

Pécsi Egyetem, Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai Centrum Pécs,¹ RxTarget Kft., Szolnok,² Állatorvostudományi Egyetem, Budapest,³ Bajcsy-Zsilinszky Kórház, Budapest,⁴ Semmelweis Egyetem, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest,⁵ Balatonfüredi Állami Szívkórház, Balatonfüred, Semmelweis Egyetem, Budapest⁶

A 2-es típusú cukorbetegség kardiovaszkuláris megbetegedésre és ösztörtalitásra kifejtett korfüggő hatása: országos elemzés a NEAK adatbázisa alapján

Kiss Zoltán dr.,⁽¹⁾ Rokszin György dr.,⁽²⁾ Abonyi-Tóth Zsolt,^(2,3) Jermendy György dr.,⁽⁴⁾ Kempler Péter dr.,⁽⁵⁾ Aradi Dániel dr.,⁽⁶⁾ Wittmann István dr.⁽¹⁾

Magyar nyelvű másodközlés az első, angol nyelvű publikáció nyomán: Kiss Z, Rokszin G, Abonyi-Tóth Z, Jermendy G, Kempler P, Aradi D, Wittmann I: Dissimilar impact of type 2 diabetes on cardiovascular outcomes according to age categories: a nationwide population study from Hungary (Cardiovascular Diabetology 2018; 17: 107. doi:10.1186/s12933-018-0751-7

Összefoglalás

A 2-es típusú cukorbetegség halálozási és kardiovaszkuláris morbiditásának magasabb kockázata jól ismert. Országos, retrospektív vizsgálatunkban a T2DM-es betegek halálozási, myocardialis infarktus és stroke-kockázatát értékeltük kontrollcsoport tükrében. A Nemzeti Egészségbiztosítási Alap (NEAK) adatbázisán alapuló retrospektív kohorsz-vizsgálatunkba a 2010. január 1. és 2013. december 31. között újonnan antidiabetikus kezelésben részesülő T2DM-es betegeket vontuk be. Minden T2DM-es beteghez életkor, nem, illetve a lakóhely irányítószáma szerint két kontrollt illesztettünk. A 2,3 éves átlagos utánkövetési időszak alatt 152 678 T2DM-es beteget és 305 356 illesztett kontrollt vizsgáltunk. T2DM esetén szignifikánsan nagyobb kockázatot találtunk az ösztörtalitás (HR: 1,26; 95%-os CI: 1,22–1,29, $p < 0,0001$), a myocardialis infarktus (HR 1,81; 95%-os CI: 1,69–1,94, $p < 0,0001$) és a stroke (HR: 1,40; 95%-os CI: 1,35–1,46, $p < 0,0001$) tekintetében. A cukorbetegség nagyobb kockázata korfüggőnek bizonyult a halálozás, a szívinfarktus és a stroke tekintetében is ($p_{\text{interaction}} < 0,05$ mindhárom vizsgált rizikó esetén), fiatalabb betegeknél szignifikánsan nagyobb kockázatot kaptunk a T2DM-esek csoportja esetén. Összefoglalva szignifikánsan magasabb kardiovaszkuláris és mortalitási rizikót találtunk T2DM-es betegeknél a nem diabeteses kontrollpopulációhoz képest, a különbség fiatalabb korban kifejezettebbnek bizonyult. Eredményünk arra hívja fel a figyelmet, hogy a T2DM-ben szenvedő fiatalabb betegeknél a kardiovaszkuláris megelőzésre nagyobb hangsúlyt kell helyezni.

■ **Kulcsszavak:** 2-es típusú diabetes mellitus, kardiovaszkuláris kimenet, kardiovaszkuláris morbiditás, ösztörtalitás, myocardialis infarktus, stroke

DIABETOLOGIA HUNGARICA 27 (Nº1) 19–27. 2019. március

DOI: 10.24121/dh.2019.2

Jól ismert, hogy a 2-es típusú diabeteses betegek halálozásának legfőbb oka a kardiovaszkuláris események előfordulása, amelyek jellemzően a diagnózist követő 14,6 évben jelentkeznek.^{1,2} Súlyosságuk és gyakoriságuk

is szignifikánsan nagyobb, mint nem cukorbetegekben.³ Az utóbbi évtizedekben a cukorbeteg-ellátás jelentős javulása ellenére számos vizsgálat továbbra is számottevő halálozási és a kardiovaszkuláris morbiditási többletrizikót mutat.⁴ Kanadában és az

Egyesült Királyságban végzett közös kutatás a cukorbetegség mortalitási rátájának 1,90-ről 1,51-re (Kanada), 2,14-ről 1,65-re (UK) csökkenését mérte, fiatalabb korcsoportban magasabb változást tapasztalva.⁵ Másik, nemrég publikált svéd regiszter-vizsgálatban a mortalitás kockázata szignifikánsan magasabb volt a T2DM-es betegekben, mint a kontrollokban (HR: 1,15; 95%-os CI: 1,14–1,16). Az összmortalitás és a kardiovaszkuláris halálozás kockázata fiatalabb korban itt is magasabb volt.⁶ Az Emerging Risk Factors Collaboration közleménye 97 prospektív tanulmány metaanalízise alapján magasabb, 1,80 mortalitási rizikót talált a T2DM-es populáció esetében összevetve a nem diabeteses populáció rizikójával.⁷ *Norhammar* ugyancsak a svéd diabetes-regiszteren végzett elemzéséből kiindulva a myocardialis infarktus (1,68–1,74) és a stroke (1,45–1,54) magasabb kockázatát mérte a T2DM előfordulása esetén, szemben a nem diabeteses svéd népességnél mért eredményekkel.⁸ Hasonló eredményt közölt *Gregg* az USA-ban, az infarktus kockázatát 1,8 (1,3–2,3), a stroke-ét pedig 1,5 (1,1–2,0) arányban magasabbnak találta cukorbetegségben.⁹

