

**A magyar, 2-es típusú cukorbetegség halálozásának és kardiovaszkuláris
szövődményeinek vizsgálata**

PhD tézisek

Dr. Kiss Zoltán

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

Programvezető: Prof. Dr. Wittmann István

Témavezetők:

Prof. Dr. Wittmann István



Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar

II. sz. Belgyógyászati Klinika és Nefrológiai, Diabetológiai Centrum

Pécs, 2021.

Rövidítések Jegyzéke

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

1. Bevezetés

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

A kardiovaszkuláris morbiditás T2DM-ben

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

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

A diabétesz szerepe a makrovaszkuláris szövődmények kialakulásában

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

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

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

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

2. Célkitűzések

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

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

3. Módszerek és statisztikai elemzések

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

A NEAK adatbázis 2000. január 1. és 2014. október 31-e közötti időszaka állt rendelkezésünkre vizsgálatunk elvégzésére. Retrospektív-kohorsz vizsgálatunkba azok a T2DM betegek kerültek bevonásra, akik első alkalommal részesültek antidiabetikus terápiában. Azokat az antidiabetikus kezelésben (ATC A10) részesülő betegeket tekintettük T2DM-betegeknek, akik nem feleltek meg a T1DM-betegségre meghatározott kritériumoknak.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Statisztikai analízis

Első vizsgálatunkban a kontroll csoportot nemre, korra és az állandó lakhely irányítószáma alapján párosítottuk a diabétesszel újonnan diagnosztizáltak csoportjához. A túlélési elemzést Cox-regresszióval végeztük, korcsoportra és nemre korrigálva. A halálozás kockázata magasabb volt a diabétesz diagnózisa utáni négy hónapban, valamint a stroke és a miokardiális infarktus kockázata az első hónapban, ezért dummy-változó használatával szétválasztottuk a kezdeti hatást a hosszú távú hatástól. A szimultán konfidencia-intervallumokat kontraszt-mátrix segítségével számoltuk. Az átlagos életkort és az utánkövetési időt Welch-féle

kétmintás t-próbával hasonlítottuk össze. Az infarktus, illetve stroke gyakoriságát khi-négyzet próbával hasonlítottuk össze. Az elemzést az R-statisztikai program 3.4.2 (2017-09-28) verziójával végeztük, a survival-, survminer- és a multcomp csomagok felhasználásával.

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

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

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

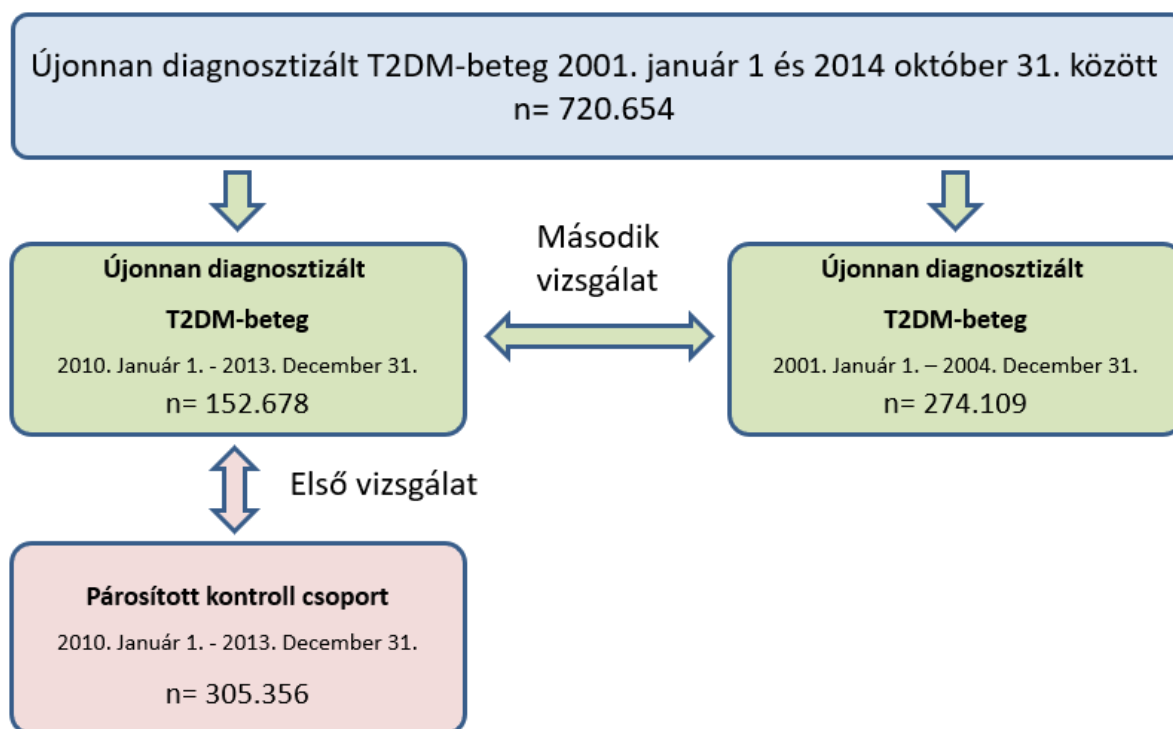
Az első hónapban a kockázat sokkal magasabb volt, valószínűleg azért, mert sok esetben a cukorbetegséget csak az esemény bekövetkezésekor diagnosztizálták. A

lehetséges torzítás kiküszöbölése érdekében a diagnózist követő első hónap után kezdtük el a nyomon követést.

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

4. Eredmények

4.1 Első vizsgálat – A magyar T2DM-betegek száma és jellemzői



1. ábra A kutatás szerkezete

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

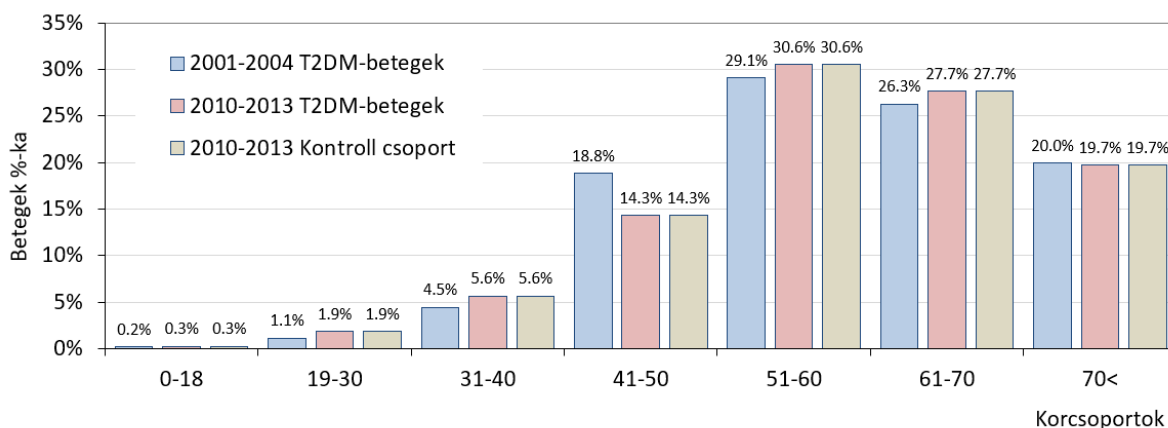
Korcsoport	2001-2004 T2DM-betegek				2010-2013 T2DM-betegek				2010-2013 Kontroll csoport			
	Összes	Férfi	Nő	Nők %-os arány	Összes	Férfi	Nő	Nők %-os arány	Összes	Férfi	Nő	Nők %-os arány
0-18	583	175	408	69,98%	394	78	316	80,20%	788	156	632	80,20%
19-30	3.088	1.379	1.709	55,34%	2.852	702	2.150	75,39%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

