study). *INTERNATIONAL JOURNAL OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE*, 19, 1943–1955. <http://doi.org/10.2147/COPD.S474354>

Vass-Bognár, B., Khol, J. L., Baumgartner, W., Fornoyos, K., Papp, M., Abonyi-Tóth, Z., ... Jurkovich, V. (2024). Investigating the Prevalence of Paratuberculosis in Hungarian Large-Scale Dairy Herds and the Success of Control Measures over Four Years. *ANIMALS*, 14(1). <http://doi.org/10.3390/ani14010151>

Horváth, D. G., Abonyi-Tóth, Z., Papp, M., Szász, A. M., Rümenapf, T., Knecht, C., ... Balka, G. (2023). Quantitative Analysis of Inflammatory Uterine Lesions of Pregnant Gilts with Digital Image Analysis Following Experimental PRRSV-1 Infection. *ANIMALS*, 13(5). <http://doi.org/10.3390/ani13050830>

- Kiss, Z., Gálffy, G., Müller, V., Moldvay, J., Sárosi, V., Pápai-Székely, Z., ... Bogos, K. (2023). Significant changes in advanced lung cancer survival during the past decade in Hungary: impact of modern immunotherapy and the COVID-19 pandemic. *FRONTIERS IN ONCOLOGY*, 13. <http://doi.org/10.3389/fonc.2023.1207295>
- Kovács, G., Abonyi-Tóth, Z., Fadgyas-Freyler, P., & Kaló, Z. (2023). Incremental cost of premature birth—a public health care payer perspective from Hungary. *BMC HEALTH SERVICES RESEARCH*, 23(1). <http://doi.org/10.1186/s12913-023-09697-w>
- Lehel, J., Magyar, M., Palotás, P., Abonyi-Tóth, Z., Bartha, A., & Budai, P. (2023). To Eat or Not to Eat?—Food Safety Aspects of Essential Metals in Seafood. *FOODS*, 12(22). <http://doi.org/10.3390/foods12224082>
- Lénárt, Z., Bartha, A., Abonyi-Tóth, Z., & Lehel, J. (2023). Monitoring of metal content in the tissues of wild boar (*Sus scrofa*) and its food safety aspect. *ENVIRONMENTAL SCIENCE AND POLLUTION RESEARCH*, 30, 15899–15910. <http://doi.org/10.1007/s11356-022-23329-6>
- Rokszin, G., Kiss, Z., Abonyi-Tóth, Z., Jermendy, G., Kempler, P., Wittmann, I., & Laczy, B. (2023). Dialízis T2DM-ben szenvedő betegekben—a hazai adatbázis elemzésének eredményei. *DIABETOLOGIA HUNGARICA*, 31(1), 7–15. <http://doi.org/10.24121/dh.2023.1>
- Tóth, T., Tóth, M. T., Abonyi-Tóth, Z., Silva, V., Poeta, P., Sipos, M., & Juhász, A. (2023). Ultrasound examination of the teat parameters of mastitis and healed udder quarters. *VETERINARY AND ANIMAL SCIENCE*, 21. <http://doi.org/10.1016/j.vas.2023.100296>
- Jermendy, G., Kiss, Z., Rokszin, G., Abonyi-Tóth, Z., Lengyel, C., Kempler, P., & Wittmann, I. (2022). Changing Patterns of Antihyperglycaemic Treatment among Patients with Type 2 Diabetes in Hungary between 2015 and 2020—Nationwide Data from a Register-Based Analysis. *MEDICINA-LITHUANIA*, 58(10). <http://doi.org/10.3390/medicina58101382>