Az OECD-tagországok közül Magyarországon mérhető az egyik legmagasabb kardiovaszkuláris morbiditás és halálozási arány. Az OECD 2013-as jelentésében Szlovákia mögött Magyarországon észlelték a második legrosszabb eredményt a kardiovaszkuláris okból kialakult mortalitás tekintetében, 598 haláleset fordult elő 100 000 lakosra vetítve.¹⁰

Ezért a NEAK adatbázisán végzett tanulmányunkban a 2-es típusú cukorbetegség kardiovaszkuláris morbiditását és mortalitását vizsgáltuk 2010 és 2013 között, eredményeinket összehasonlítva a kor, nem és lakóhely szerint azonos kontrollpopulációval. Emellett a cukorbetegség okozta kockázatemelkedés korfüggő hatását is elemeztük a myocardialis infarktus, a stroke és az összhalálozás előfordulására.

A Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő (korábban Országos Egészségbiztosítási Pénztár) a betegségek előfordulását BNO-kód alapján rögzíti a járó- és fekvőbeteg-ellátás, valamint a támogatott gyógyszerek finanszírozása során. A diagnózisra vonatkozó információk mellett a NEAK-adatbázis rögzíti a támogatott gyógyszerek kiváltásának számát, a kórházi tartózkodás hosszát, de pontos adatokat nyerhetünk az összhalálozás tekintetében is.

A NEAK adatbázisa a magyar lakosság közel 100%-ának egészségügyi ellátására enged rálátást (de nem tartalmaz adatot a magánegészségügyben előforduló vizitekről és terápiás ellátásról). A vizsgált időszakban minden lényeges T2DM-kezelés szerepelt a biztosító támogatási listáján, ami lehetővé teszi a T2DM-es betegek terápiájának azonosítását. Ugyanakkor a NEAK-adatbázis nem tartalmaz részletes adatokat a laboratóriumi vizsgálatok eredményeiről (pl. HbA_{1c} vagy a koleszterinszint), továbbá nem rögzít információt a betegek olyan jellemzőiről, mint a testtömeg és a BMI.

Módszerek

Retrospektív kohorszvizsgálatunkba azok a 2-es típusú cukorbetegség kerültek bevonásra (n=152 678), akiknél 2010. január 1. és 2013. december 31. között első alkalommal indítottak antidiabetikus terápiát. A NEAK a kutatási eredményeket aggregált, anonim módon közölte. Azokat az antidiabetikus kezelésben (ATC A10) részesülő betegeket tekintettük 2-es típusú cukorbetegnek, akik nem feleltek meg a korábban részletesen publikált 1-es típusú, inzulinfüggő cukorbetegségre meghatározott kritériumoknak,¹¹ illetve akiknél nem rögzítettek policisztás ovarium szindrómával kapcsolatos BNO-kódot (E282).

Vizsgálatunk célja a cukorbetegség kardiovaszkuláris megbetegedésekre és az összhalálózásra kifejtett hatásának vizsgálata volt, ezért a cukorbetegség diagnózisának időpontját meghatározva, csak a vizsgált időintervallumban újonnan diagnosztizált csoportot vontuk be kutatásunkba. A cukorbetegség kialakulásának időpontját vagy a diabetes BNO-kódjának (E10–E14) első előfordulása, vagy az első antidiabetikus kezelés időpontja jelentette, attól függően, hogy melyiket rögzítették előbb. A NEAK adatbázisában nyilvántartott E10–E14 BNO és az antidiabetikus kezelés A10 ATC kódjának rögzítése biztosította azt, hogy a hazai diabetesellátásban érintett T2DM-betegek többsége bevonásra kerülhessen tanulmányunka.

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 lakóhely-azonos nem cukorbeteg

rendeltünk, az 1:2 arányt biztosítva. E kontrollcsoport esetében alapvető kritérium volt, hogy a vizsgálati időszak alatt az antidiabetikus kezelés ATC-kódját vagy diabéteszrel összefüggő BNO-kódot ne rögzítsenek a NEAK adatbázisában.

A 2010. január 1-jétől rendelkezésre álló adatforrás információkat tartalmazott az összhálalozásról, a cukorbetegség járó- vagy fekvő-beteg-ellátásban diagnosztizált kardiovaszkuláris szövődményeiről, mint pl. akut myocardialis infarktus (BNO I21-24) ischaemiás és/vagy haemorrhagiás stroke (BNO I61-63, G4630, G4640, G4580, G4590). A nemzetközi betegségsztyalizás (BNO) tizedik módosítását használtuk az akut myocardialis infarktus és a stroke diagnózisának meghatározására. Az elhalálozás dátumát is a NEAK adatbázisa biztosította, azonban ez az adatbázis nem tartalmazta minden esetben a halál pontos okát, ezért elemzésünk során csak az összhálalozást vizsgáltuk.

