

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai-Diabetológiai Centrum, Pécs,¹ RxTarget Kft., Szolnok,² Állatorvostudományi Egyetem, Budapest,³ Bajcsy-Zsilinszky Kórház, Budapest,⁴ Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest,⁵ Miskolci Egyetem, Egészségügyi Kar, Elméleti Egészségtudományok Intézet, Miskolc,⁶ Pavol Jozef Šafárik University, Faculty of Medicine, Department of Paediatrics and Adolescent Medicine, Kassa, Szlovákia⁷

A fiatal felnőtt, 1-es típusú cukorbetegségben szenvedők halálozási kockázata magasabb, mint hasonló korú, 2-es típusú diabeteses társaiké: átfogó, reprezentatív hazai felmérés eredményei

Kiss Zoltán dr.,⁽¹⁾ Rokszin György dr.,⁽²⁾ Abonyi-Tóth Zsolt dr.,^(2,3) Jermendy György dr.,⁽⁴⁾ Kempler Péter dr.,⁽⁵⁾ Barkai László dr.,^(6,7) Wittmann István dr.⁽¹⁾

Kiss Zoltán és Rokszin György egyenlő mértékben járult hozzá a munka létrejöttéhez.

Magyar nyelvű másodközlés a kiadó engedélyével. Első megjelenés helye: Kiss Z, Rokszin G, Abonyi-Tóth Z, et al.: Young adult patients with type 1 diabetes have a higher risk of mortality than those of similar age with type 2 diabetes: A nationwide analysis in Hungary. *Diabetes Metab Res Rev* 2019; 35: e3190. DOI: 10.1002/dmrr.3190

Összefoglalás

Háttér: Kevés közlemény hasonlítja össze az 1-es típusú cukorbetegség szövődményeit a hasonlóan fiatal korú, 2-es típusú cukorbetegségben szenvedőkével. Vizsgálatunk célja a két cukorbetegség-típusban megfigyelhető mortalitási és morbiditási kockázat összehasonlítása volt 40 év alatti életkorúaknál. **Módszerek:** Azonosítottunk minden a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő adatbázisában 2001 és 2014 között szereplő, fiatal felnőtt, 1-es típusú cukorbetegségben szenvedő beteget ($n=11863$) és adataikat összehasonlítottuk egy hasonló korú, fiatal felnőtt 2-es típusú diabeteses betegcsoporttal ($n=47931$). Az összes halálozás, myocardialis infarctus, stroke, bármilyen daganatos megbetegedés, diabeteses ketoacidosis és a hypoglykaemia előfordulását a cukorbetegség diagnózisától a halál bekövetkeztéig, vagy a tanulmányi időszak lezártaig követtük. **Eredmények:** Az összes halálozás kockázata magasabb volt 1-es, mint 2-es típusú cukorbetegségben (esélyhányados; 95%-os CI: 2,17; 1,95–2,41; $p<0,0001$). A myocardialis infarctus (0,90; 0,71–1,13; $p=0,360$) és a stroke (1,06; 0,87–1,29; $p=0,582$) kockázata nem különbözött a két diabetesformában. Ezzel szemben a daganatos megbetegedések

Közlésre érkezett: 2020. október 23. • Közlésre elfogadva: 2020. november 30.

A levelezésért felelős szerző: **Prof. Dr. Wittmann István**

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar,
II. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai-Diabetológiai Centrum
7624 Pécs, Pacsirta u. 1.
E-mail: istvan.wittmann@aok.pte.hu

(1,35; 1,15–1,59; $p=0,0003$), a dialízis (2,20; 1,76–2,75; $p<0,0001$), a hypoglykaemia (7,70; 6,45–9,18; $p<0,0001$) és a ketoacidosis (22,12; 19,60–25,00; $p<0,0001$) kockázata magasabb volt 1-es, mint 2-es típusú cukorbetegségben. Következtetések: Az 1-es típusú cukorbetegségben gyakrabban előforduló diabeteses ketoacidosis és hypoglykaemia, valamint a magasabb tumor- és dialíziskockázat játszhat szerepet ezen betegcsoport magasabb halálzásában.

■ **Kulcsszavak:** összes halálozás, tumor, diabeteses ketoacidosis, dialíziskezelés, hypoglykaemia, 1-es típusú cukorbetegség, 2-es típusú cukorbetegség

DIABETOLOGIA HUNGARICA 28 (Nº5) 297–304. 2020. december

DOI: 10.24121/dh.2020.22

Rövidítések

ATC: Anatomical Therapeutic Chemical; **DKA:** diabeteses ketoacidosis

A cukorbetegség két leggyakoribb formája az 1-es (T1DM) és a 2-es típusú (T2DM). Mindkettő hatást gyakorol a diabeteses szövődmények kialakulására, ugyanakkor a hatásuk mértéke különbözhet a kardiovaszkuláris és renalis szövődmények, valamint a tumorok, a hypoglykaemia és a diabeteses ketoacidosis (DKA) tekintetében.