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

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

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

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



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

4.2 A T2DM többletkockázatának elemzése

4.2.1 Első vizsgálat: 2010-2013 között diagnosztizált T2DM betegek kockázata (15)

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

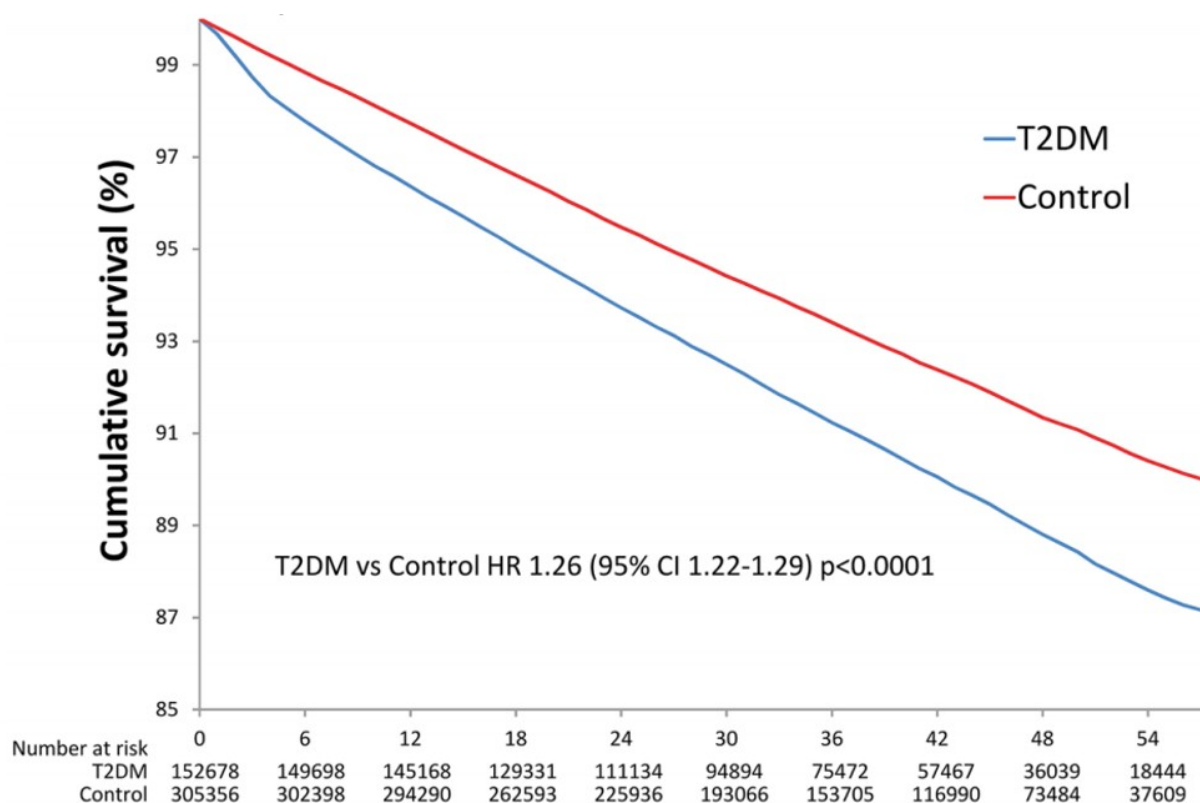
	T2DM	Control	p value
Population (n)	152,678	305,356	
Age (years)	59.43 (59.4–59.5)	59.43 (59.3–59.4)	1
Female-no. (%)	79,238 (51.9)	158,476 (51.9)	1
Age (years—95% CI)	60.89 (60.8–61.0)	60.89 (60.8–61.0)	1
Male—no. (%)	73,440 (48.1)	146,880 (48.1)	1
Age (years—95% CI)	57.9 (57.8–57.9)	57.9 (57.8–57.9)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

2. táblázat A 2010 és 2013 között diagnosztizált T2DM-betegek és a kontroll csoport jellemzői (71)

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

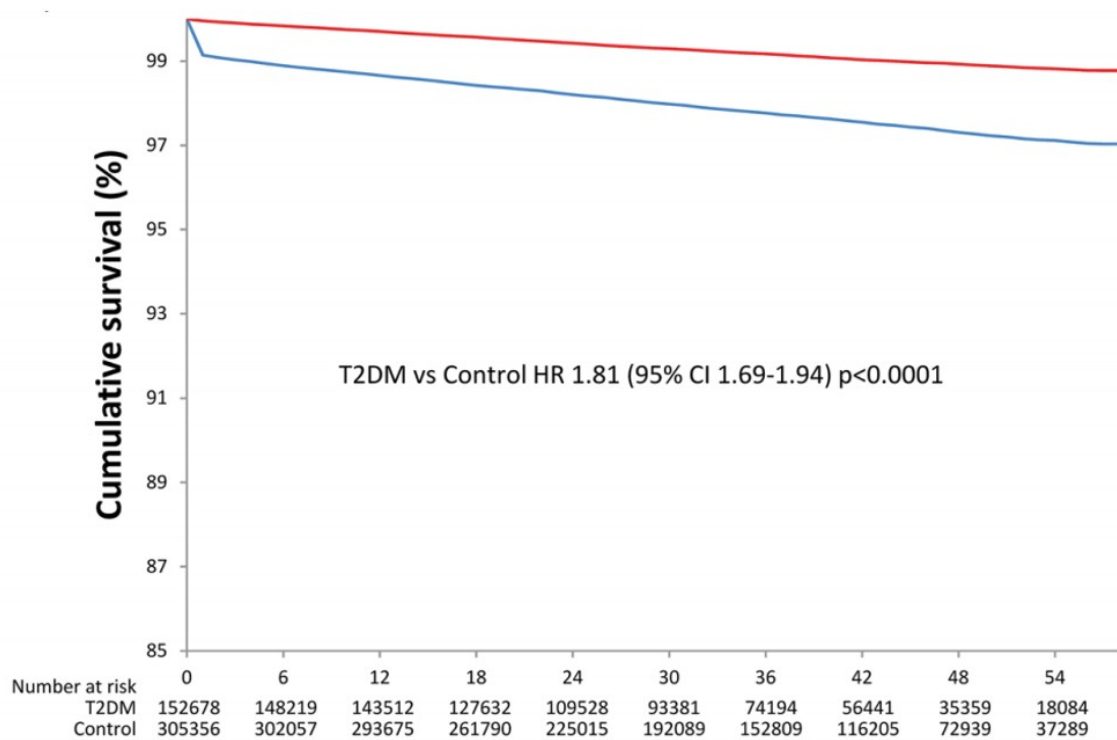
A betegek mortalitás-, stroke- és miokardiális infarktus-mentes túlélését átlagosan 2,3 évig követtük a T2DM-csoportban és 2,4 évig a kontroll esetében.

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

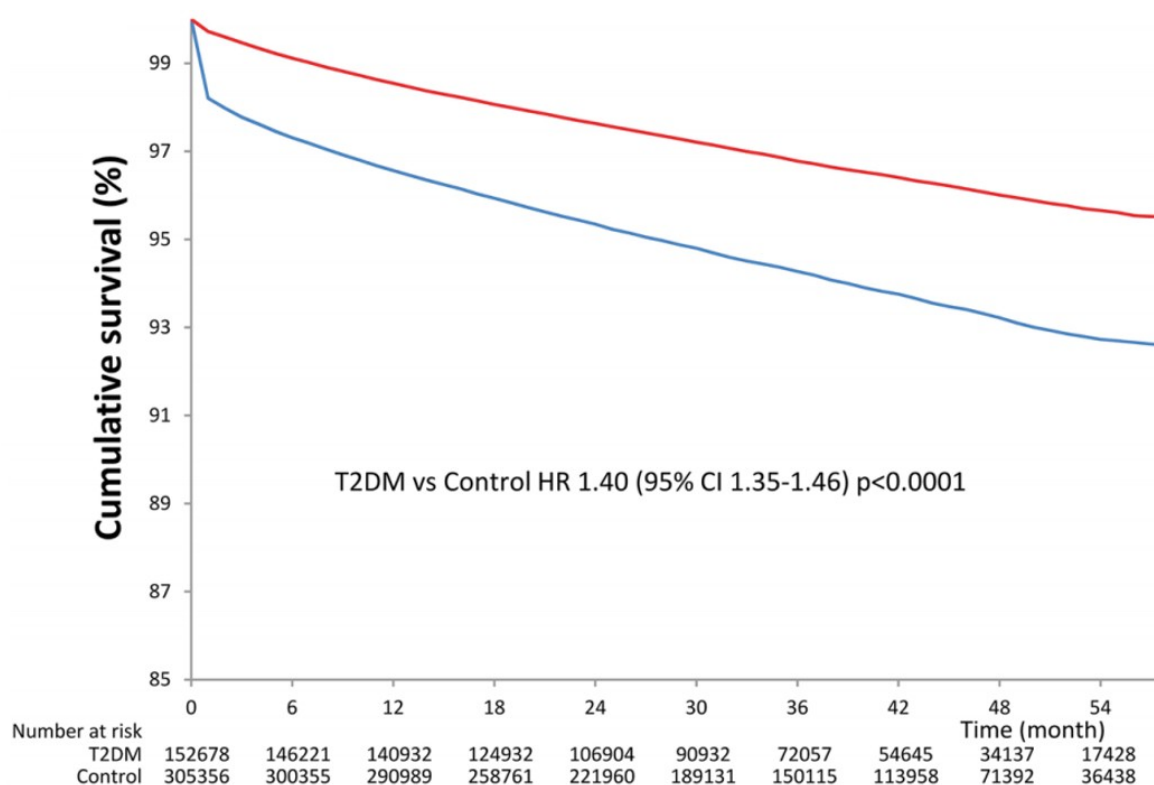


3. ábra A 2010 és 2013 között diagnosztizált T2DM-betegek és a kontrollok mortalitás-mentes túlélése