A myocardialis infarktus, a stroke és az összhálalozás előfordulását 58 hónapon keresztül követtük a 2010. január 1-jétől 2014. október 31-ig terjedő időszakban mind a T2DM-es, mind a kontrollpopulációban, majd e két populáció eredményeit összehasonlítottuk. Mindkét populációban 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), egyéb támogatásban nem részesült. A vizsgálati protokollt a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő is felülvizsgálta és engedélyezte (NEAK azonosítószám: S04/161/2016).

Statisztikai analízis

A kontrollcsoportot nemre és korra illesztettük a diabéteszrel újonnan diagnosztizált csoporthoz. A túléléselemzést Cox-regresszióval végeztük, korcsoportra és nemre korrigálva. A halálozás kockázata magasabb volt a diabétes diagnózis utáni négy hónapban, valamint a stroke és a myocardialis infarktus kockázata az első hónapban, ezért dummy változó használatával szétválasztottuk a kezdeti hatást a hosszú távú hatástól. A szimulált konfidenciaintervallumokat kontraszt mátrix segítségével számoltuk. Az átlagos életkort és az utánkövetési időt Welch-féle kétmintás t-próbával hasonlítottuk össze. A megelőző sztatinkezelés, 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 csomag felhasználásával.¹²

Eredmények

2010. január 1-jétől 2013. december 31-ig összesen 152 678 beteget és 305 356 nem-, kor- és lakóhely-azonosított kontrollt vontunk be vizsgálatunkba. A betegek és a kontrollcsoport kiindulási időpontban rögzített jellemzőit az 1. táblázatban mutatjuk be.

A cukorbeteg (T2DM) és a kontrollcsoport kiindulási időpontban rögzített jellemzői

A cukorbetegek közül 51,89% volt nő. Diagnóziskor az átlagéletkor 59,43 év volt, 3 évvel alacsonyabb a férfiaknál, mint a nőknél. A vizsgálat átlagos követési ideje 2,32 év volt a T2DM-es és

1. táblázat. A cukorbeteg (T2DM) és a kontrollcsoport kiindulási időpontban rögzített jellemzői

	T2DM	Kontroll	P-érték
Populáció (n)	152 678	305 356	
Életkor; év (95%-os CI)	59,43 (59,4–59,5)	59,43 (59,3–59,4)	1
Nők; n (%)	79 238 (51,9)	158 476 (51,9)	
Életkor; év (95%-os CI)	60,89 (60,8–61,0)	60,89 (60,8–61,0)	1
Férfiak; n (%)	73 440 (48,1)	146 880 (48,1)	
Életkor; év (95%-os CI)	57,9 (57,8–57,9)	57,9 (57,8–57,9)	1
Diagnózis ideje (időszak években)	2010–2013	2010–2013	
Átlagos utánkövetési idő; év (95%-os CI)	2,3 (2,3–2,3)	2,4 (2,4–2,4)	<0,0001

2,40 év a kontrollcsoportban. A 152 678 cukorbetegből 13 413 (8,8%) halt meg a vizsgálati időszak alatt, míg a 305 356 fős kontrollcsoportnál 20 154 (6,6%) halálesetet rögzítettünk. A Cox-féle regressziós analízis eredménye szerint az összhálalozás kockázati aránya (HR) 1,26 (1,22–1,29) volt ($p < 0,0001$), ami a T2DM előfordulása esetén jelentősen nagyobb kockázatot jelent (1/a. ábra).

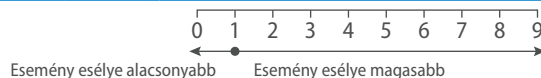
A diagnózis első 4 hónapjában magasabb mortalitási kockázatot mértünk (2,16; 2,02–2,30, $p < 0,0001$). A T2DM-csoportban a myocardialis infarktus előfordulása és kockázata szignifikánsan magasabb volt (3,330 [2,2%] vs. 2,442 [0,8%]; 1,81 [1,69–1,94]; $p < 0,0001$) (1/b. ábra). Hasonlóan magasabb kockázatot találtunk stroke esetében

is (8502 [5,6%] vs. 9475 [3,1%] esemény; 1,40 [1,35–1,46], $p < 0,0001$) (1/c. ábra). Mindkét kardiovaszkuláris szövődmény esetén a kockázat már az első hónapban szignifikánsan magasabbnak bizonyult (myocardialis infarktus: 20,19 [16,43–24,80], $p < 0,0001$; stroke 6,52 [5,97–7,11], $p < 0,0001$).