1-es típusú cukorbetegség (T1DM)

Számos megfigyeléses vizsgálat mutatott jelentősen emelkedett halálozást és diabeteshez köthető komorbiditást T1DM-ben szenvedőkben.¹ A svéd regiszterből gyűjtött adatok alapján a T1DM-ben szenvedők összes halálozásának kontrollcsoporthoz viszonyított relatív kockázata 3,52.² A cukorbetegség gondozásában megfigyelhető, jelentős javulás ellenére egy dán analízis szintén magasabb mortalitási rátát mutatott a legalacsonyabb életkorban kezdődő és a férfi T1DM-esekben.³

Lung és mtsai T1DM-ben szenvedők összes halálozási kockázatát vizsgáló metaanalízisben 3,82-es relatív kockázatot találtak az átlagpopulációhoz képest. Mindazonáltal jelentős javulásról számoltak be, tekintve, hogy a halálozás relatív kockázata az 1971-ben mért 5,8-ról 1990 utánra 3,11-re csökkent.⁴ Egy, a Svéd Nemzeti Regiszterből készült másik analízis a mortalitás és a kardiovaszkuláris megbetegedések kockázatának 40%-os csökkenését mutatta T1DM-ben szenvedőkben.⁵ Finnországban is javult a T1DM-esek túlélése, ugyanakkor ebben a tanulmányban a DKA-hoz köthető halálozás magasabb kockázatát találták a finnországihoz képest Észtországban és Litvániában.⁶

2-es típusú cukorbetegség (T2DM)

Bár a T2DM előfordulása idősebb életkorban magasabb, ugyanakkor emelkedő incidenciát és prevalenciát látunk a fiatalabbak körében, ami a hosszú távú kardiovaszkuláris morbiditás növekedését vonja maga után, a hypoglykaemiának való hosszabb kitettség következményeként.⁷ Egy kanadai klinikai adatbázis alapján végzett tanulmányban a diagnózis és a veseszövődmények megjelenési idejének korábbra tolódását írták le T2DM-ben szenvedőkben, ám nem találtak különbséget a retinopathia kapcsán. Ebben a vizsgálatban ritkák voltak a makrovaszkuláris szövődmények, ugyanakkor mikrovaszkuláris események, mint például a dialíziskezelés szükségessége már a cukorbetegség diagnózisát követő 10 éven belül megjelentek.⁸

Egy ausztrál csoportban a hosszú távú morbiditási és mortalitási rizikó magasabb volt korai kezdetű (15–31 év) T2DM-ben, mint a fellepéses szokásos életkora (40–50 év) esetén (HR 3,4).⁹

Az 1-es és a 2-es típusú cukorbetegség összehasonlítása

Számos vizsgálat foglalkozott a T1DM-ben és a T2DM-ben tapasztalt morbiditási és mortalitási összehasonlításával fiatal életkori kohorszokban.^{10,11} Alacsonyabb összes halálozási és kardiovaszkuláris morbiditási kockázat volt jellemző T1DM-ben, mint T2DM-ben.^{5,10} A fiatal T2DM-esekben megfigyelt, súlyosabb komorbiditások ellenére a hosszú távú túlélés hasonló volt a két diabetestípust.¹² Constantino többletmortalitásról számolt

be T2DM-ben szenvedőkben, mint T1DM-ben (11% vs. 6,8%, $p=0,03$), és magasabb összes halálozást talált (HR 2,0; $p=0,003$). A kardiovaszkuláris mortalitás szintén gyakoribb volt T2DM-ben (HR 3,5; $p=0,004$).¹³ Hasonlóan, egy nagy, prospektív, kohorsz-alapú, svéd vizsgálatban háromszoros mortalitási rátát találtak 15–34 éves életkorú T2DM-esekben.¹⁴

Dart magasabb 10 éves túlélési rátát talált 1–18 év közötti T1DM-ben szenvedőkben, mint T2DM-ben (99,5% and 91,4%), amely 20 év után tovább csökkent 97,6 és 77,5%-ra.¹⁵ *Dart* a végstádiumú veseelégtelenség kialakulásának emelkedett kockázatáról is beszámol fiatal T2DM-es betegekben, összehasonlítva 1–18 év közötti T1DM-esekkel.¹⁵ Ezt a megfigyelést a két diabetesforma között megemléstették kínai és japán tanulmányok is.^{16,17}

A DKA prevalenciája magas volt fiatal T1DM-ben szenvedőkben, s 2002 és 2010 között állandó szinten mozgott (2002–2003: 30,2%; 2004–2005: 29,1% és 2008–2010: 31,1%; $p=0,42$), míg fiatal, T2DM-ben szenvedőkben ritkább és csökkenő tendenciájú volt (2002–2003: 11,7%; 2008–2010: 5,7%; $p=0,005$).¹⁸ Egy másik, három regisztert és öt országot felölelő közlemény szintén magas (5,0–7,1%) DKA-rátáról számol be fiatal T1DM-esekben.¹⁹ *Barski* mindkét diabetestípusban meghatározta a DKA halálozási kockázatát. Súlyosabbnak, rosszabb kimenetelűnek találta azt a T2DM-ben szenvedőkben, mint T1DM-ben.²⁰

Jól ismert tény, hogy a T2DM-es betegek tumorizációja emelkedett a nem cukorbeteg populációhoz képest.²¹ Másrészt viszont meglehetősen kevés adat áll rendelkezésre az 1-es típusúak tumor-asszociált morbiditásáról és mortalitásáról.^{22,23}

Nemzeti vizsgálatunk célja a fiatal T1DM-ben és T2DM-ben szenvedők mortalitási és morbiditási kockázatainak összehasonlítása volt, felhasználva a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő (NEAK) adatait.