- Kenessey, I., Abonyi-Tóth, Z., Bogos, K., Kerpel-Fronius, A., Kiss, Z., Moldvay, J., ... Kásler, M. (2022). A koronavírusssal összefüggő halálozás vizsgálata Magyarországon és a Visegrádi Együttműködés országaiiban 2020-2021-ben. *MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM*, 75(1), 5–13.
- Kerek, Á., Sasvári, M., Jerzsele, Á., Somogyi, Z., Janovák, L., Abonyi-Tóth, Z., & Dékány, I. (2022). Photoreactive Coating Material as an Effective and Durable Antimicrobial Composite in Reducing Bacterial Load on Surfaces in Livestock. *BIOMEDICINES*, 10(9). <http://doi.org/10.3390/biomedicines10092312>
- Kiss, Z., Bogos, K., Tamási, L., Ostoros, G., Müller, V., Bittner, N., ... Polányi, Z. (2022). Underlying reasons for post-mortem diagnosed lung cancer cases—A robust retrospective comparative study from Hungary (HULC study). *FRONTIERS IN ONCOLOGY*, 12. <http://doi.org/10.3389/fonc.2022.1032366>
- Boér, K., Rubovszky, G., Rokszin, G., Abonyi-Tóth, Z., Földesi, C., & Dank, M. (2021). Demographic Characteristics and Treatment Patterns Among Patients Receiving Palbociclib for HR+/HER2- Advanced Breast Cancer. *ONCOTARGETS AND THERAPY*, 14, 3971–3981. <http://doi.org/10.2147/OTT.S309862>
- Bogos, K., Kiss, Z., Tamasi, L., Ostoros, G., Muller, V., Urban, L., ... Moldvay, J. (2021). Improvement in Lung Cancer Survival: 6-Year Trends of Overall Survival at Hungarian Patients Diagnosed in 2011–2016. *PATHOLOGY AND ONCOLOGY RESEARCH*, 27. <http://doi.org/10.3389/pore.2021.603937>
- Bogos, K., Kiss, Z., Kerpel Fronius, A., Temesi, G., Elek, J., Madurka, I., ... Moldvay, J. (2021). 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. <http://doi.org/10.3389/pore.2021.1609774>
- Gálffy, G., Vastag, A., Bogos, K., Kiss, Z., Ostoros, G., Müller, V., ... Tamási, L. (2021). Significant Regional Differences in Lung Cancer Incidence in Hungary: Epidemiological Study Between 2011 and 2016. *PATHOLOGY AND ONCOLOGY RESEARCH*, 27. <http://doi.org/10.3389/pore.2021.1609916>
- Kiss, Z., Bogos, K., Tamási, L., Ostoros, G., Müller, V., Urbán, L., ... Vokó, Z. (2021). Increase in the Length of Lung Cancer Patient Pathway Before First-Line Therapy: A 6-Year Nationwide Analysis From Hungary. *PATHOLOGY AND ONCOLOGY RESEARCH*, 27. <http://doi.org/10.3389/pore.2021.1610041>
- Kiss, Z., Jermendy, G., Rokszin, G., Abonyi-Tóth, Z., Fábián, I., Kempler, P., & Wittmann, I. (2021). A 2-es típusú hazai cukorbetegség többéthalálzásának nem és korcsoport szerinti értékelése. *DIABETOLOGIA HUNGARICA*, 29(3), 161–173. <http://doi.org/10.24121/dh.2021.15>