A cukorbeteg kontrollcsoporthoz viszonyított korfüggő mortalitási és kardiovaszkuláris rizikóját is értékeltük (2. táblázat). A cukorbeteg mortalitási kockázata minden korcsoportban jelentősebb volt, kivéve a 19–30 évesek betegcsoportját, amely esetében a szignifikancia elmaradása feltehetően az alacsony elemszámnak tulajdonítható. Az interakciós p-tesztek az életkor jelentős összefüggését mutatták a T2DM mortalitásra kifejtett

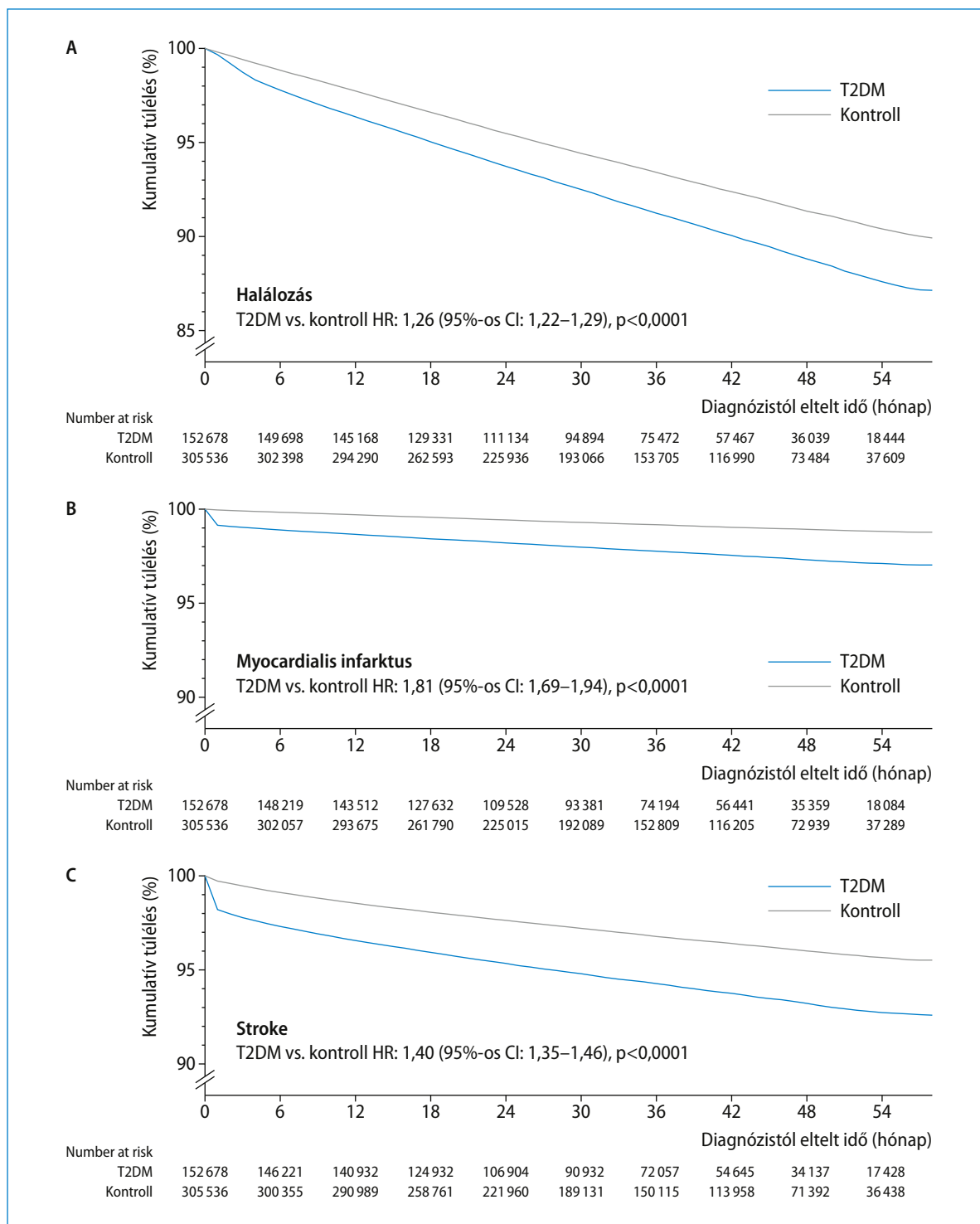
2. táblázat. Az összmortalitás, a myocardialis infarktus és a stroke kockázata a T2DM- és a kontrollcsoport összehasonlítása során

Kor	Populáció (n)		Események (n)		Hazard ratio (95%-os CI)			p-érték
	T2DM	Kontroll	T2DM	Kontroll				
Összhalálozás								
≥71	30082	60164	6753	9875		■	1,29 (1,24–1,34)	<0,0001
61–70	42243	84486	3571	5716		■	1,20 (1,14–1,26)	<0,0001
51–60	46659	93318	2379	3699		■	1,22 (1,14–1,30)	<0,0001
41–50	21827	43654	621	783		■	1,48 (1,30–1,69)	<0,0001
31–40	8621	17242	85	70		■	1,98 (1,34–2,92)	=0,0002
19–30	2852	5704	6	10		■	1,20 (0,44–3,30)	=0,725
Összesen*	152678	305356	13417	20154		■	1,26 (1,22–1,29)	<0,0001
Myocardialis infarktus								
≥71	30082	60164	1041	872		■	1,78 (1,59–2,00)	<0,0001
61–70	42243	84486	948	763		■	1,57 (1,39–1,79)	<0,0001
51–60	46659	93318	922	628		■	1,85 (1,62–2,11)	<0,0001
41–50	21827	43654	360	162		■	2,76 (2,16–3,52)	<0,0001
31–40	8621	17242	55	16		■	3,50 (1,70–7,23)	=0,0002
19–30	2852	5704	4	1		■	8,02 (0,90–71,71)	=0,0627
Összesen*	152678	305356	3330	2442		■	1,81 (1,69–1,94)	<0,0001
Stroke								
≥71	30082	60164	3326	4220		■	1,31 (1,24–1,39)	<0,0001
61–70	42243	84486	2707	3114		■	1,30 (1,21–1,39)	<0,0001
51–60	46659	93318	1958	1799		■	1,62 (1,49–1,76)	<0,0001
41–50	21827	43654	440	319		■	2,12 (1,77–2,55)	<0,0001
31–40	8621	17242	68	21		■	4,64 (2,55–8,45)	<0,0001
19–30	2852	5704	3	2		■	3,00 (0,50–17,96)	=0,229
Összesen*	152678	305356	8502	9475		■	1,40 (1,35–1,46)	<0,0001