A **4. ábrán** azt látjuk, hogy a diabéteszes csoport miokardiális infarktus-mentes túlélése az első hónapban már 99,14%-ra esik, míg kontroll csoport esetén a bevont személyek 99,96%-a AMI nélkül élt túl, azaz a T2DM-betegek 0,86%-ánál az miokardiális infarktus időpontja egybeesik a T2DM diagnózisának időpontjával. Az első év végén 1,07%-kal több T2DM-beteg szenvedett miokardiális infarktusban, mint a kontrol csoport tagjai, a relatív kockázatkülönbség 79,61% volt ($p < 0,001$; T2DM csoportban magasabb), ami a negyedik év végére 61,06%-ra csökkent. A teljes időszak esélyhányadosa (HR) 1,81 (95% CI: 1,69-1,94; $p < 0,0001$) volt. A stroke kockázata a dianózist követő első hónapban az AMI-hoz hasonlóan megemelkedik a diabéteszes karon, a betegek 1,79%-ánál fordul elő stroke, míg a kontroll csoportban csak 0,28%-ban (**5. ábra**). Az első évben a relatív kockázatkülönbség 57,65%, a következő évek végén 49,20%, 43,70% és végül a negyedik évben 41,11% volt (p minden esetben < 0.001 ; T2DM csoportban magasabb). A teljes időszak esélyhányadosa 1,40 (95% CI: 1,35-1,46; $p < 0,0001$) volt.



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



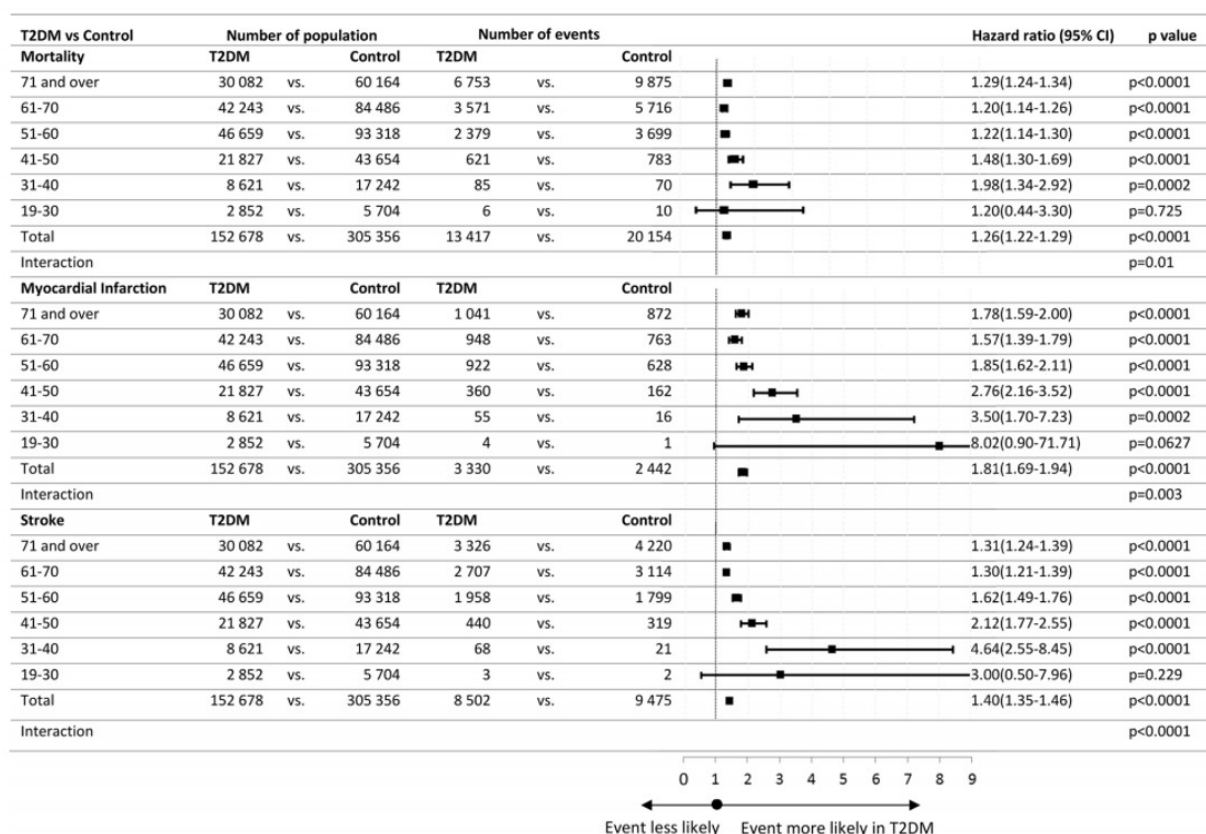
5. ábra A 2010 és 2013 között diagnosztizált T2DM-betegek és a kontrollok stroke-mentes túlélése

4.2.2. Eredmények korcsoportok szerint

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

T2DM-betegeknél a miokardiális infarktus- és a stroke kockázata is emelkedett a csökkenő korral: 31-40 évesek esetén az MI HR-értéke 3,50 (CI 95%: 1,70-7,23; $p = 0,0002$), míg a stroke 4,64 volt (CI 95%: 2,55-8,45; $p < 0,0001$). Ugyanezen kockázatok a 70 év feletti korcsoportban 1,78-nak (CI 95%: 1,59-2,00; $p < 0,0001$) és

1,31-nek (95% CI: 1,24-1,39; $p < 0,0001$) bizonyultak. A p-interakciós tesztek az életkor jelentős összefüggését mutatták a miokardiális infarktusra és stroke-ra tekintettel (p -interaction=0,003 és $< 0,0001$)

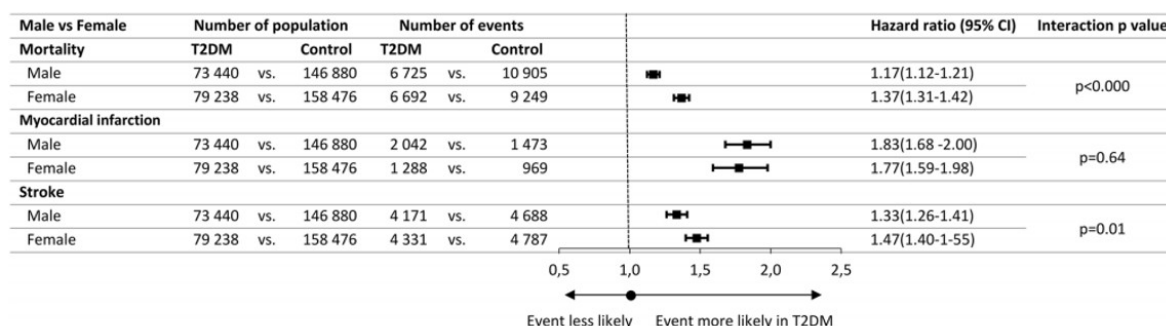


6. ábra A 2010 és 2013 között diagnosztizált T2DM-betegek és a kontrollok mortalitás-, miokardiális infarktus- és stroke-mentes túlélése korcsoportos bontásban (*A 95% CI értéket nem ábrázoltuk)

4.2.3. Nemek szerinti összehasonlítás

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

mutatta a halálozási és stroke kockázatra, mint férfiakban, míg e nemi különbség a miokardiális infarktusból nem volt kimutatható.