- Korvin, L., Abonyi-Tóth, Z., & Lehel, J. (2021). Minőségi paraméterek változásának nyomonkövetése a tojás tárolása során. *MAGYAR ÁLLATORVOSOK LAPJA*, 143(3), 173–188.
- Tamási, L., Horváth, K., Kiss, Z., Bogos, K., Ostoros, G., Müller, V., ... Gálffy, G. (2021). Age and Gender Specific Lung Cancer Incidence and Mortality in Hungary: Trends from 2011 Through 2016. *PATHOLOGY AND ONCOLOGY RESEARCH*, 27. <http://doi.org/10.3389/pore.2021.598862>
- Barkai, L., Kiss, Z., Rokszin, G., Abonyi-Tóth, Z., Jermendy, G., Wittmann, I., & Kempler, P. (2020). 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), 34–41. <http://doi.org/10.5114/aoms.2019.88406>
- Bogos, K., Kiss, Z., Gálffy, G., Tamási, L., Ostoros, G., Müller, V., ... Moldvay, J. (2020). A tüdőrák hazai epidemiológiai adatai új megközelítésben. *MAGYAR ONKOLÓGIA*, 64(3), 175–181.
- Kiss, Z., Rokszin, G., Abonyi-Tóth, Z., Jermendy, G., Kempler, P., Barkai, L., & Wittmann, I. (2020). 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), 297–304. <http://doi.org/10.24121/dh.2020.22>
- Bogos, K., Kiss, Z., Gálffy, G., Tamási, L., Ostoros, G., Müller, V., ... Moldvay, J. (2019). Revising Incidence and Mortality of Lung Cancer in Central Europe: An Epidemiology Review From Hungary. *FRONTIERS IN ONCOLOGY*, 9. <http://doi.org/10.3389/fonc.2019.01051>
- Fodor, I., Gábor, G., Lang, Z., Abonyi-Tóth, Z., & Ózsvári, L. (2019). Relationship between reproductive management practices and fertility in primiparous and multiparous dairy cows. *CANADIAN JOURNAL OF VETERINARY RESEARCH-REVUE CANADIENNE DE RECHERCHE VETERINAIRE*, 83(3), 218–227.
- Jermendy, G., Kiss, Z., Rokszin, G., Abonyi-Tóth, Z., Wittmann, I., & Kempler, P. (2019a). Antidiabetikummal kezelt 2-es típusú cukorbetegség epidemiológiai adatai Magyarországon 2016-ban - központi regiszter adatbázisának elemzése. *DIABETOLOGIA HUNGARICA*, 27(4), 205–211. <http://doi.org/10.24121/dh.2019.15>
- Jermendy, G., Kiss, Z., Rokszin, G., Abonyi-Tóth, Z., Wittmann, I., & Kempler, P. (2019b). Decreasing incidence of pharmacologically treated Type 2 diabetes in Hungary from 2001 to 2016: a nationwide cohort study. *DIABETES RESEARCH AND CLINICAL PRACTICE*, 155. <http://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107788>
- Kiss, Z., Rokszin, G., Abonyi-Tóth, Z., Jermendy, G., Kempler, P., Barkai, L., & Wittmann, I. (2019). Young adult patients with type 1 diabetes have a higher risk of mortality than those of similar age with type 2 diabetes. *DIABETES-METABOLISM RESEARCH AND REVIEWS*, 35(8). <http://doi.org/10.1002/dmrr.3190>
- Kiss, Z., Rokszin, G., Abonyi-Toth, Z., Jermendy, G., Kempler, P., & Wittmann, I. (2019). 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. <http://doi.org/10.3389/fendo.2019.00170>
- Tóth, T., Abonyi-Tóth, Z., Pajor, F., Kocsis, R., Juhász, A., Tőzsér, J., & Póti, P. (2019). Changes in the values of two ultrasound-examined teat parameters during the dry period in dairy cows. *ACTA VETERINARIA HUNGARICA*, 67(3), 456–462. <http://doi.org/10.1556/004.2019.045>
- Fodor, I., Abonyi-Toth, Z., & Ozsvari, L. (2018). Management practices associated with reproductive performance in Holstein cows on large commercial dairy farms. *ANIMAL: THE INTERNATIONAL JOURNAL OF ANIMAL BIOSCIENCES*, 12(11), 2401–6. <http://doi.org/10.1017/S1751731118000101>
- Fodor, I., Baumgartner, W., Abonyi-Tóth, Z., Lang, Z., & Ózsvári, L. (2018). Associations between management practices and major reproductive parameters of Holstein-Friesian replacement heifers. *ANIMAL REPRODUCTION SCIENCE*, 188, 114–122. <http://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2017.11.015>
- Fodor, I., Baumgartner, W., Monostori, A., Abonyi-Tóth, Z., & Ózsvári, L. (2018). Holstein-fríz tenyésztőszők szaporodásbiológiai menedzsmentje és mutatói nagy létszámú hazai tehenészetekben. *MAGYAR ÁLLATORVOSOK LAPJA*, 140(2), 67–74.
- Jermendy, G., Kiss, Z., Rokszin, G., Abonyi-Toth, Z., Wittmann, I., & Kempler, P. (2018). 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. *DIABETES THERAPY*, 9(5), 2133–2141. <http://doi.org/10.1007/s13300-018-0483-4>