Összhálalozás: $p_{\text{interakció}} = 0,01$; myocardialis infarktus: $p_{\text{interakció}} = 0,003$; stroke: $p_{\text{interakció}} < 0,0001$

* Az összes populáció esetszáma kiegészül a 0–18 éves népességgel, akik betegség hiányában nem kerültek feltüntetésre.



1. ábra. Cukorbetegség (T2DM) kumulatív túlélése az összhálaózás, a myocardialis infarktus és a stroke esetében, a kontrollpopulációval szemben

kockázatával ($p_{\text{interaction}}=0,01$). A myocardialis infarktus és a stroke időskori alcsoportjaiban az interakciós vizsgálatok hasonló eredményeket mutattak (2. táblázat).

Nemi különbségek

A cukorbeteg 52%-a férfi, 48% nő volt. A cukorbeteg férfiak és nők esetében magasabb arányú mortalitást és kardiovaszkuláris megbetegedést találtunk, mint a nem diabeteses kontrollcsoportban (mortalitás aránya: 9,2% vs. 8,5%, a myocardialis infarktus aránya: 2,8% vs. 1,6% és a stroke aránya: 5,7% vs. 5,5% volt). A T2DM-populáció kontrollcsoportához viszonyított mortalitási (1,17 és 1,37) és kardiovaszkuláris kockázata mindkét nem esetében szignifikánsan magasabb volt (3. táblázat). Az interakciós analízis a női nem esetében a T2DM kifejezettebb hatását mutatta a halálozási és a stroke-rizikóra, mint férfiakban, míg e nemi különbség a myocardialis infarktusban nem volt kimutatható (3. táblázat).

Megbeszélés

Tanulmányunk főbb megállapításai az alábbiak:

1. A cukorbeteg esetében a myocardialis infarktus, a stroke és a mortalitás kockázata jelentősen magasabb volt, mint a kontrollcsoportban. Ez a kockázat-többlet korfüggő volt, fiatalabb betegeknél a relatív kockázat

nagyobb növekedését találtuk, mint idősebb betegeknél.

2. A szívérrendszeri események és a halálozás kockázata mindkét nemnél a T2DM-es csoportban volt magasabb, ugyanakkor a diabetes hatása a stroke és a mortalitás kockázatára a nőknél kifejezettebb volt, mint a férfiaknál. A myocardialis infarktus esetében nem találtunk ilyen nemi különbséget.







A kardiovaszkuláris és a mortalitási kockázat korfüggősége

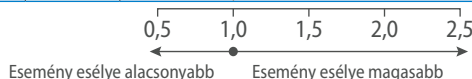
A cukorbeteg magasabb kardiovaszkuláris kockázata jól ismert,^{2,3,13} csakúgy, mint e kockázat korfüggése.¹ Tancredi és munkatársai tanulmányában a szerzők részletesen elemezték a fiatalabb T2DM-es populáció magasabb mortalitási kockázatát.⁶ A fiatalabb betegek magasabb halálozását a magasabb dohányzási aránnyal (38% vs. 24% kontroll) és az elhízás szignifikánsan magasabb előfordulási gyakoriságával magyarázták (56% vs. 14%).

Mindemellett egy korábbi, a NEAK adatbázisán végzett tanulmányunkban a sztatín-adherencia tekintetében is korfüggő különbséget találtunk, ahol a fiatalabb kohorszoknál szignifikánsan alacsonyabb, 7,9% és 11,8% közötti perzisztenciát találtunk a 12. hónapban, míg ez az eredmény 15,9% és 23,5% között alakult az idősebb korcsoportokban.

Többek között a fiatalkorban észlelt rosszabb terápiás együttműködés is hozzájárulhat e korcsoport magasabb kardiovaszkuláris kockázatához,¹⁴

3. táblázat. Nemek szerinti összmortalitási, myocardialis infarktus és stroke-kockázat

Kor	Populáció (n)		Események (n)		Hazard ratio (95%-os CI)			P _{interaction}
	T2DM	Kontroll	T2DM	Kontroll				
Összhalálozás								
Férfi	73 440	146 880	6 725	10 905			1,17 (1,12–1,21)	<0,0001
Nő	79 238	158 476	6 692	9 249			1,37 (1,31–1,42)	
Myocardialis infarktus								
Férfi	73 440	146 880	2 042	1 473			1,83 (1,68–2,00)	=0,64
Nő	79 238	158 476	1 288	969			1,77 (1,59–1,98)	
Stroke								
Férfi	73 440	146 880	4 171	4 688			1,33 (1,26–1,41)	=0,01
Nő	79 238	158 476	4 331	4 787			1,47 (1,40–1,55)	



hisz a sztatinhasználat és a túlélés közötti összefüggés jól ismert, főleg a fiatalabb populáció esetén.¹⁵