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

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

A második vizsgálat eredményei (16)

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

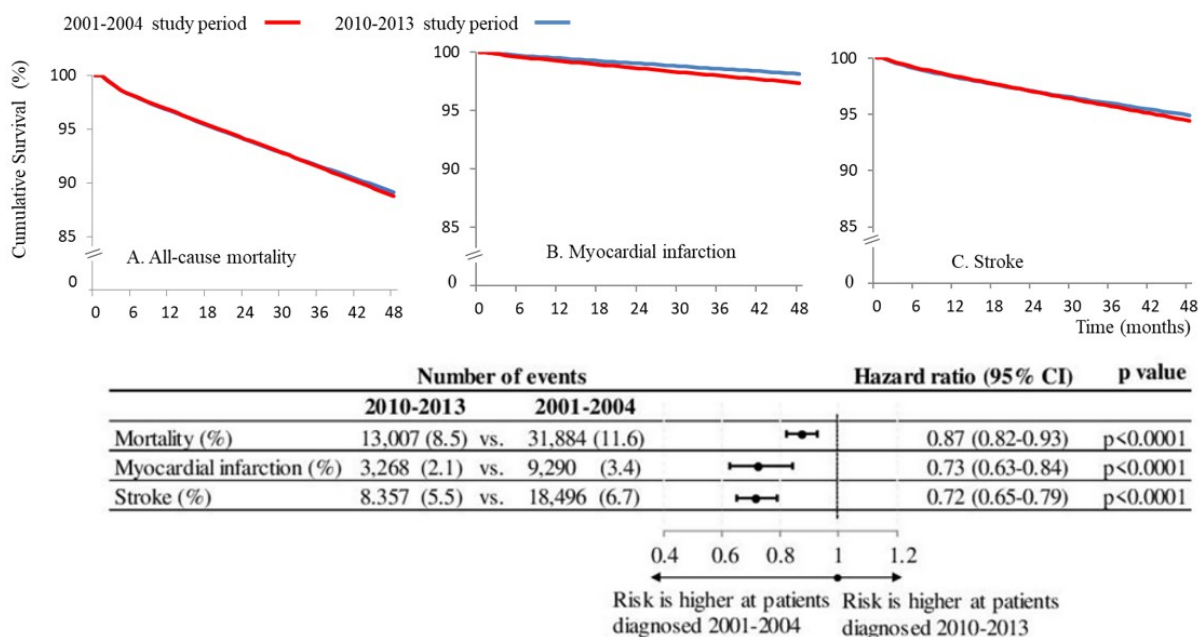
	Type 2 diabetes 2001–2004	Type 2 diabetes 2010–2013	p-value
Population (n)	274.109	152.678	$p < 0.0001$
Age (years)	59.33 (±12.43)	59.43 (±2.92)	$p = 0.0088$
Female - no. (%)	145.715 (53.2)	79.238 (51.9)	$p < 0.0001$
Age (years)	60.74 (±12.61)	60.89 (±13.70)	$p = 0.0127$
Male - no. (%)	128.394 (46.8)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

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

2001-2004 közötti időszakban 274.109 olyan T2DM-beteget diagnosztizáltak Magyarországon, akiknél antidiabetikus terápiát indítottak az ezt követő időszakban (**3. táblázat**). A betegek átlagos életkora 59,33 (95% CI:59,3-59,4) év, 53,2 %-uk nő volt. 2010-2013-as periódus alatt 152.238 T2DM-beteget diagnosztizáltak, kiknek átlagos életkora 59,43 év volt (95% CI:59,4-59,5). Az első periódus alatt az új betegek 0,5%-ánál a diagnózist megelőző időszakban miokardiális infarktust, 1,1%-ánál stroke-ot találtak, míg a második periódusban ezek a társbetegségek 0,5%-ban és 1,7%-ban fordultak elő a diagnózist megelőzően.

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

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

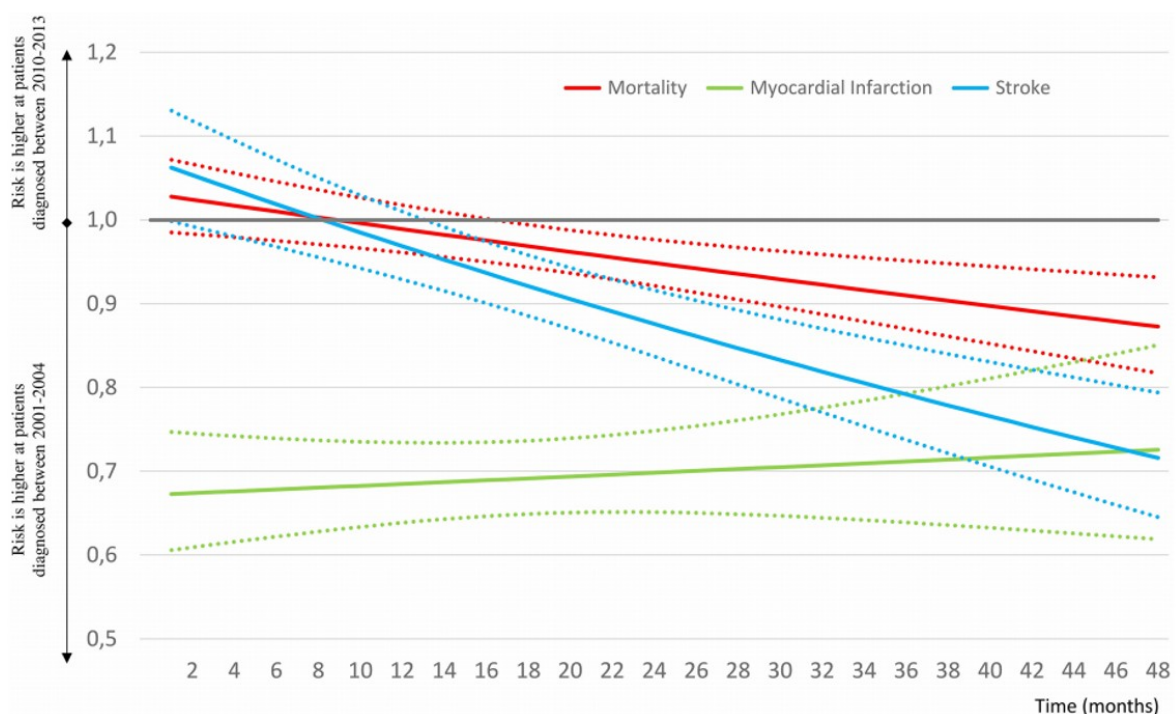


8. ábra A 2001-2004 és 2010-2013 között diagnosztizált T2DM-betegek mortalitási kockázatának változása a diagnózis és 48. hónap között

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

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

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



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

5. Az értekezés eredményeinek összefoglalása, az új eredmények jelentősége

5.1. A tanulmány főbb eredményei

Tanulmány főbb megállapításai az alábbiak:

1. A vizsgált cukorbeteg populációban a miokardiális infarktus, a stroke és a mortalitás kockázata szignifikánsan magasabb volt, mint a korra-, nemre korrigált, nem cukorbeteg kontroll csoportban.
2. Ez a kockázat-többség korfüggő volt, fiatalabb betegeknél nagyobb esélyhányados növekedést találtunk, mint idősebb betegeknél.
3. A diabétesz hatása a stroke és az összes halálozás kockázatára női cukorbetegyeknél magasabb volt, mint férfiaknál. A miokardiális infarktus esetében nem találtunk ilyen nemi különbséget.
4. A diabétesz diagnózisát közvetlen követő időszakban a halálozás kockázata azonos volt mind a 2010-2013-as, mind a 2001-2004-es vizsgált populáció esetén. . Ugyanakkor az utánkövetés során az összes halálozás kockázata lassan csökkent a 2010-2014 közötti időszakban diagnosztizált betegcsoportban a 2001-2004-es populációhoz képest.
6. Az utánkövetés során a stroke-kockázat gyors csökkenést mutatott, a 48. hónap végéig, a 2010-2013-as csoport javára.
7. A vártak megfelelően a miokardiális infarktus kockázata 2010-2013-as populációnál alacsonyabb volt, mint 2001-2004 között diagnosztizált cukorbetegyekben. A miokardiális infarktus kockázati görbéjének meredeksége nem változott a vizsgálati időszakban.