Módszerek

A vizsgálat felépítése

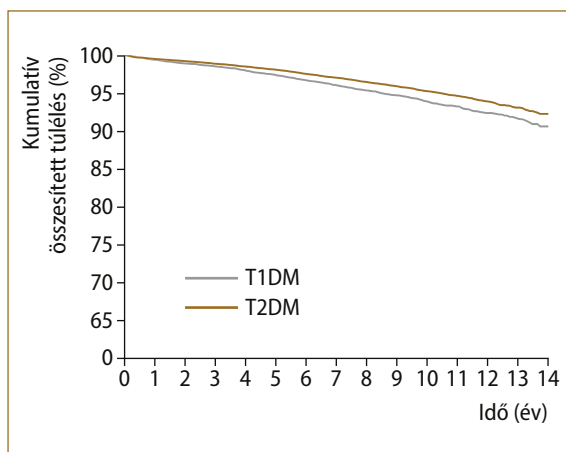
Retrospektív kohorszvizsgálatunkba a NEAK adatbázisából vontunk be olyan, legfeljebb 40 éves beteget, akiknél 2001. január 1. és 2014. október

31. között antidiabetikus kezelés (Anatomical Therapeutic Chemical [ATC] A10) indult. Tanulmányunkban anonim, összesített betegadatokkal dolgoztunk. A fenti időszak összes magyarországi T1DM-es betegét bevontuk. Két hasonlóan fiatal felnőtt, de nem illesztett csoportot hasonlítottunk össze, amelyekben a T1DM-ben, illetve T2DM-ben szenvedők aránya több, mint 1:4 volt.

A diabetes, illetve a társbetegségeket a Betegségek Nemzetközi Osztályozása (BNO) 10. verziója alapján definiáltuk. Az adatforrás információval szolgált a bármilyen okú halálózásról, a myocardialis infarctus (BNO-10 I21-24), az ischaemiás és a hemorrágiás stroke (BNO-10 I61-63, G4630, G4640), a dialíziskezelés, a tumorok (BNO-10 C és D csoport), a DKA (BNO-10 E1010, E1110 és E1410), valamint a hypoglykaemia (BNO-10 E1600, E1610 és E1620) incidenciájáról. Tekintettel a dialízis meglehetősen költséges voltára, azt a NEAK külön, e célt szolgáló adatbázisában vezeték kezelésenként, TAJ-szám megadásával, nélkülözve a BNO kódok használatát. Így ezen beavatkozásokról ebből a külön adatbázisból nyertünk információt.

A T1DM-et a következők szerint definiáltuk: (a) a rögzítés idején E10 BNO kódot használtak, (b) a beteg a diagnózis időpontjában 40 év alatti volt és (c) az első 6 hónapban nem került sor orális antidiabetikum felírására. Az antidiabetikus kezelésben (ATC A10) részesülő, de a fenti feltételeknek meg nem felelő betegeket vettük T2DM-esnek. A T1DM és a T2DM részletes definíciója egy korábbi közleményben szerepel.²⁴ A policisztás ovárium szindrómás (BNO 10 E282) betegeket kizártuk az analízisből.

A diabetes fellépésének idejét az arra vonatkozó BNO kód első megjelenésének, vagy az inzulín/nem inzulín kezelés első felírásának idejében határoztuk meg. Korábbi stroke-ra, illetve myocardialis infarctusra vonatkozó adatokat is kerestünk. Kizárólag kórházi bennfekvés során rögzített, a diabetes diagnózisát követően bekövetkezett eseményeket (myocardialis infarctus, stroke, dialízis, tumor, DKA és hypoglykaemia) vettük számításba. A halálozások dátumát is a NEAK adatbázisából nyertük. Mivel adott halálozások okát nem tudtuk differenciálni a rendelkezésre álló adatok alapján, így tanulmányunkban az összes halálozással számoltunk.



1. ábra. Össztúlélés Kaplan–Meier szerint ábrázolva, T1DM-ben és T2DM-ben szenvedők esetén

Az összes halálozás és a különböző morbiditások előfordulását hasonlítottuk össze T1DM, illetőleg T2DM esetén.

A tanulmány a Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kara Regionális Kutatásetikai Bizottságának jóváhagyásával zajlott (engedélyszám: 6962/2017), céges szponzoráció nélkül. A vizsgálati protokollt a NEAK is áttekinthette, befogadta (azonosító szám: S04/161/2016).

Statisztikai analízis

Túlélési analízisként Cox-regressziót használtunk, ahol a cukorbetegség típusa szerepelt elkülönítő változóként. A modellt korrigáltuk a kiindulási nemi és életkori különbségekre. Az eredmények megjelenítésére Kaplan–Meier-görbéket használtunk.