A magyar cukorbetegség mortalitási kockázata nemzetközi összehasonlításban

A magyar 2-es típusú cukorbetegeket lefedő tanulmányunkban 2010 és 2013 között a 10 000 betegre kalkulált halálozás 37,89 fő volt, ami összevethető a *Tancredi* által a svéd cukorbeteg körében mért eredménnyel, ahol ez az érték 38,64 volt.⁶ Hasonló volt a mortalitás előfordulási gyakorisága a nem diabeteses kontrollcsoportban is, 30,30 fő/10 000 betegév vs. 28,45 fő/10 000 betegév (magyar vs. svéd populációban). *Norhammar* az azonos svéd diabetes-regiszter T2DM-populációját vizsgálta egy másik tanulmányban, amely a 2010 és 2013 közötti időszakról szolgáltatott részletes adatokat. E tanulmányban az összmortalitás rizikója hasonló arányú volt, mint a mi tanulmányunkban, a diabeteses populáció relatív rizikója 1,29 és 1,27 között változott a vizsgált 4 éves időszakban (a nem diabeteses populációhoz viszonyítva) (a mi eredményünk: 1,26).⁸

A kardiovaszkuláris rizikó összehasonlítása

Tanulmányunkban a legmagasabb relatív kockázatnövekedést myocardialis infarktus esetén (1,81) találtuk. *Norhammar* a már idézett svéd regiszterből származó adata kutatásunkkal megegyező időszakban (2010–2013) 1,71 és 1,68 között változó rizikóemelkedést mutatott myocardialis infarktus esetén.⁸ *Gregg és munkatársai* 2010-ben szintén hasonló kockázati emelkedést találtak a koszorúér-események esetében, a relatív kockázat 1,8-nak bizonyult a T2DM-populáció és nem-cukorbeteg összehasonlításakor.⁹

Vizsgálatunkban a cukorbetegéknél észlelt stroke-kockázat is összehasonlítható volt a korábbi svéd és amerikai adatokkal. Míg *Gregg* 2010-ben 50%-os kockázatnövekedést, *Norhammar* 2010 és 2013 között 1,47 és 1,45 közötti kockázati arányt mért stroke-eseményeknél, saját tanulmányunk 1,40 kockázati arányt mutatott.

Szöcs és munkatársai a NEAK 2008-as adatbázisán végzett tanulmányukban a cukorbetegségre nem szelektált populációban 43/10 000 fő stroke-incidenciát mértek.¹⁶

A cukorbeteg esetében az emelkedett kardiovaszkuláris kockázat jelentős mértékben befolyásolja a mortalitást.¹⁷ A vizsgálatunkban is megerősített magasabb kardiovaszkuláris kockázat rámutat a hatékony kezelés szükségességére, különösen fiatalabb cukorbeteg esetében. Mégis, a terápiás célértékek elérése alacsonyabbnak bizonyul fiatal cukorbeteg körében, mint idősebeknél, amit több nemzetközi tanulmány is megerősít.^{18,19}

Számos közelmúltban végzett nagy prospektív vizsgálat a kardiovaszkuláris morbiditási és halálozási rizikó jelentős csökkenéséről számolt be a másodvonalban alkalmazott új kezelési stratégiák alkalmazásával, mint például az EMPA-REG OUTCOME²⁰ és a CANVAS²¹ tanulmány, de a DPP4-gátló kezelések kardiovaszkuláris biztonságát is igazolták hasonló méretű vizsgálatok.^{22,23} Ugyancsak a kockázat pozitív változását publikálták egy koreai vizsgálatban, ahol a 2006–2013-as időszakban a cukorbetegéknél jelentősen csökkent a kardiovaszkuláris szövődmények kockázata.²⁴

A tanulmányok egy része a kardiovaszkuláris kockázat további csökkenését várja az intenzívebb antidiabetikus kezeléstől,¹⁸ míg mások a túlzott célértékre való törekvéssel kapcsolatban óvatosságot javasolnak²⁵ a mellékhatásként jelentkező hypoglykaemia kardiovaszkuláris kockázatot növelő hatása miatt.²⁶ Ugyanakkor az intenzív stratégia előnye a cukorbeteg cerebrovasculáris események kockázatának csökkentésében feltételezhető,²⁵ a carotis és az alsó végtag ultrahangvizsgálatával a kardiovaszkuláris kockázat tovább javítható.²⁷

Nemi különbségek a kardiovaszkuláris és a mortalitási kockázatban

A halálozás és a kardiovaszkuláris morbiditás nemi különbségeinek értékelése során a T2DM-es populáción belül a férfiaknál magasabb halálozási kockázatot találunk, mint a diabeteses nők esetében. Ugyanakkor a T2DM-es betegek mindkét nem esetében nagyobb kockázattal rendelkeznek, mint az illesztett kontrollpopuláció, ám a relatív kockázat növekedése nőknél szignifikánsan magasabb a stroke és a mortalitás esetében, mint férfiaknál. Ez a látszólag ellentmondásos eredmény összhangban van azon általános megfigyelésekkel, amelyek arra utalnak, hogy nőknél a T2DM nagyobb hatással

van a kockázat növekedésére (különösen posztmenopauzáisan), mint a férfiak esetében,²⁸ ezért cukorbeteg nőknek az intenzívebb és tudatosabb antidiabetikus kezelése ajánlott.