- Keller, S. R., Abonyi-Tóth, Z., Sprenger, N., Austin, S. C., Wichert, B. A. C., Liesegang, A., ... Reichler, I. M. (2018). Effect of metoclopramide treatment of bitches during the first week of lactation on serum prolactin concentration, milk composition, and milk yield and on weight gain of their puppies. *AMERICAN JOURNAL OF VETERINARY RESEARCH*, 79(2), 233–241. <http://doi.org/10.2460/ajvr.79.2.233>
- Kiss, Z., Rokszin, G., Abonyi-Toth, Z., Jermendy, G., Kempler, P., Aradi, D., & Wittmann, I. (2018). Dissimilar impact of type 2 diabetes on cardiovascular outcomes according to age categories: a nationwide population study from Hungary. *CARDIOVASCULAR DIABETOLOGY*, 17(1). <http://doi.org/10.1186/s12933-018-0751-7>
- Tóth, T., Abonyi-Tóth, Z., Kocsis, R., Pajor, F., Póti, P., & Tözsér, J. (2018). Néhány ultrahanggal vizsgált tőgybimbó-paraméter méretváltozása a fejés során különböző laktációs szakaszban [Size changes in some ultrasound examined teat parameters during milking in different lactation stages]. *MAGYAR ÁLLATORVOSOK LAPJA*, 140(11), 663–668.
- Jermendy, G., Kiss, Z., Rokszin, G., Abonyi-Toth, Z., Wittmann, I., & Kempler, P. (2017). A 2-es típusú diabetes antihyperglykaemiás kezelésének alakulása Magyarországon 2001–2014 között–az Országos Egészségbiztosítási Pénztár adatbázis-elemzésének eredményei. *ORVOSI HETILAP*, 158(20), 770–778. <http://doi.org/10.1556/650.2017.30769>
- Kaló, Z., Abonyi-Tóth, Z., Rokszin, G., Ágh, T., & Inotai, A. (2017). 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), 1295–1300.
- Reinitz, L. Z., Bajzik, G., Garamvölgyi, R., Benedek, B., Petneházy, Ö., Lassó, A., ... Sótónyi, P. (2017). Linear relationship found by magnetic resonance imaging between cerebrospinal fluid volume and body weight in dogs. *ACTA VETERINARIA HUNGARICA*, 65(1), 1–12. <http://doi.org/10.1556/004.2017.001>
- Végh, Á., Abonyi-Tóth, Z., & Rafai, P. (2017). Effect of current intensity and duration on the effectiveness of head-only electrical stunning in pigs under commercial conditions. *ACTA VETERINARIA HUNGARICA*, 65(1), 13–28. <http://doi.org/10.1556/004.2017.002>
- Gábor, G., J P, K., Abonyi-Tóth, Z., Gábor, P., Endrődi, T., & Balogh, O. G. (2016). Pregnancy Loss in Dairy Cattle: Relationship of Ultrasound, Blood Pregnancy-Specific Protein B, Progesterone and Production Variables. *REPRODUCTION IN DOMESTIC ANIMALS*, 51(4), 467–473. <http://doi.org/10.1111/rda.12703>
- Jermendy, G., Kempler, P., Abonyi-Toth, Z., Rokszin, G., & Wittmann, I. (2016). A cukorbeteg-ellátás mutatóinak alakulása Magyarországon 2001–2014 között. *ORVOSI HETILAP*, 157(32), 1259–1265. <http://doi.org/10.1556/650.2016.30519>
- Kempler, P., Putz, Z., Kiss, Z., Wittmann, I., Abonyi-Tóth, Z., Rokszin, G., & Jermendy, G. (2016). A 2-es típusú diabetes előfordulása és költségterheinek alakulása Magyarországon 2001–2014 között–az Országos Egészségbiztosítási Pénztár adatbázis-elemzésének eredményei. *DIABETOLOGIA HUNGARICA*, 24(3), 177–188.
- Varga, T. E., Rajki, V., & Abonyi-Tóth, Z. (2016). Standardfejlesztés és megbízhatóság járóbeteg szakrendelőben. *IME*, 15(7), 32–36.
- Végh, Á., Abonyi-Tóth, Z., & Rafai, P. (2016). Gyakorlati vizsgálatok a kábító áram frekvenciájának sertések kétpontos elektromos kábítása során kifejtett hatásáról. *MAGYAR ÁLLATORVOSOK LAPJA*, 138(11), 663–672.
- Inotai, A., Abonyi-Tóth, Z., Rokszin, G., & Vokó, Z. (2015). Prognosis, Cost, and Occurrence of Colorectal, Lung, Breast, and Prostate Cancer in Hungary. *VALUE IN HEALTH REGIONAL ISSUES*, 7, 1–8. <http://doi.org/10.1016/j.vhri.2015.03.020>
- Moldvay, J., Rokszin, G., Abonyi-Tóth, Z., Katona, L., Fábíán, K., & Kovács, G. (2015). Lung cancer drug therapy in Hungary - 3-year experience. *ONCOTARGETS AND THERAPY*, 8, 1031–1038. <http://doi.org/10.2147/OTT.S65794>
- Reinitz, L., Bajzik, G., Garamvölgyi, R., Petneházy, Ö., Lassó, A., Abonyi-Tóth, Z., ... Sótónyi, P. (2015). Comparison Between Magnetic Resonance Imaging Estimates Of Extracranial Cerebrospinal Fluid Volume And Physical Measurements In Healthy Dogs. *VETERINARY RADIOLOGY & ULTRASOUND*, 56(6), 658–665. <http://doi.org/10.1111/vru.12283>