1. táblázat. Az 1-es és 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegek kiindulási adatai.

	T1DM	T2DM	p
n	11 863	47 931	
Nő (%)	4200 (35,4)	23 528 (49,1)	<0,0001
Átlagéletkor a diagnózis idején (95%-os CI) (év)	21,63 (21,42–21,85)	33,47 (33,41–33,53)	<0,0001
Átlagos követési idő a diagnózistól (95%-os CI) (év)	6,52 (6,45–6,59)	6,56 (6,62–6,69)	0,0008
Megelőző myocardialis infarctus (%)	0	72 (0,2)	<0,0001
Megelőző stroke (%)	0	74 (0,2)	<0,0001

	Populáció létszáma		Események száma		Esélyhányados	p-érték
	T1DM	T2DM	T1DM	T2DM		
Összes halálozás	11 863	vs. 47 931	521	vs. 1 685	2,17 (1,95–2,41)	<0,0001
Myocardialis infarctus	11 863	vs. 47 931	82	vs. 715	0,90 (0,71–1,13)	=0,36
Stroke	11 863	vs. 47 931	115	vs. 913	1,06 (0,87–1,29)	=0,582
Tumor	11 863	vs. 47 931	194	vs. 1 067	1,35 (1,15–1,59)	=0,0003
DKA	11 863	vs. 47 931	2 895	vs. 350	22,12 (19,60–25,00)	<0,0001
Hypoglikæmia	11 863	vs. 47 931	725	vs. 247	7,70 (6,45–9,18)	<0,0001
Dialízis	11 863	vs. 47 931	123	vs. 360	2,20 (1,76–2,75)	<0,0001

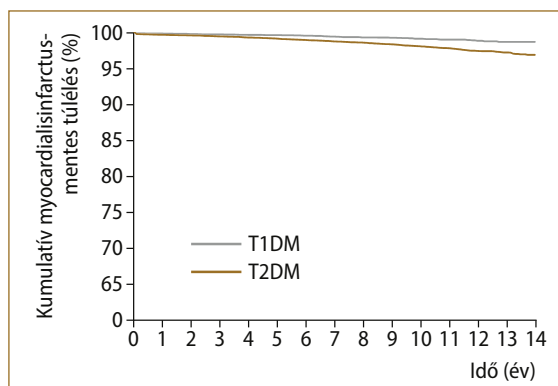
2. ábra. Az események és a mortalitás, illetve morbiditás esélyhányadosai

Adatainkat nemekre stratifikáltuk és eredményeinket korrigáltuk a két csoport között megfigyelhető, nemi aránybeli különbségre. Az életkor és a követési idő átlagát Welch-féle kétmintás teszttel hasonlítottuk össze. A követési időszakot a diabetes fellépésétől számítottuk. A myocardialis infarctus, illetve stroke bekövetkeztét megelőző periódusok arányát ká-négyzet próba segítségével vetettük össze. Számításaink során az R Software 3.4.2 verziójának (2017-09-28) survival, survminer és multcomp csomagját alkalmaztuk.²⁵

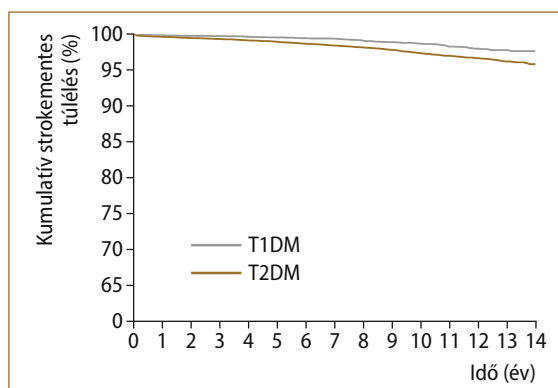
Eredmények

Betegcsoportjaink kiindulási adatait az 1. táblázat mutatja. A T1DM-ben szenvedő betegek 35,4%-a volt nő, átlagéletkoruk 21,63 év (95%-os CI 21,42–21,85) volt, kardiovaszkuláris eseményük korábban nem történt. A tanulmányba 47931 hasonló korú, fiatal felnőtt, T2DM-ben szenvedő, nem illesztett beteget is bevontunk. A vizsgált 2001 és 2014 közötti időszakban a T1DM-es betegek összes halálzása magasabb volt a T2DM-es társaikénál (1. ábra), korrigálást követően ez 2,17-es relatív kockázatot mutatott (1,95–2,41; $p < 0,0001$) (2. ábra). A 10 éves túlélés 93,84% volt T1DM-ben és 95,23% T2DM-ben, amely a 167 hónapos követési idő végére 1,65%-os (90,61% vs. 92,26%) különbséget eredményezett.