5.2 Megbeszélés

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

Vizsgálatunkban mért kardiovaszkuláris rizikó- és halálózástöbblet megegyezett a nemzetközi irodalomban bőségesen megtalálható hasonló tanulmányok eredményeivel, mint a svéd Norhammar (17) és Tancredi (18), vagy az Egyesült Államokbeli Gregg (19), holland (20), kanadai Lind (21), a lett Pildava (22) vagy angol

Zhegbi és munkatársai (23) és Magliano Ausztráliában kapott adataival (24). Ugyancsak megerősíti kutatásunk eredményét egy korábbi magyar adatokra alapozott, de más metodikával készült publikáció, melyben Jermendy és munkatársai évről évre összehasonlították a diabéteszes populáció és a nem-T2DM kohorszok mortalitási rátáit férfi és női nemnél külön-külön (25). Az idézett irodalmi adatokkal összevetve eredményeinket, azt láthatjuk, hogy a magyar T2DM-betegek többlet-mortalitása megegyezik a nemzetközi eredményekkel

A diabéteszes többlet-halálozás hátterében számos kórok áll. A T2DM-halálozás legnagyobb részéért a kardiovaszkuláris morbiditás megnövekedése a felelős (26,27). Ezen belül a miokardiális infarktus az egyik leggyakoribb kardiovaszkuláris halálozási ok (28).

Sattar és munkatársai 2019-ben a svéd T2DM-regiszter alapján felsorolják a T2DM-halálozás okait, a kontroll populáció tükrében. A kardiovaszkuláris ok részaránya a kor emelkedésével párhuzamosan egyre nagyobb, 90 év felett több mint 50%-os tényezővé válik a diabéteszes eredetű halálozás tekintetében. A tumor az 50–70-es

korcsoport halálozásában játszik jelentős szerepet, az 50-60 év közötti tartományban nagyobb jelentőségű, mint a kardiovaszkuláris morbiditás (29). Összességében a kardiovaszkuláris ok, a T2DM halálozásában nagyobb szerepet játszik, mint a nem cukorbeteg populáció esetén.

5.2.2. A kardiovaszkuláris morbiditási- és mortalitás-kockázat korfüggősége

Tanulmányunk alapján a fiatalabb korban kialakult cukorbetegség hatása a kardiovaszkuláris eseményekre és a halálózásra nagyobb, mint az idősebb korban diagnosztizált T2DM esetében. 31-40 éves korcsoportban a mortalitás kockázata 98%-kal nagyobb T2DM esetében, mint anélkül, míg ugyanez a kockázatkülönbség 70 év feletti korcsoportban csak 29%. A korral fordítottan arányos mortalitási kockázat-emelkedés statisztikailag szignifikáns volt (p -interaction=0,01). Ugyanezt a fordított arányosságot látjuk miokardiális infarktus és stroke esetében is (p -interaction=0,003 és p -interaction<0,001). A kardiovaszkuláris kockázat kórfüggő hatását cukorbetegség esetében már két évtizeddel korábban leírták (31). Még a sztatin-éra előtt, 1996-1998 időszakban az USA-ban készült vizsgálat szerint a 45 év alattiakban bármilyen makrovaszkuláris szövődmény kialakulásának kockázata 8-szor, a miokardiális infarktus előfordulása 14-szer (!) magasabb volt T2DM-csoportban, mint a kontroll-populációban, míg idősebb korcsoportokban (45 év felett) ugyanezen események kockázata csak 3,8 és 3,7 volt (31). Tancredi Sattarhoz hasonlóan a svéd T2DM-regiszter adatbázisában az 55 év alatti T2DM-betegek mortalitását 181%-kal magasabbnak, míg 75 év felett csak 25%-kal emelkedettebbnek találta (18).

A kardiovaszkuláris kockázat kórfüggő hatását okozhatják a következő tényezők. Az elhízás gyakorisága a korral emelkedik, a testzsír-arány növekedése, különös tekintettel az öregedéssel gyakran együtt járó abdominális jellegű elhízás,

hozzájárulhat az inzulin-rezisztencia kialakulásához (32,33). A T2DM kialakulásában ismert szerepet játszik a inzulin-érzékenység csökkenése idősebb korban, de a béta-sejt funkcionális tömegének megváltozása vagy elégtelen kompenzációja is gyakoribb a kor növekedésével (34). Az öregedés korrelál a béta-sejtek proliferációs képességének csökkenésével is (35), és az is ismert, hogy a mitokondrium-funkciók korfüggő csökkenése hozzájárul az inzulin-rezisztencia kialakulásához időskorban (36). Más anyagcsere-betegségek is szorosan összefüggnek az öregedéssel, mint például a koszorúér-betegség, rosszindulatú daganatok, kognitív rendellenességek és D-vitaminhiány (37). Tehát a korral emelkedik az obezitás, T2DM, kardiovaszkuláris betegségek előfordulása, a mortalitás kockázata, ugyanakkor cukorbetegség jelenléte esetén ezen kockázatok a nem T2DM-populációhoz képest korral fordítottan arányos összefüggést mutat, azaz, minél fiatalabb korban alakul ki a diabétesz, annál nagyobb a kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás rizikója.

Tancredi és munkatársai tanulmányában az elhízás szignifikánsan magasabb előfordulási gyakoriságával magyarázták ezt fordított arányú összefüggést (56% és 14%) (18). Sattar is kiemelte a fiatalabb korcsoportok magasabb BMI értékét a T2DM diagnózisakor (29), emellett a rosszabb lipidprofilt, köztük a magasabb triglicerid-szint, de az alacsonyabb szocioökonómiai státusz jelentőségét is hangsúlyozta a magasabb kardiovaszkuláris kockázat háttérében. Mindemellett Sattar szerint a fiatalabb cukorbetegknél észlelt magasabb HbA_{1c}-érték is szerepet játszik a magasabb kockázat kialakulásában. Tehát, az elhízás és a kapcsolódó kockázati tényezők szorosabban kísérik a cukorbetegség kialakulását fiatalabb korban, ami viszont a CV-kockázatok nagyobb relatív növekedéséhez vezetnek. A fiatalabb betegek többet dohányoznak, és alacsonyabb társadalmi-gazdasági státuszuk van, mindkettő erős, független CV kockázati tényező.

5.2.3. Nemi különbségek a kardiovaszkuláris morbiditási- és mortalitási kockázatban

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

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

Vizsgálatunkhoz hasonló eredményeket talált Tancredi (18), Magliano (39), Tönnies (40) is. Saját vizsgálatunkban a női és férfi többlet kockázat arány (ratio of HRs) 17,09% (azaz 1,37 HR és 1,17 HR, a nő és férfi viszonylatban). Vagyis kutatásunk nem csak az egyes többletrizikók, s nem csak a korcsoport területén, hanem a nemek közti rizikótöbblet és annak arányaiban is a nemzetközi vizsgálatok eredményeivel azonos következtetésre jutott. Jermendy 2020-as publikációjában a magyar T2DM betegek mortalitás többletének vizsgálatakor ugyancsak azt találta, hogy a női diabéteszes betegek a nem cukorbeteghez képest magasabb kockázat-növekedéssel rendelkeznek a halálozás tekintetében, mint a férfiak (25). Ez az arány a saját kutatásunkban mért 17,09%-kal összevethető, kiemelve azt a fontos különbséget, hogy a mi vizsgálatunk az újonnan diagnosztizált T2DM-betegek többlet kockázatát mérte 2,3 év utánkövetés során, míg Jermendy publikációjában

egy naptári évben diagnosztizált összes, tehát prevalens populáción vizsgálta ezt a különbséget. A női nem esetén mért magasabb kardiovaszkuláris és mortalitási kockázat-növekedés hátterében fennálló okok összetettek, mind genetikai, mind biológiai komponens jelentős szerepet játszik. A különbség teljes háttere máig nem tisztázott, bár számos diabéteszben jelentőséggel rendelkező tényezőt vizsgáltak az elmúlt évtizedek során, úgy mint az ösztrogének, az izomerő, a nemekben különböző prediabéteszes állapotok, obezitás, lipidprofil, a HbA_{1c} szint, a gyógyszeregyütműködés szerepét (41,42). Összességében megállapíthatjuk, hogy tanulmányunkban a cukorbeteg nőknél mért mortalitási és kardiovaszkuláris kockázat-többlet volumene megegyezik a nemzetközi és más hazai eredményekkel, hátterében pedig többek között a női és férfi nem között fennálló biológiai és genetikai adottságok állnak.