- Balogh, O., Túry, E., Abonyi-Tóth, Z., Kastelic, J., & Gábor, G. (2014). Macroscopic and histological characteristics of fluid-filled ovarian structures in dairy cows. *ACTA VETERINARIA HUNGARICA*, 62(2), 215–232. <http://doi.org/10.1556/AVet.2013.047>
- Gabriella, B. O., Laszlo, K., Zsolt, A.-T., Tamas, E., & Gyorgy, G. (2014). A folyadéktartalmú petefészekképletek előfordulási gyakorisága egy átlagot meghaladó tejtermelésű tehenészetben 2008-2011 között. *MAGYAR ÁLLATORVOSOK LAPJA*, 136(2), 81–89.
- Reinitz, L. Z., Bajzik, G., Garamvölgyi, R., Petneházy, Ö., Lassó, A., Abonyi-Tóth, Z., ... Sótonyi, P. (2014). Volumetric Measurements of the canine cerebrospinal fluid using magnetic resonance imaging (MRI). *ANATOMIA HISTOLOGIA EMBRYOLOGIA-JOURNAL OF VETERINARY MEDICINE SERIES C*, 43(1), 76–77.
- Hatvani, C., Balogh, O., Endrodi, T., Abonyi-Tóth, Z., Holló, I., Kastelic, J., & Gábor, G. (2013). Estrus response and fertility after a single cloprostenol treatment in dairy cows with various ovarian structures. *CANADIAN JOURNAL OF VETERINARY RESEARCH-REVUE CANADIENNE DE RECHERCHE VETERINAIRE*, 77(3), 218–220.
- Kiss, Z., Nagy, L., Reiber, I., Paragh, G., Molnár, M. P., Rokszin, G., ... Márk, L. (2013). Persistence with statin therapy in Hungary. *ARCHIVES OF MEDICAL SCIENCE*, 9(3), 409–417. <http://doi.org/10.5114/aoms.2013.35327>
- Moldvay, J., Rokszin, G., Abonyi-Tóth, Z., Katona, L., & Kovács, G. (2013). A tüdőrák hazai gyógyszeres kezelésének elemzése [Analysis of drug therapy of lung cancer in Hungary]. *MAGYAR ONKOLOGIA*, 57(1), 33–38.
- BALOGH, O. G., FÉBEL, H., HUSZENICZA, G., KULCSÁR, M., ABONYI-TÓTH, Z., ENDRŐDI, T., & GÁBOR, G. (2012). Seasonal fertility differences in synchronised dairy cows: Ultrasonic, metabolic and endocrine findings. *ACTA VETERINARIA HUNGARICA*, 60(1), 131–143. <http://doi.org/10.1556/AVet.2012.011>
- Földi, J., Pécsi, A., Abonyi, T. Z., Kulcsár, M., & Huszenicza, G. (2012). A puerperális metritis kialakulását befolyásoló egyes tényezők vizsgálata tejelő tehenekben. *MAGYAR ÁLLATORVOSOK LAPJA*, 134(1), 7–14.
- Jermendy, G., Wittmann, I., Nagy, L., Kiss, Z., Rokszin, G., Abonyi-Toth, Z., ... Merkely, B. (2012). Persistence of initial oral antidiabetic treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. *MEDICAL SCIENCE MONITOR*, 18(2), CR72-CR77. <http://doi.org/10.12659/MSM.882459>
- Kalo, Z., Abonyi-Toth, Z., Bartfai, Z., & Voko, Z. (2012). Pitfalls associated with the therapeutic reference pricing practice of asthma medication. *BMC PULMONARY MEDICINE*, 12(1). <http://doi.org/10.1186/1471-2466-12-35>
- Tomcsányi, J., Bózsik, B., Rokszin, G., Abonyi-Tóth, Z., & Katona, L. (2012). A pitvarfibrilláció prevalenciája Magyarországon. *ORVOSI HETILAP*, 153(9), 339–342. <http://doi.org/10.1556/OH.2012.29305>
- Jermendy, G., Wittman, I., Nagy, L., Kiss, Z., Rokszin, G., Abonyi-Tóth, Z., ... Merkely, B. (2011). Az orális antidiabetikum terápia perzisztenciája hazai cukorbetegség körében, 2007-2009 között. *METABOLIZMUS*, 9(1), 21–27.
- Papa, K., Mathe, A., Abonyi-Toth, Z., Sterczar, A., Psader, R., Hetey, C., ... Voros, K. (2011). Occurrence, clinical features and outcome of canine pancreatitis (80 cases). *ACTA VETERINARIA HUNGARICA*, 59(1), 37–52. <http://doi.org/10.1556/AVet.59.2011.1.4>
- Benyeda, Z., Szeredi, L., Mató, T., Süveges, T., Balka, G., Abonyi-Tóth, Z., ... Palya, V. (2010). Comparative Histopathology and Immunohistochemistry of QX-like, Massachusetts and 793/B Serotypes of Infectious Bronchitis Virus Infection in Chickens. *JOURNAL OF COMPARATIVE PATHOLOGY*, 143(4), 276–283. <http://doi.org/10.1016/j.jcpa.2010.04.007>
- Szabo, Z., Beregi, A., Vajdovich, P., Abonyi-Toth, Z., Matrai, E., Pazar, P., & Gaal, T. (2010). HEMATOLOGIC AND PLASMA BIOCHEMISTRY VALUES IN WHITE STORKS (CICONIA CICONIA). *JOURNAL OF ZOO AND WILDLIFE MEDICINE*, 41(1), 17–21. <http://doi.org/10.1638/2008-0164.1>
- Szabo, Z., Beregi, A., Vajdovich, P., Abonyi-Toth, Z., Mátrai, E., Pazar, P., & Gaál, T. (2010). Hematologic and plasma biochemistry values in white storks (Ciconia ciconia). *JOURNAL OF ZOO AND WILDLIFE MEDICINE*, 41(1), 17–21.