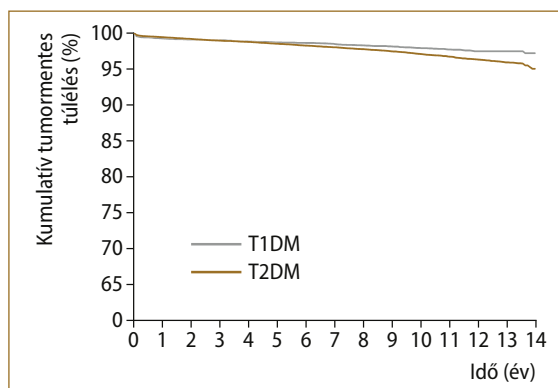
Ezzel ellentétben a myocardialis infarctus, a stroke és a tumoros megbetegedések kockázata magasabb volt T2DM-ben szenvedők esetén (3., 4., 5. ábra): a 10 éves, eseménymentes túlélés (T1DM vs. T2DM) 99,08% vs. 98,00% volt MI, 98,64% vs. 97,31% stroke és 97,90% vs. 97,07% tumorok tekintetében. Életkorra és nemre való korrigálást követően azonban nem találtunk szignifikáns különbséget a két diabetes típus között myocardialis infarctus (0,90; 0,71–1,13; $p = 0,3600$) és stroke (1,06; 0,86–1,29; $p = 0,5820$) esetén, a tumorkockázat viszont magasabbnak bizonyult T1DM-ben (1,35; 1,15–1,59; $p = 0,0003$). A halálzással párhuzamosan a DKA, a hypoglykaemia és a dialízis kockázata magasabb volt T1DM-ben (6., 7., 8. ábra). A 10 éves, eseménymentes túlélés (T1DM vs. T2DM) 71,99% vs. 99,08% volt DKA, 91,89% vs. 99,33% hypoglykaemia és 98,62% vs. 99,02% dialízis tekintetében; a korrigált relatív



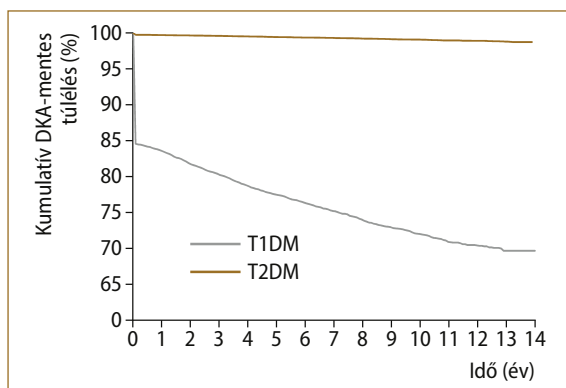
3. ábra. Myocardialisinfarctus-mentes túlélés T1DM-ben és T2DM-ben Kaplan–Meier szerint ábrázolva



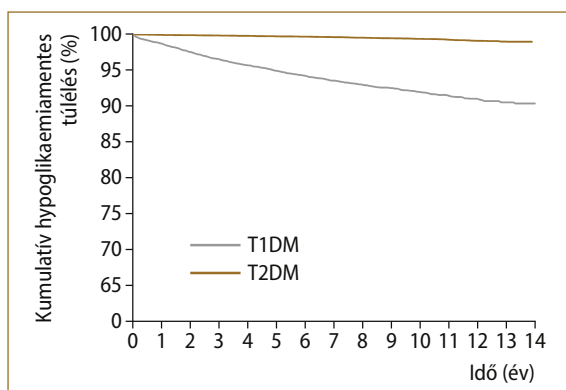
4. ábra. Stroke-mentes túlélés T1DM-ben és T2DM-ben Kaplan–Meier szerint ábrázolva



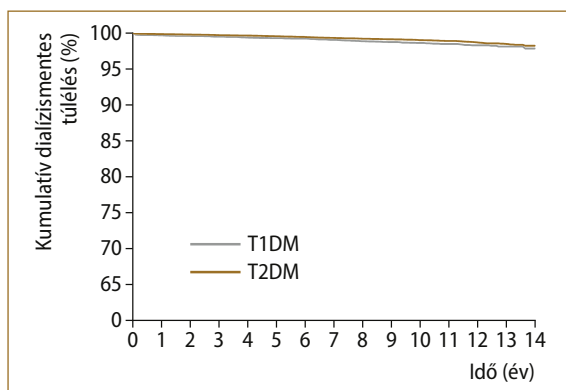
5. ábra. Tumormentes túlélés T1DM-ben és T2DM-ben Kaplan–Meier szerint ábrázolva



6. ábra. Diabetikus ketoacidosis-mentes túlélés T1DM-ben és T2DM-ben Kaplan–Meier szerint ábrázolva



7. ábra. Hypoglykaemia-mentes túlélés T1DM-ben és T2DM-ben Kaplan–Meier szerint ábrázolva



8. ábra. Dialízismentes túlélés T1DM-ben és T2DM-ben Kaplan–Meier szerint ábrázolva

kockázat 22,12-nek, 7,70-nek és 2,20-nak bizonyult (2. ábra).

Megbeszélés

Hosszú távú, retrospektív, nemzeti vizsgálatunkban fiatal felnőtt (40 év alatti), T1DM-ben és T2DM-ben szenvedő betegek mortalitási és morbiditási kockázatbeli különbségeit hasonlítottuk össze.

Tanulmányunk fő eredményei a következők:

- a T1DM-ben szenvedők halálzási kockázata magasabb T2DM-es társaikénál;
- a kardiovaszkuláris események kockázatában nem találtunk különbséget, ellenben a tumorkok, a DKA, a hypoglykaemia és a dialízis kockázata magasabb T1DM-ben.