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

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

milyen mértékben változott a T2DM-betegek helyzete egy évtized alatt többek közt a terápiás irányelvek fejlődése, modernebb kezelési lehetőségek, irányelvek megjelenése következtében. Adataink azt mutatják, hogy a diagnózis időpontjában mért mortalitási kockázat (tehát a többlet-mortalitás mértéke) nem javult 2001-2004 és 2010-2013 között diagnosztizált T2DM-betegek körében. Azaz, egy T2DM-betegnek ugyanakkora esélye volt a halálozásra a diagnóziskor 2001-ben, mint például 2010-ben. Ugyanakkor a diagnózist követő negyedik év végén, azaz a 48. hónapban a mortalitás 10%-kal volt jobb a második vizsgálati időszakban (2010-2013) diagnosztizált T2DM-betegek körében. Tehát, a 4 éves kezelés eredményessége javult egy évtized alatt. Ha részletesebben elemezzük az egyes halállokként is szereplő kardiovaszkuláris eseményeket, azt látjuk, hogy a miokardiális infarktus esélye a diagnózis időszakában 20%-kal volt kisebb a második, későbbi vizsgálati időszakban, mint a 2001-2004-es években. Sőt, 4 éves cukorbetegség-kezelés következtében már 37%-kal kisebb eséllyel kaptak a 2010 után diagnosztizált betegek infarktust, mint a 2001-2004 között vizsgált T2DM populáció tagjai. Ugyanakkor stroke esetében más eredményeket találtunk, diagnóziskor mért stroke többlet rizikó 10%-kal magasabb volt 2010 után, mint a 2004 előtt diagnosztizált betegeknél, azaz érdekes módon a betegek nagyobb eséllyel kaptak stroke-ot a későbbi időszak elején. Azonban a két időszakot összevetve ez a hátrány a 2010-2013-as időszakban a diagnózist követő első év végére eltűnik és a 4 év végére már 30%-kal kisebb az esély egy stroke kialakulására. Ez a kezdeti stroke kockázatomlás járulhat hozzá ahhoz, hogy a kezdeti, diagnózist övező időszak mortalitási kockázata nem javult 10 év alatt, ugyanakkor a negyedik év végére mind a stroke, mind a miokardiális infarktus esélye javult, így a mortalitásban is megjelent egy 10%-os javulás egy évtized alatt.

Fontos megjegyeznünk, hogy a korábbi tanulmányok a kardiovaszkuláris és a mortalitási kockázat egészének javulását dokumentálták az évtizedek során, de annak finomabb elemzését nem tették lehetővé a diabéteszes betegéletút során. Mégis irányadóak ezen irodalmi eredmények a kockázat fejlődése tekintetében. Diskusszióink első részében bemutattuk, hogy a stroke és az AMI, valamint a mortalitás kockázat jelentősen csökkent az elmúlt évtizedekben (17,18,19). Összességében mi is egy jelentős, a két négy éves időszak egészét tekintve 13%-os mortalitási, 27% és 28%-os miokardiális infarktus és stroke kockázat-csökkenést tapasztaltunk T2DM-betegeknél egy évtized alatt. Ez a csökkenés viszont a diabéteszes betegút tekintetében nem egyenletesen jött létre, a diagnózis időpontjában nem tapasztaltunk mortalitási kockázat-csökkenést a stroke emelkedett kockázata miatt, az AMI jelentős kockázatcsökkenése mellett sem, ugyanakkor a 4 éves utánkövetés során már jelentős a mortalitási kockázatjavulás, melyhez mind az AMI, mind a stroke jelentős kockázatcsökkenése hozzájárul.

A kezdeti javulás elmaradása háttérében az a jelenség is felmerül, hogy a 2001-2014-es időszakban az újonnan diagnosztizált, tehát incidens T2DM-betegek száma jelentősen csökkent (43). Ez a csökkenés főként a közép-korosztályokban 40-60 év között jelentős 2006 után. Ugyan a nemzetközi eredmények alapján a T2DM incidenciája lassuló növekedést, vagy egyenesen csökkenést mutat az utóbbi években, mégis, a középkorosztály hazai incidenciája változása abból is adódhat, hogy a szűrések számának negatív változásával az aktív korosztály diabéteszének diagnózisa kitolódik, későbbi, a betegség progressziója során súlyosabb fázisban történik.

7. Összefoglalás

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

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

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

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

a stroke és a mortalitás kockázatára női cukorbetegéknél magasabb volt, mint férfiaknál. A miokardiális infarktus esetében nem találtunk ilyen nemi különbséget.

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

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

év alatt, mint a kezelés negyedik évében, mely eredmény a cukorbetegség korai diagnózisának szükségességére hívja fel a figyelmet.

8. Köszönetnyilvánítás

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

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

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

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

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

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

11. A szerző publikációi

Tézissel összefüggő eredeti közlemények:

1. **Dissimilar impact of type 2 diabetes on cardiovascular outcomes according to age categories: a nationwide population study from Hungary.** Zoltán Kiss, György Rokszin, Zsolt Abonyi-Tóth, György Jermendy, Péter Kempler, Dániel Aradi, István Wittmann. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):107. Published 2018 Jul 27. doi:10.1186/s12933-018-0751-7 (Impact factor: 5.948)
2. **Different Changes of Risks for Stroke and Myocardial Infarction in Patients With Type 2 Diabetes in Hungary Between the Two Periods of 2001–2004 and 2010–2013.** Zoltan Kiss, György Rokszin, Zsolt Abonyi-Tóth, György Jermendy, Péter Kempler, István Wittmann. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:170. Published 2019 Mar 21. doi:10.3389/fendo.2019.00170 (Impact factor: 3.644)

Tézissel nem összefüggő eredeti közlemények:

3. Bogos, K., **Kiss, Z.**, Kerpel Fronius, A., Temesi, G., Elek, J., Madurka, I., Cselkó, Z., Csányi, P., Abonyi-Tóth, Z., Rokszin, G., Barcza, Z., & 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 oncology research : POR*, 27, 1609774.
4. Bogos, K., **Kiss, Z.**, Tamási, L., Ostoros, G., Müller, V., Urbán, L., Bittner, N., Sárosi, V., Vastag, A., Polányi, Z., Nagy-Erdei, Z., Daniel, A., Vokó, Z., Nagy, B., Horváth, K., Rokszin, G., Abonyi-Tóth, Z., Barcza, Z., Gálffy, G., & Moldvay, J. (2021). Improvement

- in Lung Cancer Survival: 6-Year Trends of Overall Survival at Hungarian Patients Diagnosed in 2011-2016. *Pathology oncology research : POR*, 27, 603937.
5. Tamási, L., Horváth, K., **Kiss, Z.**, Bogos, K., Ostoros, G., Müller, V., Urbán, L., Bittner, N., Sárosi, V., Vastag, A., Polányi, Z., Nagy-Erdei, Z., Daniel, A., Nagy, B., Rokszin, G., Abonyi-Tóth, Z., Moldvay, J., Vokó, Z., & Gálffy, G. (2021). Age and Gender Specific Lung Cancer Incidence and Mortality in Hungary: Trends from 2011 Through 2016. *Pathology oncology research : POR*, 27, 598862.
 6. Liszkay G, **Kiss Z**, Gyulai R, Oláh J, Holló P, Emri G, Csejtei A, Kenessey I, Benedek A, Polányi Z, Nagy-Erdei Z, Daniel A, Knollmayer K, Várnai M, Vokó Z, Nagy B, Rokszin G, Fábíán I, Barcza Z, Polgár C. Changing Trends in Melanoma Incidence and Decreasing Melanoma Mortality in Hungary Between 2011 and 2019: A Nationwide Epidemiological Study. *Front Oncol*. 2021 Feb 12;10:612459. doi: 10.3389/fonc.2020.612459. PMID: 33643913; PMCID: PMC7908827.
 7. Magliano DJ, Chen L, Islam RM, Carstensen B, Gregg EW, Pavkov ME, Andes LJ, Balicer R, Baviera M, Boersma-van Dam E, Booth GL, Chan JCN, Chua YX, Fosse-Edorh S, Fuentes S, Gulseth HL, Gurevicius R, Ha KH, Hird TR, Jermendy G, Khalangot MD, Kim DJ, **Kiss Z**, Kravchenko VI, Leventer-Roberts M, Lin CY, Luk AOY, Mata-Cases M, Mauricio D, Nichols GA, Nielen MM, Pang D, Paul SK, Pelletier C, Pildava S, Porath A, Read SH, Roncaglioni MC, Lopez-Doriga Ruiz P, Shestakova M, Vikulova O, Wang KL, Wild SH, Yekutieli N, Shaw JE. Trends in the incidence of diagnosed diabetes: a multicountry analysis of aggregate data from 22 million diagnoses in high-income and middle-income settings. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021 Feb 23:S2213-8587(20)30402-2. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30402-2. Epub ahead of print. PMID: 33636102.
 8. Sütő G, Molnár GA, Rokszin G, Fábíán I, **Kiss Z**, Szekanecz Z, Poór G, Jermendy G, Kempler P, Wittmann I. Risk of morbidity and mortality in patients with type 2 diabetes treated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor and/or dipeptidyl peptidase-4 inhibitor: a nationwide study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2021 Jan;9(1):e001765. doi: 10.1136/bmjdr-2020-001765. PMID: 33472796; PMCID: PMC7818813.
 9. Bogos K, **Kiss Z**, Gálffy G, Tamási L, Ostoros G, Müller V, Urbán L, Bittner N, Sárosi V, Vastag A, Polányi Z, Nagy-Erdei Z, Vokó Z, Nagy B, Rokszin G, Abonyi-Tóth Z, Moldvay J. A tüdőrák hazai epidemiológiai adatai új megközelítésben [Novel approaches to the epidemiology of lung cancer in Hungary]. *Magy Onkol*. 2020 Sep 23;64(3):175-181. Hungarian. Epub 2020 Sep 14. PMID: 32966347.
 10. Bogos K, **Kiss Z**, Gálffy G, Tamási L, Ostoros G, Müller V, Urbán L, Bittner N, Sárosi V, Vastag A, Polányi Z, Nagy-Erdei Z, Vokó Z, Nagy B, Horváth K, Rokszin G, Abonyi-