Vegh, A., Abonyi-Toth, Z., & Rafai, P. (2010). VERIFICATION OF THE TECHNICAL PARAMETERS OF HEAD-ONLY ELECTRICAL STUNNING OF PIGS UNDER COMMERCIAL CONDITIONS. *ACTA VETERINARIA HUNGARICA*, 58(2), 147–156. <http://doi.org/10.1556/AVet.58.2010.2.1>

Benyeda, Z., Mato, T., Suveges, T., Szabo, E., Kardi, V., Abonyi-Toth, Z., ... Palya, V. (2009). Comparison of the pathogenicity of QX-like, M41 and 793/B infectious bronchitis strains from different pathological conditions. *AVIAN PATHOLOGY*, 38(6), 449–456. <http://doi.org/10.1080/03079450903349196>

Jakab, C., Halász, J., Kiss, A., Schaff, Z., Rusvai, M., Gálfi, P., ... Kulka, J. (2009). Claudin-5 protein is a new differential marker for histopathological differential diagnosis of canine hemangiosarcoma. *HISTOLOGY AND HISTOPATHOLOGY*, 24(7), 801–813. <http://doi.org/10.14670/HH-24.801>

Balogh, E., Toth, M., Bolcshazi, G., Abonyi-Toth, Z., Kocsis, E., & Semjen, G. (2008). Oral hypoglycaemic drugs in alloxan-induced diabetes mellitus in dogs. *ACTA VETERINARIA BRNO*, 77(3), 363–371. <http://doi.org/10.2754/avb200877030363>

Gabor, G., Toth, F., Ozsvári, L., Abonyi-Toth, Z., & Sasser, R. (2008). Factors influencing pregnancy rate and late embryonic loss in dairy cattle. *REPRODUCTION IN DOMESTIC ANIMALS*, 43(1), 53–58. <http://doi.org/10.1111/j.1439-0531.2007.00854.x>

Jakab, C., Halász, J., Kiss, A., Schaff, Z., Szász, A., Rusvai, M., ... Kulka, J. (2008). Evaluation of microvessel density (MVD) in canine mammary tumours by quantitative immunohistochemistry of the claudin-5 molecule. *ACTA VETERINARIA HUNGARICA*, 56(4), 495–510. <http://doi.org/10.1556/AVet.56.2008.4.7>