Egy T1DM-es és T2DM-es beteget összehasonlítva, másik vizsgálatban kedvezőbb és javuló halálzási kockázatot írtak le T1DM-ben,¹¹ ami ellentétes a mi eredményeinkkel. *Constantino* közleményében a T1DM-hez képest emelkedett relatív halálzási kockázatról számol be fiatal T2DM-es betegekben (HR [95%-os CI], 2,0 [1,2–3,2]),¹³ ezt az eredményt megerősítette egy svéd tanulmány,¹⁴ valamint *Dart* és *mtsai* vizsgálata is.¹⁵ Ezekkel szemben, a mi tanulmányunkban magasabb összes halálzási kockázatot találtunk T1DM-ben szenvedőkben, mint T2DM-ben. E különbségek a populáció eltéréseire vezethetők vissza.

A T1DM-esek csoportjában, a (12 évvel) fiatalabb átlagéletkor ellenére meglepően magas halálzási kockázatot találtunk. Ez a váratlan eredmény a következőkkel magyarázható: jóllehet a kardiovaszkuláris kimenetek tekintetében nem találtunk különbséget a két diabeteses csoport között, ugyanakkor a diabeteses halálzás további fő okai, a ketoacidosis, a hypoglykaemia, a vesekárosodás és a tumor szintén eredményezhetik a T1DM-esek csoportjának magasabb mortalitását. Mortalitási arányaink hasonlóak az észtszágiakhoz és a litvániaiakhoz, amelyek szintén magasabb halálzást mutatnak T1DM-ben szenvedőkben.⁶ A 10 éves túlélés 94,3% volt Észtországban és 94,0% Litvániában, szemben a Finnországban leírt 99,1%-kal,⁶ míg a mi tanulmányunkban a hasonló hosszúságú követési idő alatt 93,84%-nak mutatkozott. Észtországban és Litvániában a halálzás leggyakoribb okaként

szereplő DKA magasabb rátáját igazolták Finnországhoz képest.⁶

Vizsgálatunkban a DKA incidenciája 15,46% volt a T1DM diagnózisakor, ami magasabb egy máshol közölt értékhez képest,¹⁹ és a követés idején is magas maradt.

Scibilia közleményében is a DKA-t jelölte meg a korai halálozás egyik okaként T1DM-ben, a Children's Hospital of Pittsburgh 1950 és 1980 közötti adatai alapján. Ez a kórállapot volt a vezető oka a T1DM-ben szenvedők korai halálozásának, míg hypoglykaemiához nem kötődött egyetlen haláleset sem.²⁶

Ezzel egybevégtően *Edge* közlése szerint a DKA 83%-ban szerepelt a cukorbetegséghez köthető halálozás okaként, míg a hypoglykaemia mindössze 8%-ban volt felelős ezért fiatal T1DM-esek populációjában.²⁷ A DKA korfüggő előfordulását a DVP adatbázis analízise során is leírták.²⁸ *Karges* és mtsai azt találták, hogy a DKA miatti kórházi felvételek átlagos aránya 4,81/100 betegév volt, magasabb számban a 9,0% feletti HbA_{1c}-vel rendelkezők, a 15 és 20 év közötti életkorúak és a 2 és 4,9 év közötti diabetestartamúak körében.

A DKA magas incidenciáján túl a hypoglykaemia előfordulását is magasnak találtuk T1DM-ben (HR: 12,52). E két akut T1DM-es szövődmény váratlanul magas előfordulása magyarázhatja a T1DM-kohorsz magasabb halálozását és vezethet a T2DM-mel összehasonlítva magas mortalitási kockázathoz (17%).

Karges egy másik, átfogó, populációalapú kohorsz-vizsgálatában,²⁹ ahol inzulinnal kezelt T1DM-es betegeket (n=9814) párosítottak inzulinpumpa-kezelésen lévőkkel (n=9814), a DKA-epizódok (3,64 vs. 4,26/100 betegév) és a hypoglykaemiák (9,55 vs. 13,97/100 betegév) ritkábban fordultak elő inzulinpumpa-kezelés mellett. Ezek az eredmények bizonyították a pumpakezelés kedvezőbb klinikai kimenetellel való összefüggését, ami alapján várható a magyarországi T1DM-es betegek helyzetének javulása is.

Mindazonáltal egy, a közelmúltban *Rawshani* és mtsai által közölt, átfogó tanulmányban³⁰ – amely svéd T1DM-es betegek korfüggő kardiovaszkuláris komorbiditását és mortalitását vizsgálta az 1998–2012 közötti időszakban – azt találták, hogy a diabetes diagnózisakor az életkor fontos prognosztikai faktora a túlélésnek és valamennyi

kardiovaszkuláris eseménynek. Az összes halálozás tekintetében a HR 4,11 (3,24–5,22) volt a 0–10 éves kohorszban, míg mindössze 2,83 (2,38–3,37) a 26–30 éves csoportban. Hasonlóan emelkedett kockázat mutatkozott a fiatalabbaknál fellépő diabetes esetén, különböző kardiovaszkuláris eseményekre nézve: a HR koszorúér-betegségre 30,50 vs. 6,08; stroke-ra 6,45 vs. 3,20 volt. A többletkockázat magasabb volt nőkben, különösen a 0–10 éves kohorsz myocardialis infarctusra vonatkozó adatát nézve (HR 92,07), míg ez a kockázat férfiakban mindössze 15,11 volt. Ez az eredmény részben szintén magyarázza a T1DM-esek csoportjának vizsgálatunkban megfigyelt magasabb mortalitását, hiszen ez a populáció a T2DM-esek csoportjánál korábbi diabeteskezdetű volt.