- Tóth Z, Barcza Z, Moldvay J. Lung Cancer in Hungary. *J Thorac Oncol*. 2020 May;15(5):692-699. doi: 10.1016/j.jtho.2019.11.001. PMID: 32340676.
11. Jermendy G, **Kiss Z**, Rokszin G, Fábíán I, Wittmann I, Kempler P. Changes in mortality rates and ratios in people with pharmacologically treated type 2 diabetes mellitus between 2001 and 2016 in Hungary. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020 May;163:108134. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108134. Epub 2020 Apr 6. PMID: 32272189.
 12. Barkai L, **Kiss Z**, Rokszin G, Abonyi-Tóth Z, Jermendy G, Wittmann I, Kempler P. 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. *Arch Med Sci*. 2019 Oct 7;16(1):34-41. doi: 10.5114/aoms.2019.88406. PMID: 32051703; PMCID: PMC6963129.
 13. Bogos K, **Kiss Z**, Gálffy G, Tamási L, Ostoros G, Müller V, Urbán L, Bittner N, Sárosi V, Vastag A, Polányi Z, Nagy-Erdei Z, Vokó Z, Nagy B, Horváth K, Rokszin G, Abonyi-Tóth Z, Moldvay J. Revising Incidence and Mortality of Lung Cancer in Central Europe: An Epidemiology Review From Hungary. *Front Oncol*. 2019 Oct 23;9:1051. doi: 10.3389/fonc.2019.01051. PMID: 31709174; PMCID: PMC6819432.
 14. Jermendy G, **Kiss Z**, Rokszin G, Abonyi-Tóth Z, Wittmann I, Kempler P. Decreasing incidence of pharmacologically treated Type 2 diabetes in Hungary from 2001 to 2016: A nationwide cohort study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019 Sep;155:107788. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107788. Epub 2019 Jul 19. PMID: 31326457.
 15. Jermendy G, **Kiss Z**, Rokszin G, Abonyi-Tóth Z, Wittmann I, Kempler P. Persistence to Treatment with Novel Antidiabetic Drugs (Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors, Sodium-Glucose Co-Transporter-2 Inhibitors, and Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists) in People with Type 2 Diabetes: A Nationwide Cohort Study. *Diabetes Ther*. 2018 Oct;9(5):2133-2141. doi: 10.1007/s13300-018-0483-4. Epub 2018 Aug 17. PMID: 30120754; PMCID: PMC6167279.
 16. Jánosi A, Ofner P, Kiss **Z**, **Kiss L**, Kiss RG, Dinnyés J, Járαι Z, Nagy G, Veress G, Ferenci T. Szívinfarktust túlélт betegeк terápiahűsége a másodlagos megelőzés szempontjából fontos gyógyszeres kezelésekhez [Adherence to medication after myocardial infarction and its impact on outcome: a registry-based analysis from the Hungarian Myocardial Infarction Registry]. *Orv Hetil*. 2017 Jul;158(27):1051-1057. Hungarian. doi: 10.1556/650.2017.30795.
 17. Jermendy G, **Kiss Z**, Rokszin G, Abonyi-Tóth Z, Wittmann I, Kempler P. Persistence to Treatment with Novel Antidiabetic Drugs (Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors, Sodium-Glucose Co-Transporter-2 Inhibitors, and Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists) in

People with Type 2 Diabetes: A Nationwide Cohort Study. *Diabetes Ther.* 2018 Aug 17. doi: 10.1007/s13300-018-0483-4.

18. **Kiss Z**, Nagy L, Reiber I, Paragh G, Molnar MP, Rokszin G, Abonyi-Toth Z, Mark L. Persistence with statin therapy in Hungary. *Arch Med Sci.* 2013 Jun 20;9(3):409-17.
19. Mark L, Paragh G, Karadi I, Reiber I, Paragh Gy, Pados Gy, **Kiss Z**. and Jermendy Gy. Statin Therapy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Hungary *Cardiology and Angiology: An International Journal* 4(4): 147-155, 2015, Article no.CA.2015.038
20. Mark L, Paragh G, Karadi I, Reiber I, Paragh Gy, **Kiss Z**. Comparison of patients' adherence and ldl-cholesterol goal attainment in 2010 and 2013 in the Hungarian multi gap 2012 study *Atherosclerosis* 235(2):e278-e279 · August 2014.
21. Mark L, Paragh G, Karadi I, Reiber I, Pados G, **Kiss Z**. How can we further improve the LDL-cholesterol target level achievement rate based on the Hungarian MULTI GAP 2011 study results and considering the new European dyslipidemia guidelines? *Arch Med Sci.* 2012 Sep 8;8(4):608-13.
22. Jermendy G, Wittmann I, Nagy L, **Kiss Z**, Rokszin G, Abonyi-Tóth Z, Katona L, Paragh G, Karádi I, Merkely B. Persistence of initial oral antidiabetic treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. *Med Sci Monit.* 2012 Feb;18(2):CR72-77.
23. Mark L, Paragh G, Karadi I, Reiber I, Pados G, **Kiss Z**. An attempt to make lipid-lowering therapy more effective in Hungary. The results of MULTI GAP 2010 and the PLUS Program. *Arch Med Sci.* 2011 Oct;7(5):760-6.

9. Irodalomjegyzék

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4·4 million participants. *The Lancet.* 2016;387(10027):1513–1530.
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas - 8th Edition. <http://diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html> (June 14 2019)
3. Egészségügyi szakmai irányelv - A diabetes mellitus kórismézéséről, a cukorbetegség antihyperglykaemiás kezeléséről és gondozásáról felnőttkorban. http://www.diabet.hu/upload/diabetes/magazine/dh.2017.1.pdf?web_xml:id=2017

4. Jermendy G, Nádas J, Szigethy E, Széles G, Nagy A, Hídvégi T, et al.: Prevalence rate of diabetes mellitus and impaired fasting glycemia in Hungary – crosssectional study on nationally representative sample of people aged 20-69 years. *Croat Med J* 2010; 51: 151- 156. doi:10.3325/cmj.2010.51.151
5. Jermendy G, Kiss Z, Rokszin Gy, Abonyi-Tóth Z, Wittmann I, Kempler P. Decreasing incidence of Pharmacologically treated Type 2 diabetes in Hungary from 2001 to 2016: A nationwide cohort study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019 Sep;155:107788.
6. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Ingelsson E, Lawlor DA, Selvin E, Stampfer M, Stehouwer CD, Lewington S, Pennells L, Thompson A, Sattar N, White IR, Ray KK, Danesh J. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;375:22152222.
7. Fagot-Campagna A, Rolka DB, Beckles GL, Gregg EW, Narayan KM: Prevalence of lipid abnormalities, awareness, and treatment in US adults with diabetes [Abstract]. *Diabetes* 49 (Suppl. 1): A78, 2000
8. Schofield JD, Liu Y, Rao-Balakrishna P, Malik RA, Soran H. *Diabetes Ther.* 2016 Jun;7(2):203-19. Diabetes Dyslipidemia.
9. Rosenson RS: Clinical role of LDL and HDL subclasses and apolipoprotein measurement. *ACC Curr J Rev* May, 2004, p. 33–37
10. Ahotupa M. Oxidized lipoprotein lipids and atherosclerosis. *Free Radic Res.* 2017 Apr;51(4):439-447.
11. Napoli C, Triggiani M, Palumbo G, Condorelli M, Chiariello M, Ambrosio G: Glycosylation enhances oxygen radical-induced modifications and decreases