A kardiiovaszkuláris kockázat háttere

Bár tanulmányunk direkt összehasonlításra nem alkalmas, mégis azt láthatjuk, hogy Magyarországon viszonylag korábban alakul ki a cukorbetegség, mint a nyugati országokban. Tanulmányunkban a T2DM diagnózisakor az átlagos életkor 59,43 év volt (57,9 év a férfiaknál és 60,89 év a nőknél), míg a hasonló, nyugati kohorszvizsgálatok esetén a diagnózisakor mért életkor átlagát többnyire 65 év felett találták, mint például a már idézett svéd diabetes-regiszterben, ahol ez az átlagos életkor 1998 és 2011 között 65 év volt. Ez a különbség magyarázható a diabetes kockázati tényezőinek magasabb előfordulási gyakoriságával Magyarországon. Az OECD Obezitás közleménye szerint²⁹ Magyarországon a legmagasabb az elhízás előfordulása. Ez a felmérés 2015-ben 30%-os incidenciát közölt hazánkban, míg Svédország azon országok között szerepelt, ahol a betegség előfordulása a legalacsonyabb volt, az elhízás kritériumát a svéd populáció 12,3%-a érte csak el.³⁰

Elgondolkodtató az az eredményünk is, amely szerint a myocardialis infarktus és a stroke valószínűsége és ennek következtében az összhalálozás rizikója magasabb volt a diabetes diagnosztizálása utáni közvetlen időszakban. Ez az eredmény a cukorbetegség késői diagnosztizálásából adódhat, vagyis a betegek egy jelentős részénél a primer prevenció és a szűrővizsgálatok elmaradhattak, a diabetest későn, csak a szövődmények jelentkezésekor, az infarktus, stroke és ennek következtében bekövetkező halálozás során diagnosztizálták. Ez az eredmény rávilágít a hatékonyabb primer prevenciók stratégiák szükségességére Magyarországon.

Elemzésünk erősségei és korlátai

Korábbi tanulmányunkban jellemeztük a 2-es típusú cukorbetegség előfordulását.³¹ A jelen betegcsoport elemszáma és az, hogy az adott időszak összes incidens cukorbetegét bevontuk, az események nagy száma és a hosszú utánkövetési idő elegendő statisztikai erőt biztosított elemzésünkhöz.

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

Összefoglalás

Magyarországon a T2DM-es betegek szignifikánsan nagyobb kockázatot mutattak stroke, myocardialis infarktus és halálozás tekintetében, mint a kor-, nem- és lakóhely-azonos kontrollpopuláció. Ez a diabeteshez kapcsolódó kockázatemelkedés a vizsgált betegcsoport életkorának csökkenésével nőtt, ami fontos korfüggő hatást feltételez. A kardiiovaszkuláris események megelőzésének javítása érdekében a kezelés hatékonyságának növelése szükséges, főként a fiatalabb diabeteses populációban.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetet mondanak a NEAK illetékes osztályain dolgozó kollégáknak az adatbázis rendelkezésre bocsátásáért.

Közlésre érkezett: 2019. február 4.

Közlésre elfogadva: 2019. február 18.

A levelezésért felelős szerző címe:

Prof. Dr. Wittmann István

Pécsi Egyetem, Orvostudományi Kar, II. sz.

Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai Centrum

7624 Pécs, Pacsirta út. 1.

E-mail: istvan.wittmann@aok.pte.hu

Irodalom

- Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV: Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet* 2006; 368: 29-36. doi:10.1016/S0140-6736(06)68967-8
- World Health Organization: [Accessed December 17, 2015] Cardiovascular diseases (CVDs) Fact sheet No 317. Internet. 2015 Jan. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>
- 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. doi:10.1093/eurheartj/ehf142
- Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, Clark NG, Costa F, Eckel R, et al.: Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2007; 30: 162-172. doi:10.2337/dc07-9917
- Lind M, Garcia-Rodriguez LA, Booth GL, Cea-Soriano L, Shah BR, Ekeröth G, et al.: 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. doi:10.1007/s00125-013-3063-1
- Tancredi M, Rosengren A, Svensson AM, Kosiborod M, Pivodic A, Gudbjörnsdóttir S, et al.: Excess mortality among persons with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 1720-1732. doi:10.1056/NEJMoa1504347
- Rao Kondapally Seshasai S, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, et al.: Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 2011; 364: 829-841. doi:10.1056/NEJMoa1008862
- Norhammar A, Bodegård J, Nyström T, Thuresson M, Eriksson JW, Nathanson D. 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. doi:10.1007/s00125-016-3971-y
- Gregg EW, Li Y, Wang J, Burrows NR, Ali MK, Rolka D, et al.: Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. *N Engl J Med* 2014; 370: 1514-1523. doi:10.1056/NEJMoa1310799
- OECD Health Statistics 2013, <http://dx.doi.org/10.1787/health-data-en>.
- Jermendy G, Kempler P, Abonyi-Tóth Z, Rokszin G, Wittmann I: Changes in features of diabetes care in Hungary in the period of years. *Orv Hetil* 2016; 157: 1259-1265. doi:10.1556/650.2016.30519
- Hothorn T, Bretz F, Westfall P: Simultaneous inference in general parametric models. *Biom J* 2008; 50: 346-363. doi:10.1002/bimj.200810425
- Gulliford MC, Charlton J: Is relative mortality of type 2 diabetes mellitus decreasing? *Am J Epidemiol* 2009; 169: 455-461. doi:10.1093/aje/kwn342
- Kiss Z, Nagy L, Reiber J, Paragh G, Molnar MP, Rokszin G, et al.: Persistence with statin therapy in Hungary. *Arch Med Sci* 2013; 9: 409-417. doi:10.5114/aoms.2013.35327
- Anyanwagu U, Mamza J, Donnelly R, Idris I: Effects of background statin therapy on glycemic response and cardiovascular events following initiation of insulin therapy in type 2 diabetes: a large UK cohort study. *Cardiovasc Diabetol* 2017; 16(1): 107. doi:10.1186/s12933-017-0587-6
- Szöcs I, Bereczki D, Belicza É: Results of stroke care in Hungary in the frame of international comparison. *Orv Hetil* 2016; 157: 1635-1641. doi:10.1556/650.2016.30558
- 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): 280-290. doi:10.18553/jmcp.2018.24.3.280
- Bohn B, Schöfl C, Zimmer V, Hummel M, Heise N, Siegel E, et al.: Achievement of treatment goals for secondary prevention of myocardial infarction or stroke in 29,325 patients with type 2 diabetes: a German/Austrian DPV-multicenter analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2016; 15: 72. doi:10.1186/s12933-016-0391-8
- Deconinck B, Mathieu C, Benhalima K: Characteristics and cardiovascular complications of a large cohort of adults diagnosed with type 2 diabetes <45 years. *Diabetol Metab Syndr* 2017; 9: 28. doi:10.1186/s13098-017-0227-z
- Muskiet MH, van Raalte DH, van Bommel EJ, Smits MM, Tonneijck L: Understanding EMPA-REG OUTCOME. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3(12): 928-929. doi:10.1016/S2213-8587(15)00424-6
- Mahaffey KW, Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondur N, et al.: Canagliflozin for primary and secondary prevention of cardiovascular events: Results from the CANVAS Program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). *Circulation* 2018; 137(4): 323-334. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032038
- Wang MT, Lin SC, Tang PL, Hung WT, Cheng CC, Yang JS, et al.: The impact of DPP-4 inhibitors on long-term survival among diabetic patients after first acute myocardial infarction. *Cardiovasc Diabetol* 2017; 16(1): 89. doi:10.1186/s12933-017-0572-0
- Evans M, Kozlovski P, Paldanius PM, Foley JE, Bhosekar V, Serban C, et al.: Factors that may account for cardiovascular risk reduction with a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, vildagliptin, in young patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Ther* 2018; 9(1): 27-36. doi:10.1007/s13300-017-0329-5
- Jung CH, Chung JO, Han K, Ko SH, Ko KS, Park JY: Improved trends in cardiovascular complications among subjects with type 2 diabetes in Korea: a nationwide study (2006-2013). *Cardiovasc Diabetol* 2017; 16(1): 1. doi:10.1186/s12933-016-0482-6
- Ueki K, Sasako T, Okazaki Y, Kato M, Okahata S, Katsuyama H, et al.: Effect of an intensified multifactorial intervention on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes (J-DOIT3): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5(12): 951-964. doi:10.1016/S2213-8587(17)30327-3
- Müller N, Khunti K, Kuss O, Lindblad U, Nolan JJ, Rutten GE, et al.: Is there evidence of potential overtreatment of glycaemia in elderly people with type 2 diabetes? Data from the GUIDANCE study. *Acta Diabetol* 2017; 54(2): 209-214. doi:10.1007/s00592-016-0939-9
- Li MF, Zhao CC, Li TT, Tu YF, Lu JX, Zhang R, et al.: The coexistence of carotid and lower extremity atherosclerosis further increases cardiovascular risk in type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2016; 15: 43. doi:10.1186/s12933-016-0360-2
- Natarajan S, Liao Y, Cao G, Lipsitz SR, McGee DL: Sex differences in risk for coronary heart disease mortality associated with diabetes and established coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1735-1740. doi:10.1001/archinte.163.14.1735
- OECD Obesity update 2017. <http://www.oecd.org/health/obesity-update.htm>.
- van Herpt TT, Dehghan A, van Hoek M, Ikram MA, Hofman A, Sijbrands EJ, et al.: The clinical value of metabolic syndrome and risks of cardiometabolic events and mortality in the elderly: the Rotterdam study. *Cardiovasc Diabetol* 2016; 15: 69. doi:10.1186/s12933-016-0387-4
- Kempler P, Putz Zs, Kiss Z, Wittmann I, Abonyi-Tóth Zs, Rokszin Gy, et al.: A 2-es típusú diabetes előfordulása és költségterheinek alakulása Magyarországon 2001-2014. között – az Országos Egészségbiztosítási Pénztár adatbázis-elemzésének eredményei. *Diabetologia Hungarica* 2016; 24: 177-188.