A túlélés Kaplan–Meier-görbe szerinti ábrázolása alapján T2DM-ben magasabb tumorrizikót várnánk, ugyanakkor a korra történő korrigálást követően végzett Cox-analízis a T1DM-ben talált emelkedett kockázatot. Ez ugyancsak alátámasztja a T1DM-ben tapasztalt, magasabb mortalitási eredményeket, és felhívja a figyelmet a fiatal felnőttek tumorrizikója kapcsán végzendő, további vizsgálatok szükségességére.

Tanulmányunk több erősséggel és gyengeséggel is rendelkezik. A követési idő hossza, az 1-es és 2-es típusú cukorbetegségben szenvedők csoportjának létszáma, a számos diabeteshez köthető komorbiditás vizsgálata és az események magas száma megfelelő statisztikai erőt kölcsönözött analízisünknek.

Vizsgálatunk gyengeségei közé tartozik, hogy abba csak az antidiabetikumot használó cukorbeteg betegeket válogattuk be, míg a pusztán életmódterápián lévő T2DM-eseket nem. Hangsúlyozzuk továbbá, hogy az átlagéletkor különbözött a két csoportban: T1DM-ben 21,63 (21,42–21,85) év, T2DM-ben 33,47 (33,4–33,53) év volt. Ezentúl megjegyzendő, hogy a NEAK adatbázisa híján van bizonyos fontos befolyásoló tényezőknek, úgymint a HbA_{1c}, koleszterinszint, BMI, vérnyomás, végül a testsúly, ami magyarázza a talált, de adatok hiányában fel nem deríthető háttérű különbségeket.

Mivel a NEAK adatbázisában nem szerepel specifikus halálok, így csak az összmortalitást tudtuk vizsgálni, ami számottevő hátrányt okozott, tekintve, hogy az első kardiovaszkuláris események jelentős hányada fatális kimenetelű.

Eredményeink alapján kimondható, hogy a T2DM-ben nagyobb számban bekövetkező kardiovaszkuláris és daganatos megbetegedések ellenére, a DKA és a hypoglykaemia magasabb előfordulása vezethet vizsgálatunkban

a T1DM-ben szenvedők fokozott halálához a T2DM-mel összehasonlítva. Hosszú távon a gyakoribb dialízis mint a hypoglykaemia és a ketoacidosis precipitáló faktora is fenntarthatja ezeket a különbségeket.