- acetylhydrolase activity of human low density lipoprotein. *Basic Res Cardiol* 92:96–105, 1997
12. Bucala R, Makita Z, Koschinski T, Cerami A: Lipid advanced glycosylated pathway for lipid oxidation in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 91 : 9441–9445, 1993
 13. Packard C, Olsson AG. Management of hypercholesterolaemia in the patient with diabetes. *Int J Clin Pract Suppl*. 2002 Jul;(130):27-32.
 14. Duell PB, Oram JF, Bierman EL: Nonenzymatic glycosylation of HDL and impaired HDL-receptor-mediated cholesterol efflux. *Diabetes* 40 : 377–384, 1991
 15. Kiss Z, Rokszin G, Abonyi-Tóth Z, et al. Dissimilar impact of type 2 diabetes on cardiovascular outcomes according to age categories: a nationwide population study from Hungary. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):107. Published 2018 Jul 27
 16. Kiss Z, Rokszin G, Abonyi-Tóth Z, Jermendy G, Kempler P, Wittmann I. Different Changes of Risks for Stroke and Myocardial Infarction in Patients With Type 2 Diabetes in Hungary Between the Two Periods of 2001-2004 and 2010-2013. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:170. Published 2019 Mar 21.
 17. A Norhammar, J Bodegård, T Nyström, M Thuresson, J W. Eriksson, D Nathanson. Incidence, prevalence and mortality of type 2 diabetes requiring glucose-lowering treatment, and associated risks of cardiovascular complications: a nationwide study in Sweden, 2006–2013. *Diabetologia* (2016) 59:1692–1701.
 18. Tancredi M, Rosengren A, Svensson AM, et al. Excess mortality among persons with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:1720-1732.
 19. Gregg EW, Li Y, Wang J, et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990–2010. *N Engl J Med*. 2014;370(16):1514–23.
 20. Heintjes EM, Houben E, Beekman-Hendriks WL, Lighaam E, Cremers SM, Penning-van Beest FJA, Stehouwer CDA, Herings RMC. Trends in mortality,

- cardiovascular complications, and risk factors in type 2 diabetes. *Neth J Med*. 2019 Dec;77(9):317-329.
21. M. Lind, L. A. Garcia-Rodriguez, G. L. Booth, L. Cea-Soriano, B. R. Shah, G. Ekeröth, L. L. Lipscombe. Mortality trends in patients with and without diabetes in Ontario, Canada and the UK from 1996 to 2009: a population-based study. *Diabetologia* (2013) 56:2601–2608
 22. Kiss Z, Rokszin G, Abonyi-Tóth Z, Jermendy G, Kempler P, Wittmann I. Different Changes of Risks for Stroke and Myocardial Infarction in Patients With Type 2 Diabetes in Hungary Between the Two Periods of 2001-2004 and 2010-2013. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:170. Published 2019 Mar 21.
 23. Gregg EW, Li Y, Wang J, et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990–2010. *N Engl J Med*. 2014;370(16):1514–23.
 24. Heintjes EM, Houben E, Beekman-Hendriks WL, Lighaam E, Cremers SM, Penning-van Beest FJA, Stehouwer CDA, Herings RMC. Trends in mortality, cardiovascular complications, and risk factors in type 2 diabetes. *Neth J Med*. 2019 Dec;77(9):317-329.
 25. Jermendy G, Kiss Z, Rokszin G, Fábíán I, Wittmann I, Kempler P. Changes in mortality rates and ratios in people with pharmacologically treated type 2 diabetes mellitus between 2001 and 2016 in Hungary [published online ahead of print, 2020 Apr 6]. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;163:108134.
 26. World Health Organization. Global report on diabetes, 2016. Available from http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257_eng.pdf?ua=1. Accessed 31 May 2020

27. Beckman JA, Paneni F, Cosentino F, Creager MA. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part II. *Eur Heart J*. 2013;34:2444-2452.
28. Rao Kondapally Seshasai S, Kaptoge S, Thompson A, et al.; Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 2011;364:829–841
29. Sattar N, Rawshani A, Franzen S, Rawshani A, Svensson AM, Rosengren A, McGuire DK, Eliasson B, Gudbjornsdottir S. Age at diagnosis of type 2 diabetes mellitus and associations with cardiovascular and mortality risks. *Circulation* 2019;139:2228-2237.
30. Mehta S, Ghosh S, Sander S, Kuti E, Mountford WK. Differences in all-cause health care utilization and costs in a type 2 diabetes mellitus population with and without a history of cardiovascular disease. *J Manag Care Spec Pharm*. 2018;24(3):280–90.
31. Hillier TA, Pedula KL. Complications in young adults with early-onset type 2 diabetes: losing the relative protection of youth. *Diabetes Care*. 2003; 26:2999–3005.
32. Hales CM, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Prevalence of Obesity Among Adults and Youth: United States, 2015-2016. *NCHS Data Brief*. 2017 Oct;(288):1-8.
33. Hales CM, Fryar CD, Carroll MD, Freedman DS, Ogden CL. Trends in Obesity and Severe Obesity Prevalence in US Youth and Adults by Sex and Age, 2007-2008 to 2015-2016. *JAMA*. 2018 Apr 24;319(16):1723-1725.
34. Meneilly GS, Elliott T. Metabolic alterations in middle-aged and elderly obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 1999 Jan;22(1):112-8.

35. Maedler K, Schumann DM, Sauter N, Ellingsgaard H, Bosco D, Baertschiger R, Iwakura Y, Oberholzer J, Wollheim CB, Gauthier BR, Donath MY. Low concentration of interleukin-1 β induces FLICE-inhibitory protein-mediated beta-cell proliferation in human pancreatic islets. *Diabetes*. 2006 Oct;55(10):2713-22.
36. Petersen K, Befroy D, Dufour S, Dziura J, Ariyan C, Rothman D, LeDuc P, Cline G, W. Shulman G. I. Mitochondrial dysfunction in the elderly: possible role in insulin resistance. *Science* 2003;1140:1181-1186.
37. Lu L, Yu Z, Pan A, Hu FB, Franco OH, Li H, Li X, Yang X, Chen Y, Lin X. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and metabolic syndrome among middle-aged and elderly Chinese individuals. *Diabetes Care*. 2009 Jul;32(7):1278-83.
38. Pavkov ME, Bennett PH, Knowler WC, Krakoff J, Sievers ML, Nelson RG (2006) Effect of youth-onset type 2 diabetes mellitus on incidence of end-stage renal disease and mortality in young and middle-aged pima Indians. *JAMA* 296:421–426
39. JL. Harding, JE. Shaw, A Peeters, S Davidson, DJ. Magliano. Age-Specific Trends From 2000–2011 in All-Cause and Cause-Specific Mortality in Type 1 and Type 2 Diabetes: A Cohort Study of More Than One Million People. *Diabetes Care* 2016;39:1018–1026
40. Tönnies T, Hoyer A, Brinks R. Excess mortality for people diagnosed with type 2 diabetes in 2012 - Estimates based on claims data from 70 million Germans. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2018;28(9):887-891.
41. Barrett-Connor E. Sex differences in coronary heart disease why are women so superior? The 1995 Ancel Keys Lecture. *Circulation*. 1997;95:252–64.

42. Robert A, Kloner MD, Culley Carson III, et al. Testosterone and Cardiovascular Disease. JACC. 2016;67:545–57.
43. Jermendy G, Kiss Z, Rokszin G, Abonyi-Tóth Z, Wittmann I, Kempler P. Decreasing incidence of pharmacologically treated Type 2 diabetes in Hungary from 2001 to 2016: A nationwide cohort study. Diabetes Res Clin Pract. 2019;155:107788.