Reiczigel, J., Abonyi-Toth, Z., & Singer, J. (2008). An exact confidence set for two binomial proportions and exact unconditional confidence intervals for the difference and ratio of proportions. *COMPUTATIONAL STATISTICS & DATA ANALYSIS*, 52(11), 5046–5053. <http://doi.org/10.1016/j.csda.2008.04.032>

Gaal, T., Halmay, D., Kocsis, R., & Abonyi-Toth, Z. (2007). Evaluation of the effect of ketoprofen and carprofen on platelet function in dogs studied by pfa-100 point-of-care analyser. *ACTA VETERINARIA HUNGARICA*, 55(3), 287–294. <http://doi.org/10.1556/AVet.55.2007.3.2>

Gabor, G., Torth, F., Ozsvári, L., Abonyi-Toth, Z., & Sasser, R. (2007). Early detection of pregnancy and embryonic loss in dairy cattle by ELISA tests. *REPRODUCTION IN DOMESTIC ANIMALS*, 42(6), 633–636. <http://doi.org/10.1111/j.1439-0531.2006.00834.x>

Abonyi-Tóth, Z., & Reiczigel, J. (2006). Simultaneous test and confidence set for two binomial proportions. *APPLIED ECOLOGY AND ENVIRONMENTAL RESEARCH*, 4(2), 189–194.

Toth, F., Gabor, G., Mezes, M., Varadi, E., Ozsvári, L., Sasser, R., & Abonyi-Toth, Z. (2006). Improving the reproductive efficiency by zoo-technical methods at a dairy farm. *REPRODUCTION IN DOMESTIC ANIMALS*, 41(2), 184–188. <http://doi.org/10.1111/j.1439-0531.2006.00671.x>

Vajdovich, P., Psader, R., Toth, Z., & Perge, E. (2004). Use of the argyrophilic nucleolar region method for cytologic and histologic examination of the lymph nodes in dogs. *VETERINARY PATHOLOGY*, 41(4), 338–345. <http://doi.org/10.1354/vp.41-4-338>

Fáy, J., Mező, T., Solti, L., Wölfling, A., & Abonyi, T. Z. (2003). Comparison of different methods used for oestrus examination in the bitch. *ACTA VETERINARIA HUNGARICA*, 51(3), 385–394. <http://doi.org/10.1556/AVet.51.2003.3.12>

Pribenszky, C., Cseh, S., Abonyi, T. Z., & Solti, L. (2003). Survival of rapidly frozen hatched mouse blastocysts. *ZYGOTE*, 11, 361–366. <http://doi.org/10.1017/S0967199403002417>

A tézisekhez nem kapcsolódó publikációk összesített impakt faktora 133,281.

9 Köszönetnyilvánítás

Köszönöm feleségemnek, Juditnak a támogatást, biztatást és bátorítást.

Hálás vagyok témavezetőimnek, Wittmann István és Molnár Gergő Attila Professzor Uraknak az iránymutatásért és a rengeteg segítségért, hogy megérthessem a kutatás orvosi vonatkozásait is, és lássam a betegeket a számok mögött.

Nagyon köszönöm a szerzőtársaknak, akik nélkül ez a kutatás nem jöhetett volna létre.

Köszönöm Rokszin Györgynek a több mint egy évtizedes közös munkát és a lehetőséget arra, hogy számos színvonalas orvosi kutatásban részt vegyek. Kitartó munkánk és rengeteg együtt gondolkodásunk teszi ma lehetővé, hogy NEAK adatokon értő elemzést végezhessek.

Mély tisztelettel adózom mentoraimnak, Harnos Andreának, Reiczigel Jenőnek és Lang Zsoltnak, akikkel együtt a Biostatisztika Tanszéken egy remek kollektívának lehetek tagja. Az ő példamutatásuk ösztönzött arra, hogy elmélyedjek a statisztikában. Fejlődésemet önzetlen segítségükkel folyamatosan támogatták.

Végül, de nem utolsósorban köszönöm a támogatást és a segítséget a NEAK volt és jelenlegi munkatársainak, legfőképp Fadgyas-Freyler Petrának, Korponai Gyulának és Vadászné Nemessányi Juditnak.