Irodalom

- Gagnon V: All-cause mortality in a nationwide cohort of childhood-onset diabetes in Norway 1973–2013. *Diabetologia* 2015; 58(8): 1779–1786. DOI: 10.1007/s00125-015-3623-7
- Lind M: Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 372: 879–881. DOI: 10.1056/NEJMc1415677
- Jorgensen ME, Aldmal TP, Carstensen B: Time trends in mortality rates in type 1 diabetes from 2002 to 2011. *Diabetologia* 2013; 56(11): 2401–2404. DOI: 10.1007/s00125-013-3025-7
- Lung TWC, Hayes AJ, Herman WH, Si L, Palmer AJ, Clarke PM: A meta-analysis of the relative risk of mortality for type 1 diabetes patients compared to the general population: exploring temporal changes in relative mortality. *PLoS ONE* 2014; 9(11): e113635. DOI: 10.1371/journal.pone.0113635
- Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Eliasson B, Svensson AM, Miftaraj M: Mortality and cardiovascular disease in type 1 and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 376(15): 1407–1418. DOI: 10.1056/NEJMoa1608664
- Podar T: Mortality in patients with childhood-onset type 1 diabetes in Finland, Estonia, and Lithuania. *Diabetes Care* 2000; 23(3): 290–294. DOI: 10.2337/diacare.23.3.290
- Hillier TA, Pedula KL: Complications in young adults with early-onset type 2 diabetes: losing the relative protection of youth. *Diabetes Care* 2003; 26(11): 2999–3005. DOI: 10.2337/diacare.26.11.2999
- Dart AB: Earlier onset of complications in youth with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37(2): 436–443. DOI: 10.2337/dc13-0954
- Al-Saeed AH: An inverse relationship between age of type 2 diabetes onset and complication risk and mortality: the impact of youth-onset type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2016; 39(5): 823–829. DOI: 10.2337/dc15-0991
- Eppeys MC: Prevalence of diabetes complications in adolescents with type 2 compared with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29(6): 1300–1306. DOI: 10.2337/dc05-2470
- Wong J: Morbidity and mortality in young-onset type 2 diabetes in comparison to type 1 diabetes: where are now? *Curr Diab Rep* 2015; 15(1): 566–577. DOI: 10.1007/s11892-014-0566-1
- López-Cuenca A, Gómez-Molina M, Flores-Blanco PJ, Sánchez-Martínez M, García-Marbón A, De Las Heras-Gómez I, et al.: Comparison between type-2 and type-1 myocardial infarction: clinical features, treatment strategies and outcomes. *J Geriatr Cardiol* 2016; 13(1): 15–22. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2016.01.014
- Constantino MI: Long-term complications and mortality in young-onset diabetes: type 2 diabetes is more hazardous and lethal than type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36(12): 3863–3869. DOI: 10.2337/dc12-2455
- Wibell L, Nyström L, Ostman J, Arnqvist H, Blohmé G, Lithner F, et al.: Increased mortality in diabetes during the first 10 years of the disease. A population-based study (DISS) in Swedish adults 15–34 years old at diagnosis. *J Intern Med* 2001; 249(3): 263–270. DOI: 10.1046/j.1365-2796.2001.00802.x
- Dart AB, Sellers EA, Martens PJ, Rigatto C, Brownell MD, Dean HJ: High burden of kidney disease in youth-onset type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35(6): 1265–1271. DOI: 10.2337/dc11-2312
- Luk AO, Lau ES, So WY, Ma RCW, Kong APS, Ozaki R, et al.: Prospective study on the incidences of cardiovascular-renal complications in Chinese patients with young-onset type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37(1): 149–157. DOI: 10.2337/dc13-1336
- Yokoyama H, Okudaira M, Otani T, Sato A, Miura J, Takaike H, et al.: Higher incidence of diabetic nephropathy in type 2 than in type 1 diabetes in early-onset diabetes in Japan. *Kidney Int* 2000; 58(1): 302–311. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2000.00166.x
- Dabelea D, Rewers A, Stafford JM, et al.: Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics* 2014; 133(4): e938–e945. DOI: 10.1542/peds.2013-2795
- Maahs DM, Hermann JM, Holman N, Foster NC, Kapellen TM, Allgrove J, et al.: Rates of diabetic ketoacidosis: international comparison with 49,859 pediatric patients with type 1 diabetes from England, Wales, the U.S., Austria, and Germany. *Diabetes Care* 2015; 38(10): 1876–1882. DOI: 10.2337/dc15-0780
- Barski L, Nevzorov R, Harman-Boehm I, Rabaev E, Zektser M, Zeller L, et al.: Comparison of diabetic ketoacidosis in patients with type-1 and type-2 diabetes mellitus. *Am J Med Sci* 2013; 345(4): 326–330. DOI: 10.1097/MAJ.0b013e31827424ab
- Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergental RM, Gapstur SM, Habel LA, et al.: Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care* 2010; 33(7): 1674–1685. DOI: 10.2337/dc10-0666
- Sona MF, Myung SK, Park K, Jargalsaikhan G: Type 1 diabetes mellitus and risk of cancer: a meta-analysis of observational studies. *Jpn J Clin Oncol* 2018; 48(5): 426–433. DOI: 10.1093/jjco/hyy047
- Gordon-Dseagu VL, Shelton N, Mindell JS: Epidemiological evidence of a relationship between type-1 diabetes mellitus and cancer: a review of the existing literature. *Int J Cancer* 2013; 132(3): 501–508. DOI: 10.1002/ijc.27703
- Jermendy G, Kempler P, Abonyi-Tóth Z, Rokszin G, Wittmann I: Changes in features of diabetes care in Hungary in the period of years 2001–2014. Aims and methods of the database analysis of the National Health Insurance Fund. *Orv Hetil* 2016; 157(32): 1259–1265.
- Hothorn T, Bretz F, Westfall P: Simultaneous inference in general parametric models. *Biom J* 2008; 50(3): 346–363. DOI: 10.1002/bimj.200810425
- Scibilia J, Finegold D, Dorman J, Becker D, Drash A: Why do children with diabetes die? *Acta Endocrinol* 1986; 279(Suppl): 326–333. DOI: 10.1530/acta.0.112s326
- Edge JA, Ford-Adams ME, Dunger DB: Causes of death in children with insulin-dependent diabetes, 1990–96. *Arch Dis Child* 1999; 81(4): 318–323. DOI: 10.1136/adc.81.4.318
- Karges B, Rosenbauer J, Holterhus PM, Beyer P, Seithe H, Vogel C, et al.: Hospital admission for diabetic ketoacidosis or severe hypoglycaemia in 31,330 young patients with type 1 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2015; 173(3): 341–350. DOI: 10.1530/EJIE-15-0129
- Karges B, Schwandt A, Heidtmann B, Kordonouri O, Binder E, Schierloh U, et al.: Association of insulin pump therapy vs. insulin injection therapy with severe hypoglycemia, ketoacidosis, and glycemic control among children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes. *Jama* 2017; 318(14): 1358–1366. DOI: 10.1001/jama.2017.13994
- Rawshani A, Sattar N, Franzén S, Rawshani A, Hattersley AT, Svensson A-M, et al.: Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet* 2018; 392(10146): 477–486. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31506-X